На правах рукописи

СКВОРЦОВА

Юлия Валериевна

ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

14.01.21 - Гематология и переливание крови

14.01.08 - Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва 2018

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Масчан Алексей Александрович - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор;

Новичкова Галина Анатольевна - доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Паровичникова Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-клиническим отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Рукавицын Олег Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный гематолог Министерства обороны РФ;

Белогурова Маргарита Борисовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «____»_____2018 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.050.02 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (www.fnkc.ru).

Автореферат разослан « ____ »_____2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук Д.Ю. Качанов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

В настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является актуальным и зачастую единственным способом излечения многих заболеваний, ранее абсолютно фатальных. К ним относятся как злокачественные заболевания, так и незлокачественные болезни – нарушения обмена веществ, первичные иммунодефициты, различные виды недостаточности кроветворения и многие другие. За последние годы существенно улучшились результаты аллогенной ТГСК. Так, общая 10-летняя выживаемость пациентов с острыми лейкозами, лимфомами, миелодиспластическим синдромом в настоящее время составляет 80-90% при условии сохранения ремиссии в первые 2-5 лет после ТГСК (Wingard J.R., 2011; Majhail N.S., 2017), у больных тяжелой апластической анемией она достигает 90% (Majhail N.S., 2013). Трехлетняя выживаемость детей с первичными иммунодефицитами варьирует от 80 до 90% (Brown L., 2011; Gennery A., 2015). Благодаря аллогенной ТГСК стало возможным продление жизни и улучшение ее качества при врожденных нарушениях обмена веществ, таких как мукополисахаридозы, адренолейкодистрофия, метахроматическая лейкодистрофия (Faraci M., 2017). Больные рефрактерными острыми лейкозами получают единственный шанс достижения клинико-гематологической ремиссии и выживания благодаря аллореактивному эффекту ТГСК и проведению клеточной терапии в посттрансплантационном периоде (Schlenk R.F., 2017). В последние десятилетия все чаще проводятся аллогенные ТГСК, альтернативные родственной совместимой трансплантации, – от неродственных доноров при отсутствии HLA-совместимых сиблингов, трансплантации пуповинной крови, гаплоидентичные ТГСК от одного из родителей при неэффективном поиске неродственного донора с использованием новых технологий Т-клеточной деплеции (Lee D.A., 2016; Tian H., 2016; Peffault de Latour R., 2016; Locatelli F., 2017). Ежегодно по всему миру выполняется более 80 тысяч ТГСК (данные Международной программы доноров костного мозга - National Marrow Donor Program). Однако, аллогенная ТГСК – достаточно «тяжелый» метод лечения, имеющий большое количество как ранних, так и поздних осложнений. Современная сопроводительная терапия позволяет большинству больных пережить ранний посттрансплантационный период - ранняя летальность, не связанная с рецидивами, снизилась с 20-40% в 90-х годах до 5-10% в 2012 г. (Pasquini M.C., 2010; Tanaka Y., 2016), а 100-дневная летальность после аллогенной ТГСК со сниженной токсичностью кондиционирования у детей и подростков не превышает 3% (Satwani P., 2013). В связи с этим возрастает количество пациентов, переживших ТГСК и имеющих отдаленные последствия лечения. Теперь задачей является не только эрадикация основного заболевания и борьба с

острой токсичностью лечения, но и последующее восстановление всех показателей здоровья, включая физические, психологические показатели, качество жизни, социальную адаптацию.

Поздние осложнения (ПО), возникающие после 100-го дня после ТГСК и далее без ограничения во времени, существенно влияют на ТГСК-ассоциированную заболеваемость и смертность (Bhatia S., 2007; Tichelli A., 2015). Две трети пациентов после ТГСК имеют по меньшей мере одно хроническое заболевание к 10 годам после ТГСК, а риск развития жизнеугрожающего состояния достигает 41% к 10 годам после ТГСК (Sun C.L., 2010; Sun C.L., 2013). Множественные поздние эффекты, касающиеся любых органов и систем, нарушают физическое и психологическое состояние детей и подростков, качество жизни, интеграцию в семье и социальную адаптацию и имеют тенденцию накопления с годами. Режимы кондиционирования, а также наличие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) играют ключевую роль в развитии данных осложнений.

Все ПО после ТГСК разделяют на незлокачественные (хроническая РТПХ, патология эндокринной системы, нарушения костного минерального обмена, кардиологические и неврологические осложнения и др.) и злокачественные (посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром, вторичные гемобластозы и солидные опухоли). В нашей стране данная проблема практически не исследована, отсутствуют однозначные алгоритмы наблюдения пациентов после ТГСК, диагностики и лечения поздних эффектов.

Наблюдение, диспансеризация детей после аллогенной ТГСК в России развиты недостаточно вследствие совокупности причин: выписка пациентов на амбулаторное наблюдение по месту жительства, где не накоплен опыт местных специалистов в отношении ведения данной категории больных, отсутствие центров реабилитации для детей после ТГСК, затруднения с госпитализацией больных, требующих стационарного лечения вследствие тяжести осложнений (ограниченность койко-ресурсов отделений трансплантации костного мозга), дефицит научной базы по анализу данных осложнений и разработке протоколов ведения пациентов. Большие затруднения вызывают диагностика и лечение хронической РТПХ, возникающей на поздних сроках после ТГСК и неминуемо приводящей к инфекционным проблемам вследствие активной комбинированной иммуносупрессивной терапии.

Требуется проведение анализа частоты возникновения и структуры ПО аллогенной ТГСК, разработка эффективных методов мониторинга, диагностики, совместного ведения смежными специалистами. Данная проблема в России исследуется впервые и является чрезвычайно актуальной для общего здоровья населения в условиях возрастания количества аллогенных ТГСК в нашей стране.

Цель исследования - улучшить отдаленные результаты аллогенной ТГСК у детей и подростков с помощью разработки и внедрения оптимизированной программы мониторинга, диагностики, профилактики и терапии ПО.

Задачи исследования

1. Провести комплексный анализ частоты встречаемости и структуры ПО аллогенной ТГСК у детей и подростков.
2. Выявить факторы риска развития, а также оценить существующие методы профилактики, диагностики и лечения следующих ПО аллогенной ТГСК:
   1) хронической РТПХ;
   2) поздних неинфекционных поражений легких;
   3) патологии эндокринной системы;
   4) остеопении/остеопороза и аваскулярных некрозов костей;
   5) патологии нервной системы;
   6) патологии сердечно-сосудистой системы;
   7) вторичных злокачественных заболеваний.
3. Провести сравнительный анализ ПО аллогенной ТГСК у детей и подростков, получивших треосульфан- и бусульфан-содержащие миелоаблативные режимы кондиционирования.
4. Определить влияние ПО на выживаемость и социальную адаптацию пациентов после аллогенной ТГСК.
5. Оптимизировать стратегию профилактики и лечебно-реабилитационных мероприятий в отношении ПО аллогенной ТГСК у детей и подростков с помощью разработки соответствующих алгоритмов.
6. Разработать проспективную унифицированную базу данных для мониторинга развития, течения и терапии ПО аллогенной ТГСК у детей и подростков.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации (РФ) на большом клиническом материале и с длительной прослеженностью проведен анализ частоты возникновения и структуры широкого спектра ПО аллогенной ТГСК в педиатрической популяции.

Впервые в РФ осуществлена оценка частоты и степени тяжести, качества профилактики и терапии хронической РТПХ, патологии эндокринной системы и репродуктивной функции, нарушений костного минерального обмена, кардиоваскулярной патологии, неврологических осложнений, поздних неинфекционных поражений легких, а также вторичных злокачественных заболеваний после ТГСК, включая посттрансплантационное лимфопролиферативное

заболевание, вторичные солидные опухоли и вторичные гемобластозы. Показано, что наиболее частым ПО является хроническая РТПХ, которая в свою очередь влияет на развитие комплекса других отсроченных эффектов.

Выявлены основные факторы риска развития ПО - трансплантации от неродственного донора, миелоаблативное кондиционирование с высокими дозами алкилирующих препаратов, предшествующая острая РТПХ II-IV стадии, длительная иммуносупрессивная терапия (ИСТ), что позволяет стратифицировать больных на группы повышенного риска с соответствующей необходимостью проведения тщательного планового мониторинга.

Впервые проведена сравнительная оценка ПО аллогенных ТГСК у детей и подростков, получивших треосульфан и бусульфан в режиме кондиционирования. Показано, что треосульфан-содержащий режим кондиционирования позволяет нивелировать риск развития гипергонадотропного гипогонадизма и снижает частоту других ПО.

Впервые дана оценка терапии ПО у детей и подростков после аллогенной ТГСК. Продемонстрированы высокие показатели 10-летней общей выживаемости пациентов с хронической РТПХ и поздними неинфекционными поражениями легких.

В исследовании впервые показано, что наибольшее влияние на выживаемость и не связанную с рецидивами летальность детей и подростков после аллогенной ТГСК имеют такие ПО, как вторичные злокачественные заболевания, поздние неинфекционные поражения легких и хроническая экстенсивная РТПХ.

Впервые продемонстрировано выраженное снижение риска рецидивов у пациентов, получивших аллогенную ТГСК по поводу злокачественных заболеваний и имеющих хроническую РТПХ.

Настоящая работа впервые в РФ рассматривает влияние ПО на социальную адаптацию детей и подростков после аллогенной ТГСК.

Практическая значимость работы

В работе на основании анализа структуры, частоты и факторов риска развития ПО у детей после аллогенной ТГСК разработаны научно-обоснованные применимые для условий РФ алгоритмы клинико-лабораторной и инструментальной диагностики каждой группы данных осложнений, выявлены критерии, позволяющие относить пациентов в группу высокого риска развития поздних эффектов.

На основании анализа диагностики и терапии детей с ПО аллогенной ТГСК разработана стратегия выбора спектра диагностических мероприятий и рациональной схемы лечения, а также схема мониторинга результатов терапии.

Разработаны и внедрены в практику руководства для врачей по наблюдению и обнаружению ранних симптомов, осуществлению адекватной сопроводительной терапии для пациентов и их семей, а также по мониторингу, раннему выявлению и правильной интерпретации осложнений. Разработаны схемы резюме историй заболевания с указанием факторов риска развития отдаленных эффектов ТГСК для пациентов. Адаптированы шкалы оценки поражения различных органов и систем для детей с хронической РТПХ.

Предложены планы сотрудничества со смежными специалистами, обоснована необходимость мультидисциплинарного подхода в осуществлении диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий для детей с различными ПО аллогенной ТГСК.

Впервые в РФ создана комплексная проспективная база данных наблюдения, диагностики и лечения ПО у детей и подростков после аллогенных ТГСК.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ПО аллогенной ТГСК у детей и подростков являются частой и актуальной проблемой, определяющей заболеваемость и снижение качества жизни пациентов в посттрансплантационном периоде. Отсроченное развитие ассоциированной с ТГСК патологии какого-либо органа или системы, а также их сочетаний происходит у большинства реципиентов аллогенной ТГСК (74%).

2. В структуре ПО аллогенной ТГСК у детей и подростков доминирует хроническая РТПХ (46,4%). На втором месте находится патология эндокринной системы и репродуктивной сферы (32,5%). Реже всего встречаются вторичные злокачественные заболевания (2,8%), но они являются жизнеугрожающими состояниями.

3. Основными факторами, определяющими развитие поздних эффектов аллогенной ТГСК у детей и подростков и позволяющими стратифицировать реципиентов аллогенной ТГСК на группы риска, являются: трансплантации от неродственного донора, миелоаблативное кондиционирование с высокими дозами алкилирующих препаратов, предшествующая острая РТПХ II-IV стадии, длительная иммуносупрессивная терапия.

4. Наличие такого ПО, как хроническая РТПХ, предрасполагает к развитию отсроченной патологии органов дыхания, эндокринной системы, костного минерального обмена, желудочно-кишечного тракта, периферической нервной системы, глаз и полости рта.

5. У пациентов, получивших треосульфан в составе режима кондиционирования, отмечено снижение частоты и изменение структуры ПО по сравнению с больными, получившими бусульфан-содержащее кондициционирование. Выявлено снижение частоты и выраженности эндокринных нарушений, органической патологии центральной нервной системы, вторичной кардиомиопатии, что позволяет говорить об улучшении отдаленных

результатов аллогенной ТГСК с миелоаблативными треосульфан-содержащими режимами кондиционирования.

6. Наибольшее влияние на выживаемость детей и подростков на поздних сроках после аллогенной ТГСК среди всего спектра ПО оказывают экстенсивная хроническая РТПХ, поздние неинфекционные поражения легких и вторичные злокачественные заболевания.

7. Аллореактивный эффект хронической РТПХ после аллогенной ТГСК у детей и подростков с неоплазиями нивелирует риск развития рецидива основного заболевания, при этом показано улучшение 10-летней общей выживаемости.

8. Существующие методы мониторинга, профилактики и лечения ПО позволяют пациентам, прожившим минимум 1 год после аллогенной ТГСК, достичь общей выживаемости 81% и бессобытийной выживаемости 76,1% к 10 годам после ТГСК. На фоне направленных терапевтических вмешательств у двух третей детей и подростков с ПО возникают улучшение и стабилизация клинического состояния.

9. Наличие любого ПО аллогенной ТГСК приводит к нарушению социальной адаптации у 38% детей и подростков.

Внедрение в практику

Результаты исследования и практические рекомендации, выработанные на основании проведенного исследования, используются в работе отделений: трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №1, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2, кратковременного лечения, консультативно-диагностического отделения, лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле», боксированного отделения детской гематологии/онкологии, отделения онкогематологии, отделения подростков и молодых взрослых, реанимации и интенсивной терапии, клинической психологии, лучевой терапии, лучевой диагностики, ультразвуковой диагностики, функциональной диагностики; лабораторий: патоморфологии, цитогенетики и молекулярной генетики, молекулярной биологии, физиологии и патологии стволовых клеток, клинико-диагностической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ); отделений трансплантации костного мозга и дневного стационара гематологического и онкологического профиля ФГБУ «Российская детская клиническая больница» («РДКБ») МЗ РФ; в работе региональных центров детской гематологии/онкологии, осуществляющих совместное ведение пациентов с ПО аллогенной ТГСК со специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ.

На основании материалов, изложенных в работе, созданы и внедрены в практику работы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ апробационные протоколы лечения хронической РТПХ и поздних осложнений аллогенной ТГСК; разработаны и опубликованы методические рекомендации для врачей-гематологов, педиатров и смежных специалистов.

Апробация диссертации

Материалы и основные положения диссертации представлены в докладах на национальных и международных конференциях (постерный доклад в 2005 г. на Евроконференции по РТПХ, Сесимбра, Португалия; устная презентация в 2007 г. на Европейской школе гематологов, посвященной вопросам ТГСК у детей, Генуя, Италия; устная презентация в 2008 г. на Школе Европейского сообщества по трансплантации костного мозга, Загреб, Хорватия; постерный доклад в 2008 г. на конференции «Magic Bullets», Нюрнберг, Германия), обсуждены на международной конференции по поздним осложнениям терапии онкогематологических заболеваний у детей (2011 г., Амстердам, Голландия), доложены и обсуждены на Межрегиональных совещаниях Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, РФ, 2012 и 2015 гг.); представлены в качестве лекционного материала в клинике St. Jude Research Hospital (США, Мемфис) в 2010 г., в клинике Great Ormond Street Hospital (Великобритания, Лондон) в 2013 г.; опубликованы в качестве методических рекомендаций в Российском журнале детской гематологии и онкологии (2015 г.); приняты в качестве абстракта и постерного доклада на 44-й ежегодный Европейский Конгресс общества по трансплантации клеток крови и костного мозга (EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation).

Основные положения и выводы диссертации используются в курсе лекций и семинаров на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ.

По результатам исследования опубликовано 46 научных печатных работ, в том числе в журналах, рекомендованных в перечне ВАК, – 28.

Диссертация апробирована на совместной Научно-практической конференции сотрудников клинических и лабораторных отделов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ 23 января 2018 г.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание используемых в работе материалов и методов исследований, 4 главы, посвященные результатам собственных исследований, заключения по каждому разделу, выводы и практические рекомендации, а также два приложения. Объем работы составляет 492 страницы

машинописного текста. Работа иллюстрирована 89 таблицами и 161 рисунком (без учета приложений). Библиография содержит 742 источника литературы, включая 4 отечественных и 738 иностранных.

Работа выполнена в Институте гематологии, иммунологии и клеточных технологий (зав. институтом – зам.директора НМИЦ ДГОИ член-корреспондент РАН, доктор мед. наук, профессор Масчан А.А., руководитель отделом – доктор мед.наук Масчан М.А.) ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (генеральный директор – академик РАН, профессор А.Г. Румянцев; медицинский директор – доктор мед. наук Г.А. Новичкова; главный врач – к.м.н. Д.В. Литвинов) с учетом данных пациентов отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ (глав. врач – к.м.н. Константинов К.В., ранее - доктор мед. наук, профессор Ваганов Н.Н.).

Родители всех пациентов, включенных в исследование, подписывали информированное согласие с обязательным разрешением на обработку персональных данных в научных целях.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Критерии отбора и сбора данных

В исследование включены 289 детей и подростков, получивших аллогенную ТГСК на базе отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ/ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ за период с января 1994 г. по июль 2011 г. Минимальный срок наблюдения составил 1 год, максимальный – 18,5 лет (медиана 7,7 лет). Точкой цензурирования данных явилась дата 04.05.2017 г. Критерии включения – все пациенты в возрасте от рождения до 19 лет, получившие ТГСК за указанный период, и прожившие минимум 1 год после ТГСК. Пациенты, умершие или выбывшие на первом году после ТГСК (71 из 360 госпитализированных детей), анализу не подвергались, так как основными причинами их заболеваемости и смертности являлись ранние осложнения и токсические эффекты, а также рецидивы основного заболевания.

Сбор информации проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных ФГБУ «РДКБ» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Информацию о диагностике и терапии, проводившихся вне данных учреждений, получали из сопроводительной документации, а также в электронном виде от врачей гематологических центров регионов, а

также самих пациентов и их родителей. Собранные данные проспективно регистрировались в специально разработанной исследовательской базе данных в программе Microsoft Excel 2010, содержащей 110 регистрационных полей.

Конечными точками исследования служили кумулятивные риски развития ПО, общая выживаемость, бессобытийная выживаемость, риск развития рецидива, не связаная с рецидивами летальность. Конкурирующими событиями считали смерть, неприживление и отторжение трансплантата (неприживление и отторжение трансплантата вели к повторным ТГСК, которые в данном анализе не учитывали).

Методы обследования пациентов

Стандартное обследование пациентов на поздних сроках после аллогенной ТГСК включало в себя следующие методы (реализованные в «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» либо по месту жительства):

1) физикальный осмотр пациента с измерением антропометрических показателей;
2) лабораторные исследования:

- клинический общий анализ крови;
- развернутый биохимический анализ, включающий показатели функции почек и печени, электролиты, липидограмму, лактатдегидрогеназу, ферритин, глюкозу;
- общий анализ мочи;
- анализ крови на сывороточные иммуноглобулины G;
- иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови;
- анализ крови на химеризм (для пациентов с высоким риском отторжения);
- гормональный профиль: тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин свободный, тетрайодтиронин свободный, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол или тестостерон, кортизол, антимюллеровский гормон (АМГ) или ингибин В, по показаниям: инсулиноподобный фактор роста-1, соматотропный гормон;
- коагулограмма;
- по показаниям – биопсия кожи и/или слизистой оболочки с гистологическим исследованием, исследование субстратов на вирусы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), костно-мозговая и люмбальная пункции;

3) инструментальные исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек, малого таза (для девочек), щитовидной железы, тесты функции внешнего дыхания (ФВД), электроэнцефалография (ЭЭГ), по показаниям – электронейромиография (ЭНМГ),

компьютерная томография (КТ) легких, рентгенография костей и магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов;

4) осмотр специалистами - окулистом, кардиологом, неврологом, гинекологом, стоматологом, эндокринологом, нутрициологом, ортопедом, в ряде случаев – психологом, психиатром.

Объем и периодичность исследований зависели от срока после ТГСК, а также характера и выраженности текущих осложнений.

Общая характеристика пациентов

Медиана возраста на момент ТГСК составила 9 лет (разброс: 1 мес – 19 лет), на момент последнего контакта – 16,7 лет (разброс: 3,6 – 34,2 гг.). При этом 150 детей (52%) получили аллогенную ТГСК в возрасте младше 10 лет. Мальчиков было 170 (59%), девочек – 119 (41%). Распределение пациентов в зависимости от периода полового развития на момент ТГСК представлено следующим образом: до пубертата – 172 ребенка (114 мальчиков и 58 девочек), во время пубертата – 93 пациента (50 мальчиков и 43 девочки), после пубертата – 24 человека (6 мальчиков и 18 девочек).

Трансплантационные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - *Трансплантационные характеристики пациентов выборки*

Характеристики	***Количество пациентов, абс.***	***%***
Диагнозы:		
злокачественные заболевания[1]	152	53
незлокачественные заболевания	137	47
Источник ГСК[2]:		
костный мозг	172	60
стволовые клетки крови	91	31
пуповинная кровь	13	4,5
комбинации	13	4,5
Вид донора:		
совместимый родственный	181	63
совместимый неродственный	90	31
гаплоидентичный (с Т-клеточной деплецией)	18	6
Совместимость по полу:		
совместимы	153	53
донор женского пола у пациента мужского пола	83	29
донор мужского пола у пациента женского пола	53	18
АВО-совместимость:		
совместимы	159	55
большая несовместимость	50	17
малая несовместимость	63	22

Характеристики	*Количество пациентов, абс.*	*%*
смешанная	17	6
Режим кондиционирования: миелоаблативный немиелоаблативный	 204 85	 71 29
Клеточная терапия после ТГСК, в том числе: повторная ТГСК	57 22	20 8
Профилактика РТПХ: циклоспорин-содержащая такролимус-содержащая другая или отсутствует	 214 71 4	 74 25 1
Переносимость ингибиторов кальциневрина: не толерировали получали	 86 203	 30 70
Острая РТПХ 0-I стадии II-IV стадии	 141 148	 49 51
CMV[3]-реактивация нет да	 189 100	 65 35

Примечание. – [1] – гемобластозы, солидные опухоли, семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром; - [2] - ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; - 3 - CMV (Cytomegalovirus) – цитомегаловирус

Характеристика программ трансплантации и оценка ПО

Совместимость донора определяли согласно стандартным международным критериям группы EBMT. При проведении неродственных трансплантаций поиск донора осуществляли в немецком регистре доноров костного мозга имени Стефана Морша (Биркенфельд, Германия) и редко – в регистрах банков пуповинной крови г. Москвы и г. Самары.

Режимы кондиционирования подразделялись на миелоаблативные, содержащие высокие дозы алкилирующих препаратов и их сочетания или тотальное облучение тела (ТОТ), и немиелоаблативные, в которых дозы алкилирующих агентов меньше таковых, вызывающих необратимую аплазию кроветворения, либо в которых алкиляторы отсутствуют.

Профилактика РТПХ с преимущественным применением ингибиторов кальциневрина - циклоспорина А (CsA) и такролимуса - проводилась всем пациентам, кроме двух. Под отсутствием толерирования ингибиторов кальциневрина понимали невозможность их дальнейшего приема в силу нефротоксичности или других осложнений.

Сопроводительная терапия носила стандартный характер согласно рекомендациям группы EBMT с учетом оптимизации во времени и включала в себя профилактику основных ранних токсических и инфекционных осложнений аллогенной ТГСК.

Поздними осложнениями считали любые нарушения со стороны различных органов и систем, возникшие в отсроченном периоде после ТГСК (условно после 100 дней от момента ТГСК) и очевидно связанные с ее проведением.

Оценка ПО реципиентов аллогенной ТГСК проводилась согласно результатам комплексного обследования с учетом международных рекомендаций по скринингу (Majhail N.S., 2012). Проводили подробный анализ таких незлокачественных ПО, как хроническая РТПХ, поздние неинфекционные поражения легких, патология эндокринной системы, нарушения костного минерального обмена, патология нервной системы и сердечно-сосудистой системы. Для оценки поражения остальных органов и систем использовались эпидемиологические характеристики. Также оценивали развитие злокачественных ПО – посттрансплантационного лимфопролиферативного синдрома (ПТЛПЗ), вторичных гемобластозов и солидных опухолей.

Под хронической РТПХ понимали ауто- и аллоиммунные нарушения с поражением множества органов и систем, формированием иммунного дефицита и нарушением качества жизни. Для упрощения анализа использовали модифицированную историческую классификацию хронической РТПХ с разделением на ограниченную и экстенсивную формы.

Поздними неинфекционными поражениями легких (Late Onset Noninfectious Pulmonary Complications, LONIPC) считали облитерирующий бронхиолит, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (в настоящее время – криптогенная организующаяся пневмония) и синдром идиопатической пневмонии. Для определения самого частого LONIPC – облитерирующего бронхиолита - использовали критерии Консенсуса по клиническим исследованиям хронической РТПХ от 2014 г. (Jagasia M.H., 2015).

За пубертатный возраст принимали интервалы 10-14 лет для девочек и 12-16 лет для мальчиков с учетом формирования вторичных половых признаков. Уровень полового развития определяли с использованием оценки по Таннеру.

Гипергонадотропный гипогонадизм (ГГ) определяли на основании отсутствия развития вторичных половых признаков у девочек до 13 лет, отсутствия менструаций у девочек до 15 лет, отсутствия вторичных половых признаков у мальчиков до 14 лет – в сочетании с повышением уровней ФСГ и ЛГ в сыворотке крови.

Вторичный гипотиреоз определяли как повышение ТТГ с сопутствующим снижением тироксина и трийодтиронина (субклиническая форма - повышение ТТГ при нормальных уровнях тироксина и трийодтиронина).

Под снижением роста или веса подразумевали показатели данных величин ниже 25 процентиля для соответствующей возрастной категории, под задержкой физического развития -

антропометрические показатели роста и веса ниже 3-5-го процентиля или их значительное снижение за короткий срок.

Наличие остеопении/остеопороза устанавливали на основании заключений рентгенологических исследований костной ткани (в период с 1994 по 2002 гг.) и результатам компьютерной рентгеновской остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника (с 2003 по 2011 гг.) согласно стандартным критериям: остеопения – z-score костной плотности ≤ -2,0; остеопороз – ≤ -2,0 и наличие в анамнезе переломов костей ног, компрессионных переломов позвоночника, ≥ 2 переломов трубчатых костей рук. Для диагностики аваскулярных некрозов (АВН) использовали рентгенологическое исследование костей, а также проведение МРТ, критерием диагностики АВН считали характерные рентгенологические данные от картины отека до формирования классической зоны некроза.

Вторичной кардиомиопатией (симптоматической кардиомиопатией, миокардиодистрофией) считали гетерогенную группу поражений миокарда различной этиологии, для которой характерны дистрофические изменения сердечной мышцы и развитие дисфункции левого желудочка.

Терапия ПО зависела от вида осложнения и носила характер, специфический для каждой конкретной группы отдаленных эффектов. Оценка ответа на лечение осуществлялась согласно предложенным нами унифицированным критериям ответа каждой конкретной группы нарушений и характеризовалась как улучшение, стабилизация и прогрессирование заболевания, а для оценки ответа на терапию хронической РТПХ использовали стандарты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (полный ответ, частичный ответ, стабилизация, прогрессирование) (Carpenter P.A., 2015).

Оценку социальной адаптации как интеграции ребенка/подростка в окружающую его среду проводили путем опроса пациента и его родителей с помощью учета социальной полезной деятельности (учеба, работа, помощь по дому), личных и социальных взаимоотношений (наличие друзей/партнеров, способность устанавливать новые контакты), степени автономности и взаимодействия (самостоятельный уход за собой, отсутствие агрессивности в поведении). Использовали предложенные нами упрощенные критерии оценки – адаптация сохранена (активная жизнь с выстроенным взаимодействием), адаптация снижена (обучение на дому или дистанционно, посещение изолированных занятий/кружков, ограниченный круг общения, отсутствие партнера), адаптация резко снижена (отсутствие учебы/работы, продуктивного взаимодействия, потребность в уходе, элементы агрессивного поведения).

Статистический анализ

Для хранения данных и проведения первичной обработки использовали базу данных в программе Excel Microsoft Office 2010. Анализ проводили с помощью статистического пакета R 3.4 (Австрия) в программе R-Studio 1.0 (США).

Для описания количественных данных использовались абсолютные значения признака и проценты, для описания количественных непрерывных данных – медиана и среднее арифметическое с указанием разброса и среднестатистического отклонения. Для анализа непараметрических данных в таблицах сопряженности применяли критерий хи-квадрата. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Для сравнения кривых использовался непараметрический log-rank критерий. Общую выживаемость (Overall Survival, OS) для всех пациентов рассчитывали от даты проведения ТГСК до смерти от любой причины или до даты последнего контакта с больным. Бессобытийную выживаемость (Event-Free-Survival, EFS) рассчитывали от даты проведения ТГСК до любого «отрицательного» события (неприживление, отторжение трансплантата, рецидив, возврат основного заболевания, смерть от любых причин в зависимости от того, какое событие наступило первым) до даты последнего контакта с больным, если такого события не произошло. Безрецидивную выживаемость (Relapse-Free Survival, RFS) для пациентов со злокачественными заболеваниями, достигших ремиссии, рассчитывали от даты ТГСК до даты возникновения рецидива. Для больных с неоплазиями также смотрели риск развития рецидива, как более точный показатель прогрессирования заболевания (Cumulative incidence of Relapse, CIR). Под не связанной с рецидивами летальностью (Nonrelapse Mortality, NRM) понимали риск смерти без рецидива/прогрессии основного заболевания.

Кумулятивная вероятность развития события оценивалась по методу конкурирующих рисков. Для описания кумулятивных рисков, в виду присутствия цензурирования (датой цензурирования считали дату последнего контакта), использовали анализ выживаемости, а именно - оценку кумулятивного риска (КР) и ее 95%-й доверительный интервал (ДИ), таким образом учитывали конкурирующие события. Для проверки гипотез и сравнения кумулятивных рисков между группами использовали критерий Грея.

Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$ (двусторонний тест).

Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 04.05.2017.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая оценка исходов и поздних осложнений аллогенной ТГСК

Из 289 пациентов, включенных в исследование, приживление зарегистрировано у 283 (98%). Двадцати двум детям потребовалась повторная ТГСК (5 случаев неприживления, 7 отторжений, 7 рецидивов, 3 случая гипофункции трансплантата при наличии смешанного химеризма).

Поражение хотя бы одного органа или системы, ассоциированное с проведенной аллогенной ТГСК, зарегистрировано у 214 больных (74%). Большинство пациентов имели сочетанные ПО. Общая встречаемость ПО аллогенной ТГСК у детей и подростков представлена в Таблице 2.

Таблица 2 - *Общая встречаемость ПО аллогенной ТГСК у детей и подростков*

Поздние осложнения	***Значение, абс. (%)***	***КР, % (95%-й ДИ)****
Незлокачественные ПО		
Хроническая РТПХ, экстенсивная форма	134 (46,4) 75 (25,9)	45,1 (39-50,6) 24,6 (19,5-29,5)
Поздние неинфекционные поражения легких	26 (9)	8,3 (5-11,5)
Эндокринные нарушения: Всего Гипергонадотропный гипогонадизм Вторичный гипотиреоз Нарушения роста и развития	 94 (32,5) 33 (11,4) 19 (6,6) 33 (11,4)	 - 17,7 (10,5-24,3) 12,4 (4-20,1) -
Нарушения костной минеральной плотности и АВН	48 (16,6)	17,0 (12,4-21,4)
Патология центральной нервной системы и психоневрологические нарушения	62 (21,5)	-
Патология периферической нервной системы	38 (13,1)	-
Сердечно-сосудистая патология	56 (19,4)	-
Патология желудочно-кишечного тракта	77 (26,6)	-
Патология моче-половой системы	32 (11,1)	-
Патология органов зрения	77 (26,6)	-
Патология ЛОР-органов	40 (13,8)	-
Патология полости рта	30 (10,4)	-
Злокачественные ПО		
Всего	9 (2,8)	8,1 (0-16)
ПТЛПЗ	3 (1,0)	-
Вторичные солидные опухоли	4 (1,4)	-
Вторичные гемобластозы	1 (0,3)	-

*Примечание. - * - Значения кумулятивного риска развития патологии приведены в том случае, когда было возможно проведение точного статистического анализа*

Риски развития незлокачественных поздних осложнений и результаты их лечения

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Характеристика пациентов

Возникновение хронической РТПХ отмечалось у 134 детей (46,4% от всей выборки). Развитие хронической РТПХ у преобладающего большинства пациентов произошло на первом году после ТГСК (медиана наступления осложнения – 4 мес, разброс: от 1 мес до 5 лет).

В зависимости от объема поражения 59 (44%) пациентов имели ограниченную форму (изолированное поражение кожи и/или печени), а 75 (56%) детей развили экстенсивное поражение с вовлечением различных органов и систем. Преобладали комбинированные формы поражения с вовлечением трех и более органов (110 больных, 82%). Хроническая экстенсивная РТПХ определяла развитие 67,5% патологии желудочно-кишечного тракта, 63,7% патологии органов зрения, 70% патологии полости рта. Медиана возраста пациентов с хронической РТПХ на момент ТГСК составила 10 лет (разброс: 2 мес – 19 лет), на момент последнего контакта – 16,7 лет (разброс: 3,75 – 34 г.). Хроническая РТПХ имела развитие у 85 мальчиков и 49 девочек.

Характеристики пациентов с хронической РТПХ представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - *Характеристики пациентов с хронической РТПХ после аллогенной ТГСК*

Характеристики	***Ограниченная форма***		***Экстенсивная форма***	
	n = 59	%	n = 75	%
Диагнозы:				
злокачественные	27	46	48	64
незлокачественные	32	54	27	36
Источник ГСК:				
костный мозг	40	68	50	67
стволовые клетки крови	12	20	19	25
пуповинная кровь	4	7	3	4
комбинации	3	5	3	4
Вид донора:				
совместимый родственный	39	66	36	48
совместимый неродственный	18	31	36	48
гаплоидентичный	2	3	3	4
Антигенные расхождения	8	16	15	20
Режим кондиционирования:				
миелоаблативный	35	59	61	81
немиелоаблативный	24	41	14	19
Антитела в кондиционировании:				
нет	22	37	27	36
АТГ (+анти-CD20 в 10 случаях)	32	54	46	61,3
Анти-CD52	3	5	1	1,3
Анти-CD20	2	3	1	1,3

Характеристики	*Ограниченная форма*		*Экстенсивная форма*	
	n = 59	%	n = 75	%
Несовместимость по полу:				
донор Ж→М	16	27	33	44
донор М→Ж	10	17	11	15
совместимы	33	56	31	41
АВО-несовместимость				
большая	9	15	18	24
малая	12	20	14	19
комбинированная	2	3	3	4
совместимы	36	61	40	53
Профилактика РТПХ:				
нет	-	-	2	3
моно-CsA	7	12	7	9
CsA+MTX	12	20	9	12
CsA+MMF	24	41	4	5
CsA+MTX+MMF	1	2	27	36
Такролимус+MMF	15	25	26	35
Не толерировали	*6*	*10*	*8*	*11*
Инфузии донорских лимфоцитов	7	12	7	9
CMV-реактивация:				
нет	35	59	42	56
да	24	41	33	44
Острая РТПХ:				
нет	17	29	12	16
I стадия	10	17	7	9
II-IV стадии	32	54	56	75

Кумулятивные риски развития хронической РТПХ

Кумулятивный риск развития хронической РТПХ в нашей выборке составил 45,1% (95%-й ДИ 39,0-50,6), при этом наиболее значимыми факторами, влияющими на ее развитие, явились: предшествующая острая РТПХ II-IV стадии – у 58,2% развилась хроническая РТПХ в отличие от 31,4% с острой РТПХ 0-I стадии ($p < 0,001$) (Рисунок 1), трансплантации от неродственного донора – частота хронической РТПХ 57,9% в отличие от 41% при ТГСК от родственного донора и 22,2% в случае гаплоидентичной ТГСК ($p = 0,002$) (Рисунок 2), CMV-реактивация – 55,1% ($p = 0,007$), несовместимость по полу – при трансплантации от донора женского пола реципиенту мужского пола риск развития хронической РТПХ достигает 57,3% ($p = 0,023$), профилактика РТПХ такролимусом – 56,5% в отличие от 42,2% при профилактике циклоспорином ($p = 0,03$).

При изолированном рассмотрении ограниченной и экстенсивной форм выявлено следующее. Частота развития ограниченной хронической РТПХ составила 20,4% (95%-й ДИ 15,6-25), риск ее возникновения оказался достоверно выше для пациентов старше 10 лет - 27,4% против 14,1% в меньшем возрасте ($p = 0,004$), а также при немиелоаблативном

кондиционировании – 27,8% в отличие от 17,3% при миелоаблативном кондиционировании (p = 0,031), для остальных характеристик значимых различий не найдено.

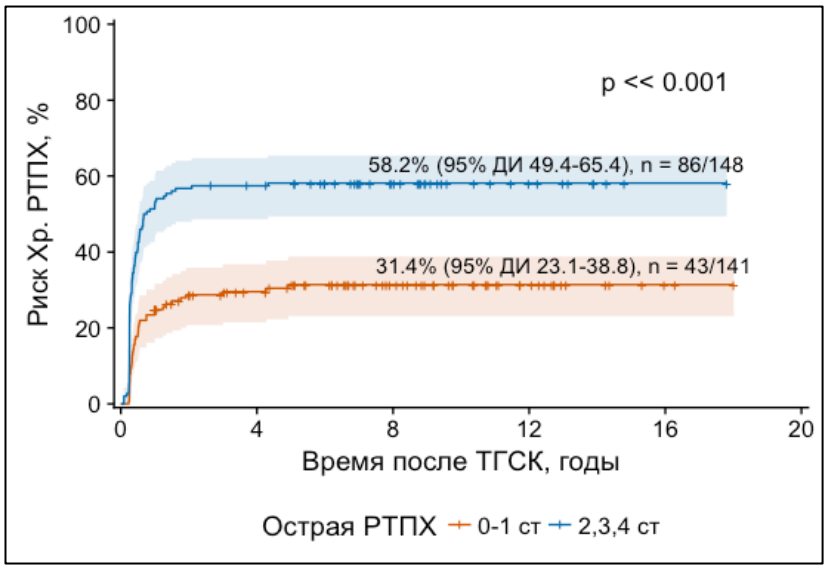


Рисунок 1 - *Риск развития хронической РТПХ в зависимости от наличия предшествующей острой РТПХ различных стадий*

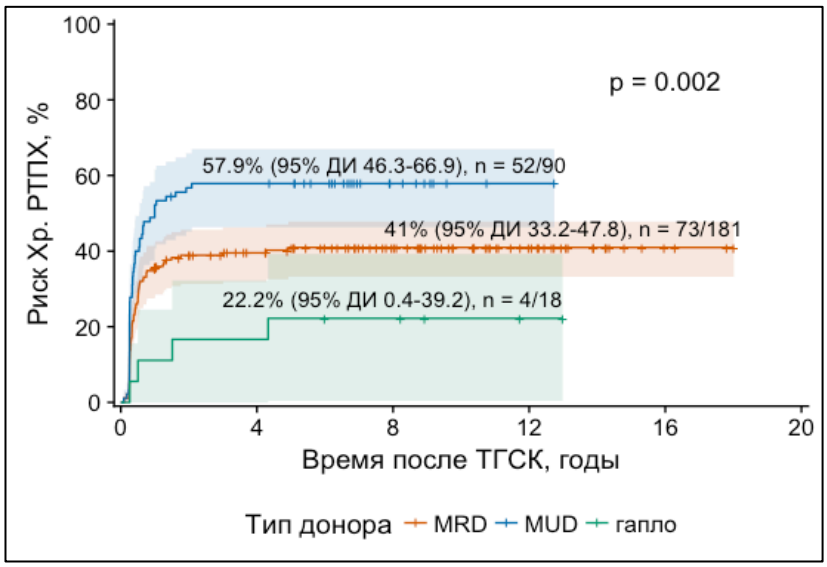


Рисунок 2 - *Риск развития хронической РТПХ в зависимости от типа донора (MRD – совместимый родственный, MUD – совместимый неродственный, гапло – гаплоидентичный)*

Ожидаемые и статистически значимые различия обнаружены при анализе факторов риска экстенсивной хронической РТПХ (частота развития 24,6% с 95%-м ДИ 19,5-29,5): риск ее развития при наличии острой РТПХ II-IV стадий составил 36,5% в отличие от 12,2% при РТПХ 0-I стадии (p << 0,001), ТГСК от неродственного донора повышает риск развития экстенсивной

хронической РТПХ до 37,8% в отличие от 19,4% при родственных ТГСК и 11,1% при гаплоидентичной ТГСК (p = 0,001), ТГСК от донора женского пола реципиенту мужского пола – риск 37,6% в отличие от 20,8% при ТГСК от донора мужского пола реципиенту женского и 19% при совместимости по полу (p = 0,005), применение миелоаблативного кондиционирования – риск 28,5% против 15,4% при немиелоаблативном кондиционировании (p = 0,02), профилактика РТПХ такролимусом – риск 35,2% в отличие от 21,6% при профилактике CsA (p = 0,031), злокачественные заболевания – риск 29,6% в отличие от 19,2% при незлокачественных (p = 0,044).

Для развития экстенсивной хронической РТПХ важным оказался временной промежуток, в котором осуществляли ТГСК: риск развития данной формы РТПХ за период с 1994 по 1999 гг. составил 29,2%, с 2000 по 2004 гг. снизился до 14,9%, а с 2005 по 2011 гг. снова возрос до 27,4%.

Терапия и ее исходы

Лечение хронической РТПХ проводили согласно рекомендациям консенсуса ВОЗ 2005 г.

В группе 59 больных ограниченной хронической РТПХ местную терапию топическими глюкокортикостероидами (ГКС) и другими иммуносупрессантами проводили 14 пациентам, системное лечение получили 45 детей. При этом 15 больных (25%) получали ГКС в низких дозах более 6 мес.

Лечение 75 пациентов с экстенсивной хронической РТПХ было в большинстве случаев многокомпонентным и включало в себя сочетание ГКС, ингибиторов кальциневрина, микофенолята мофетила (MMF) с подключением других препаратов и/или методов: ритуксимаб использовали у 17 детей, циклофосфамид - у 12, экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) проводили 11 пациентам, реже применяли делагил, иматиниб, метотрексат, рапамицин, этанерцепт, пеницилламин, азатиоприн, даклизумаб, мезенхимальные стволовые клетки, у единичных пациентов использовали торако-абдоминальное облучение, руксолитиниб, низкие дозы интерлейкина-2. Шестьдесят два пациента (82%) принимали ГКС длительностью более 6 мес.

При этом полный ответ наблюдали у всех пациентов с ограниченной РТПХ и 53 больных экстенсивной формой хронической РТПХ (70,7%). Длительность терапии в последнем случае составляла в среднем от 3 до 5 лет. Частичный ответ отмечался у 8 пациентов хронической экстенсивной РТПХ (10,7%), эти дети до сих пор получают ИСТ в различном объеме. Четырнадцать больных (18,6%) имели прогрессию хронической РТПХ, что привело к летальному исходу.

Из 134 пациентов с хронической РТПХ умерли 16 человек (12%). За исключением двух случаев, все пациенты имели в качестве непосредственной причины смерти экстенсивную хроническую РТПХ и/или инфекции на фоне многокомпонентной ИСТ.

Общая и бессобытийная выживаемости пациентов с хронической РТПХ составили: OS 84,1% и EFS 80,3%, а для больных экстенсивной хронической РТПХ - OS 78,9% и EFS 74,3%.

Из выживших 118 пациентов у 111 возможно было оценить степень адаптации их в обществе по данным опросов детей и их семей - в группе пациентов с ограниченной РТПХ 28% пациентов отмечают снижение адаптации и трудности в общении, тогда как в группе пациентов с экстенсивной хронической РТПХ адаптация оказалась снижена у 61% детей и подростков.

Обсуждение

Частота встречаемости хронической РТПХ по данным нашей выборки оказалась весьма высокой – 46,4% (КР 45,1%), что может быть объяснено большим хронологическим промежутком анализа – с 1994 по 2011 гг. Также важен тот факт, что постановка диагноза хронической РТПХ носит субъективный характер, использование более четких критериев стало возможным только после проведения консенсусов ВОЗ в 2005 и в 2014 гг. Разделение анализа на временные интервалы (1994-1999 гг., 2000- 2004 гг., 2005-2011 гг.) позволило частично установить причину гетерогенности данных. В 1994-1999 гг. подбор доноров осуществляли согласно результатам серологического HLA-типирования, что подразумевает ошибки и недостаточную диагностику антигенных различий. С 2000 г. активно применяли технику молекулярного HLA-типирования с высокой степенью разрешения, что улучшило отдаленные результаты ТГСК. Рост встречаемости хронической РТПХ в последние 6 лет госпитализаций совпал с возрастанием количества неродственных трансплантаций.

Главным фактором риска хронической РТПХ остается острая РТПХ II-IV стадии, остальными достоверно значимыми факторами являются трансплантация от неродственного донора, ТГСК от донора женского пола реципиенту мужского пола. Взаимовлияющим фактором является CMV-реактивация. Для экстенсивной хронической РТПХ дополнительными значимыми факторами явились миелоаблативное кондиционирование, диагноз злокачественного заболевания, использование такролимуса в профилактике РТПХ.

При наличии данных факторов пациента следует относить в группу высокого риска развития хронической РТПХ и осуществлять очень тщательный и частый мониторинг, включая физикальный осмотр в специализированном центре, а также такие простые дополнительные методы исследования как тесты ФВД.

Поздние неинфекционные поражения легких

Характеристика пациентов

Частота встречаемости LONIPC в нашей выборке составила 9% от всех пациентов (26 человек). Все эти дети имели хроническую экстенсивную РТПХ (19% случаев от всех пациентов с хронической РТПХ и 35% в структуре больных экстенсивной хронической РТПХ).

Медиана возраста данной группы пациентов на момент ТГСК составила 9,5 лет (разброс: 1 г. – 17 лет), на момент последнего контакта – 16 лет (разброс: 5,85 – 25 лет). При этом 13 пациентов имели на момент ТГСК возраст до 10 лет, остальные 13 человек - 10 лет и старше. Преобладали мальчики – 20 больных (77%). Двадцать больных (77%) получили аллогенную ТГСК по поводу гемобластозов, 6 (23%) – по поводу незлокачественных заболеваний. Источниками ГСК в большинстве случаев явились костный мозг – у 18 детей (69%) и стволовые клетки крови – у 7 пациентов (27%), у одного ребенка использована комбинация ГСК. Совместимый родственный донор был у 14 больных (54%), совместимый неродственный – у 10 (38%), гаплоидентичный – у 2-х (8%). Двадцать два пациента (85%) получили миелоаблативный режим кондиционирования. Всем детям проводили профилактику РТПХ ингибиторами кальциневрина (в 69% случаев с помощью CsA), при этом половина больных не смогла толерировать данные препараты. Пятнадцать мальчиков (58%) имели ТГСК от донора женского пола, остальные 11 пациентов были совместимы с донорами по полу. ABO-несовместимость отмечалась у 11 больных (42%). Клинически значимую острую РТПХ II-IV стадии развили 18 пациентов (69%). Реактивация CMV зарегистрирована у 11 детей (42%).

Медиана времени выявления LONIPC от момента диагностики хронической экстенсивной РТПХ составила 10 мес (разброс: 5 дней – 4 г.).

В большинстве случаев выявление LONIPC происходило по данным мониторинга функции дыхания – КТ грудной клетки и/или оценке ФВД (17 больных), только у 9 пациентов первоначально имелась клиническая симптоматика в виде сухого кашля и одышки. Биопсию пришлось делать лишь одному больному. После постановки диагноза всем детям проводили регулярный мониторинг КТ и ФВД (с момента достижения 5 лет и старше) 1 р в 2-3 мес. Инфекционный генез поражения исключали по исследованию мокроты и мазков из носа и носоглотки. С целью исключения инфекционного поражения 7 пациентам осуществляли бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с исследованием смывов на инфекционные патогены.

У 21 больного (81%) выявлен облитерирующий бронхиолит (у 8 пациентов с исходом в пневмофиброз), у 5 (19%) – криптогенная организующаяся пневмония (у 3 детей с исходом в пневмофиброз).

Кумулятивные риски развития LONIPC

Общий кумулятивный риск развития LONIPC составил 8,3% (95%-й ДИ 5,0-11,5).

Наиболее значимыми факторами риска развития LONIPCs явились: экстенсивная хроническая РТПХ (КР 31,3% против 0, $p < 0{,}001$, Рисунок 3), острая РТПХ II-IV стадии в анамнезе (КР 12,4% в отличие от 3,8% при острой РТПХ 0-I стадии, $p = 0{,}01$, Рисунок 4), трансплантации от доноров женского пола реципиентам мужского пола (КР достигает 15,6%, $p = 0{,}01$), невозможность получать ингибиторы кальциневрина вследствие их токсичности (КР 14,5% против 5,7% при переносимости ингибиторов кальциневрина, $p = 0{,}016$, Рисунок 5), диагноз злокачественного заболевания (КР 12% против 4% при незлокачественной патологии, $p = 0{,}014$), проведение ТГСК в годы 2005-2011 (КР 11,2% в отличие от 4,2% в годы 1994-1999 и 1,6% в годы 2000-2004, $p = 0{,}043$).

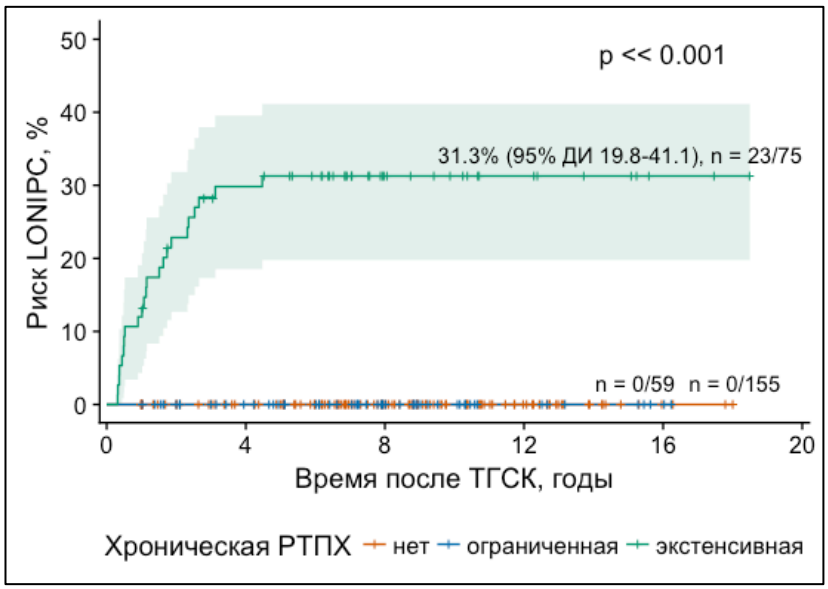


Рисунок 3 - *Риск развития LONIPC в зависимости от наличия хронической экстенсивной РТПХ*

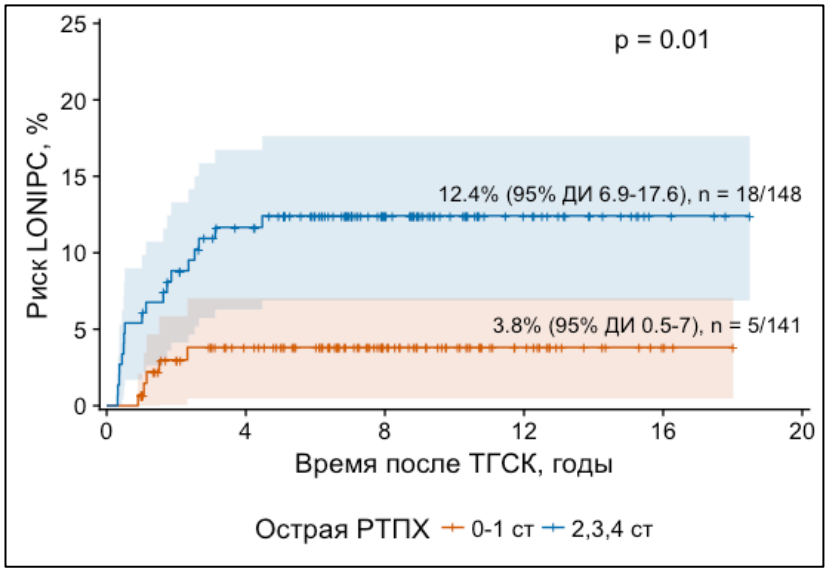


Рисунок 4 - *Риск развития LONIPC в зависимости от стадии острой РТПХ в анамнезе*

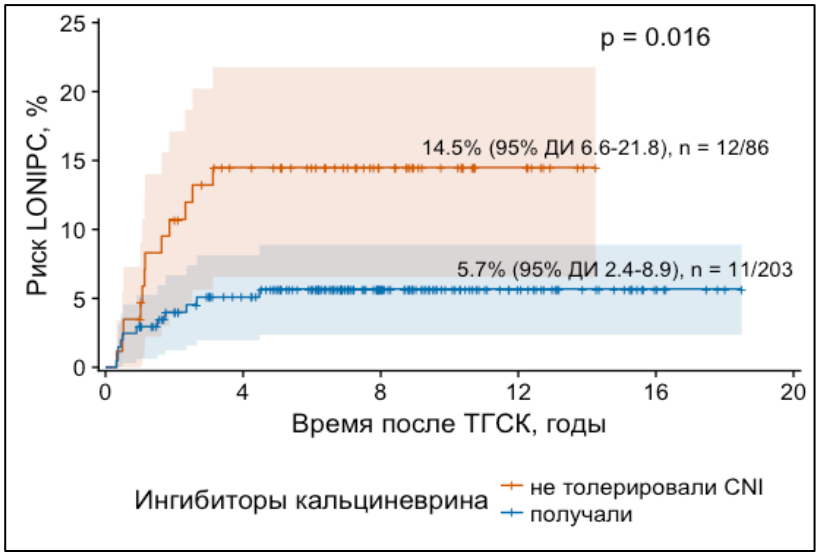


Рисунок 5 - *Риск развития LONIPC в зависимости от переносимости ингибиторов кальциневрина*

Терапия пациентов с LONIPC и ее исходы

Лечение включало комбинированную ИСТ с обязательным использованием ГКС в дозе 0,5-1 мг/кг в сутки первый месяц с переходом на 0,3-0,5 мг/кг в сутки по альтернирующей схеме. В качестве дополнительных компонентов терапии применяли ингибиторы кальциневрина, MMF, циклофосфамид, ЭКФ, ритуксимаб, остальные виды лечения использовались эпизодически. При этом 24 ребенка (92%) принимали ГКС длительно, более 6

мес. В качестве обязательных компонентов терапии с 2006 г. использовали ингаляционные ГКС, прием азитромицина и монтелукаста.

Ответ на лечение был получен у 20 пациентов (77%). При этом 7 детей имели полное разрешение поражения легких, у остальных 13 произошла стабилизация процесса, однако, у 8 сохраняются признаки пневмофиброза по данным КТ. Осложнениями LONIPC явились 3 случая пневмомедиастинума.

Шесть пациентов (23%) умерли, пять из них - вследствие прогрессии хронической РТПХ и/или присоединения инфекционных осложнений. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов с LONIPC составили: OS 76,1% и EFS 68,4%.

Из 20 выживших и доступных анализу детей у 18 (90%) выявлено снижение адаптации в обществе.

Обсуждение

Частота встречаемости LONIPC в нашей выборке в целом соответствует частоте данной проблемы в педиатрической популяции после аллогенной ТГСК. Возрастание встречаемости данного осложения до 11,2% в последние 6 лет госпитализаций объясняется увеличением количества ТГСК от неродственных доноров. Статистически значимыми факторами риска можно с уверенностью считать течение экстенсивной хронической РТПХ, наличие острой РТПХ II-IV стадии в анамнезе, трансплантации от доноров женского пола реципиентам мужского пола, диагноз злокачественного заболевания. Это полностью соответствует данным литературы. Для нашей выборки также показано, что невозможность толерировать ингибиторы кальциневрина выступает в качестве дополнительного значимого фактора риска развития LONIPC.

Результаты лечения пациентов нашей выборки достигают 77% ответа на терапию или стабилизации процесса.

В целом проблема LONIPC требует системного решения, так как зависит от параллельного ответа других органов и систем на ИСТ.

Патология эндокринной системы

Всего выявлено 94 случая патологии эндокринной системы (32,5%), среди которых регистрировали нарушения репродуктивной функции (46%), патологию щитовидной железы (30%), нарушения роста и физического развития (36%), нарушения метаболизма (5%). Во многих случаях осложнения являлись сочетанными.

Патология репродуктивной сферы отмечена в 43 случаях (15% от общей популяции и 46% в структуре эндокринной патологии). Основными нарушениями явились гипергонадотропный гипогонадизм (ГГ) (33 человека, 77% репродуктивной дисфункции), различные виды изолированной дисменореи (4 девочки), снижение овариального резерва без подтвержденного диагноза ГГ (3 случая), нарушения сперматогенеза без диагноза ГГ (2 мальчика), гипогонадотропный гипогонадизм у одного ребенка, мастопатия (1 случай). Более подробно рассмотрены пациенты с диагнозом ГГ как наиболее значимой патологии, влияющей на качество жизни и деторождение.

На момент последнего контакта в общей группе оценивали только данные пациентов, выживших и не имевших гипогонадизма (206 человек). Среди них спонтанное половое созревание (оценка по Таннеру > 2) отмечено у 51 девочки из 55 в возрасте 10 лет и старше, и 84 из 90 мальчика в возрасте 12 лет и старше (6 мальчиков с хронической РТПХ не имели признаков пубертата, несмотря на возраст). В допубертатном периоде остаются 23 девочки и 38 мальчиков.

Пациенты с гипергонадотропным гипогонадизмом

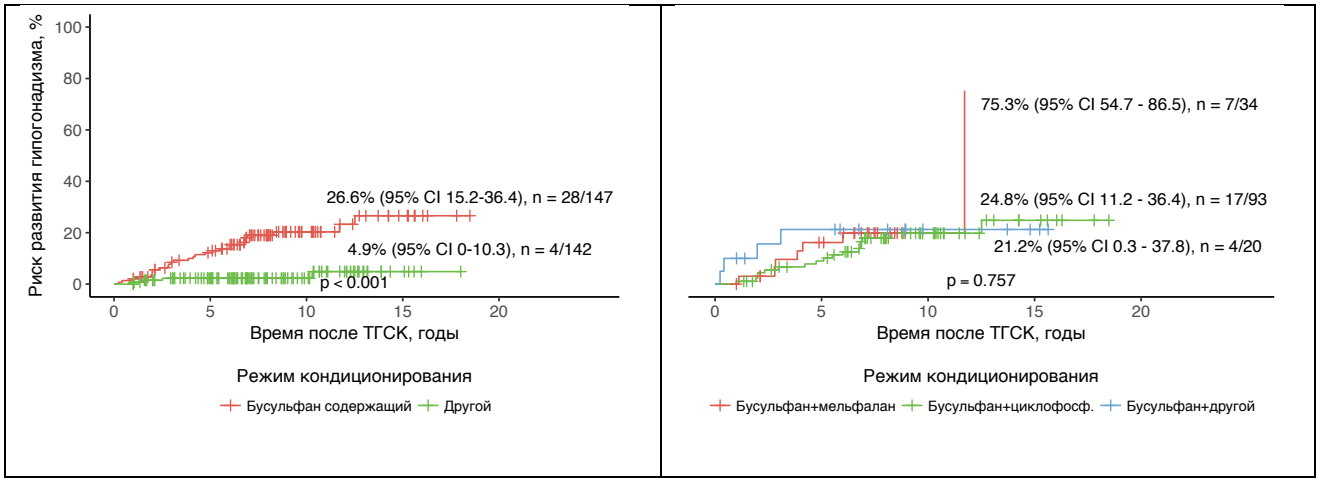
Медиана возраста пациентов с ГГ на момент ТГСК составила 11 лет (разброс: 3-18 лет), на момент последнего контакта – 20 лет (разброс: 10-29 лет). Большую часть данной группы представляли девочки – 21 (64%). На момент проведения ТГСК в допубертатном периоде развития находились 14 детей, период пубертата имели 16, после пубертата были трое. Двадцать семь больных (82%) получили аллогенную ТГСК по поводу гемобластозов (30% из них имели облучение ЦНС в анамнезе), 6 (18%) – по поводу незлокачественных заболеваний. Источниками ГСК явились костный мозг – у 17 детей (52%), стволовые клетки крови – у 13 пациентов (39%), пуповинная кровь – у трех детей (9%). Совместимый родственный донор был у 20 больных (61%), совместимый неродственный – у 12 (36%), гаплоидентичный – у одного (3%). Все пациенты (100%) получили миелоаблативный режим кондиционирования, при этом 29 (88%) – бусульфан-содержащий. Всем детям кроме одного проводили профилактику РТПХ ингибиторами кальциневрина (в 75% случаев с помощью CsA). Предшествующую острую РТПХ II-IV стадии развили 20 пациентов (61%), хроническая РТПХ имела место также у 20 больных (61%).

Кумулятивные риски развития ГГ

Кумулятивный риск развития ГГ составил 17,7% (95%-й ДИ 10,5-24,3).

В результате значимыми факторами риска, влияющими на развитие ГГ, явились бусульфан-содержащий режим кондиционирования ($p << 0{,}001$) – риск составил 26,6% в

отличие от 4,9% при других режимах (с тенденцией более высокого риска при сочетании бусульфана с мельфаланом – 75,3%, Рисунок 6, а и б); диагноз злокачественного заболевания (p = 0,001, КР 25,6% при лейкозах и МДС и лишь 7,7% при аплазиях); облучение ЦНС в анамнезе (p = 0,001, КР 32,6% при облучении в отличие от 15,2% без такового); женский пол (p = 0,003, риск возрастает в 3 раза – 26,5% у девочек против 9% у мальчиков).



а б

Рисунок 6 - *Риск развития ГГ в зависимости от режима кондиционирования (а - бусульфан-содержащий и другие, б - бусульфан-содержащий в различных сочетаниях)*

Для исключения взаимных влияний на достоверность определения факторов риска была использована также многофакторная модель Файна-Грея, согласно которой выявлено, что влияние кондиционирования, диагноза и пола сохраняют свою статистическую значимость (Рисунок 7). Так, бусульфан-содержащие режимы кондиционирования увеличивают риск развития ГГ в 5 раз (95%-й ДИ 1,62-15,11) (p = 0,005), мужской пол подразумевает снижение риска в 2,7 раза (95%-й ДИ 0,18-0,77) по сравнению с женским (p = 0,008), риск развития ГГ в группе пациентов с аплазиями меньше в 2,4 раза (95% -й ДИ 0,16-1,07) (p = 0,069). Группа пациентов до пубертата (медиана возраста 5 лет на момент ТГСК) на протяжении минимум 5 последующих лет не могла быть подвергнута оценке, в связи с чем для данной группы был предпринят анализ спустя 5 лет от момента ТГСК: оказалось, что риск развития ГГ в группе детей, получивших ТГСК до пубертата, возрастает в 3,7 раз (95%-й ДИ 0,79-17,52) через 5 лет от момента ТГСК по сравнению с группой во время пубертата (p = 0,095).

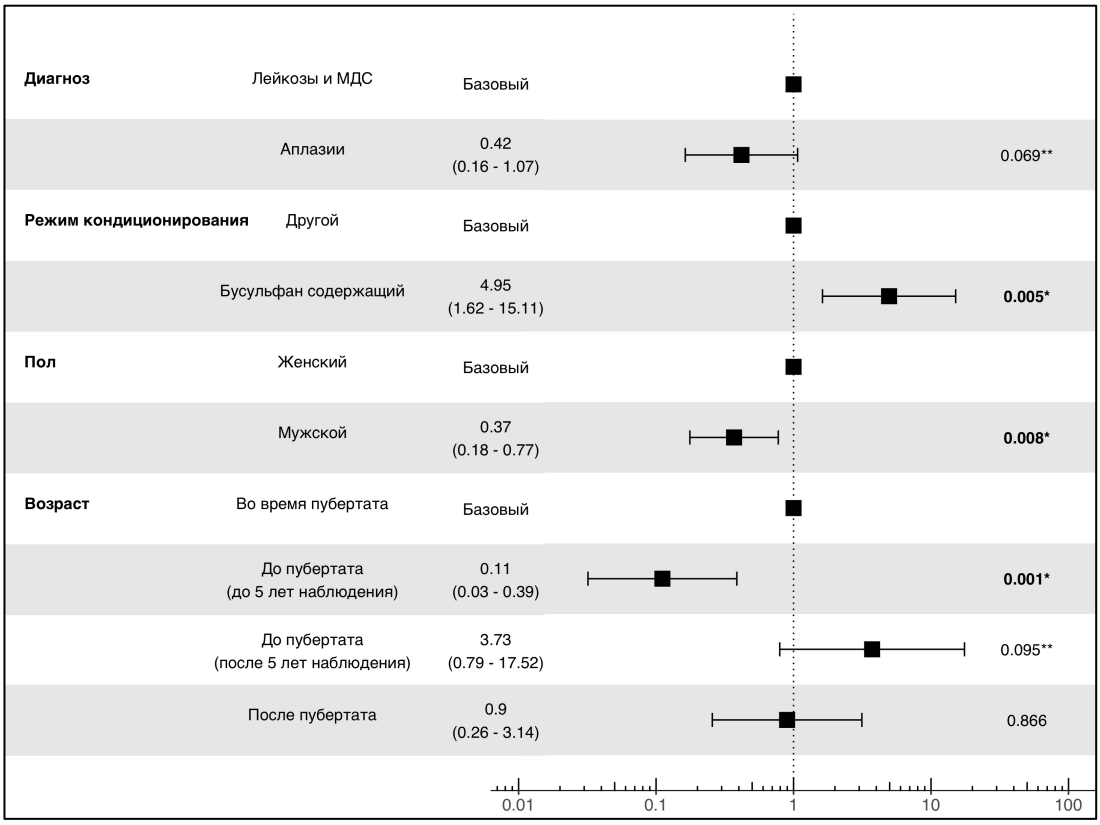


Рисунок 7 - *Риск развития ГГ после аллогенной ТГСК в многофакторной модели Файна-Грея*

Терапия ГГ и ее исходы

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) получали 15 человек (1 мальчик и 14 девочек), из них эффективность лечения можно было оценить только у 12 пациентов (3 девушки выбыли из-под наблюдения): у юноши на фоне ЗГТ тестостероном отмечалось появление вторичных половых признаков, из 9 девочек у четверых наблюдается полная овариальная недостаточность (оценка по Таннеру 2-3 на фоне терапии), у двоих цикл восстановлен и препараты отменены (девочки с хроническим миелолейкозом и анемией Фанкони), у трех отмечено полное восстановление менструальной функции с развитием беременности в дальнейшем. Восемнадцать человек (7 девочек и 11 мальчиков) не получают лечения, при этом у юношей отмечено развитие вторичных половых признаков (оценка по Таннеру > 2), несмотря на повышенные уровни ФСГ и ЛГ.

Нередко недостаточность гонад сочеталась с другими эндокринными нарушениями – у 11 детей одновременно наблюдали снижение костной минеральной плотности, у 6 – патологию щитовидной железы, у 10 – патологию веса (в 5 случаях ожирение и в 5 – дефицит роста и веса).

Социальная адаптация по данным опроса семей была нарушена у 16 человек (48%), это преимущественно пациенты без полного восстановления функции гонад.

Во всей выборке репродуктивную функцию реализовали 8 пациентов (у одного юноши двое детей, у 7 девушек суммарно 10 детей – у троих по 2 ребенка). В данной когорте пациентов с ГГ отмечено три случая деторождения – у девушки с острым миелобластным лейкозом в анамнезе 2 дочери, у девушки с хроническим миелолейкозом в анамнезе двое детей, у девушки с анемией Фанкони 1 ребенок. В обоих случаях беременности протекали без существенной патологии, дети здоровы.

Витрификация яйцеклеток осуществлена четверым девушкам со сниженным овариальным резервом, у них отмечено три случая самостоятельного деторождения.

Обсуждение

Наши результаты отражают известную картину дисфункции репродуктивной системы после аллогенных ТГСК. Спустя десятилетия стало очевидным выраженное гонадотоксическое влияние режимов кондиционирования с сочетанием двух алкилирующих препаратов (бусульфан и циклофосфамид, бусульфан и мельфалан), что привело к изменению схем кондиционирования в нашем центре, как и по всему миру. Более высокий риск развития ГГ у девочек потребовал активных попыток проведения криопрезервации ткани яичников или витрификации яйцеклеток до ТГСК. Сочетание нескольких факторов риска, таких как злокачественное заболевание, проведение облучения ЦНС в анамнезе, использование бусульфана в кондиционировании требует включения пациента в группу высокого риска развития ГГ с необходимостью тщательного мониторинга и своевременного назначения заместительной гормональной терапии.

Наши наблюдения также показали значимость длительного контрольного обследования детей, перенесших аллогенную ТГСК в раннем детстве, в связи с тем, что они испытывают нарушения при вступлении в пубертат, а риск развития ГГ в данной группе возрастает в 3,7 раза по истечении 5 лет с момента ТГСК.

Частота деторождения в нашей когорте составила 2,8%, что является более высоким показателем, чем приводимые в литературе данные. При этом четверо из 8 больных получили миелоаблативные режимы кондиционирования с сочетанием двух алкилирующих агентов и практически не имели шанса стать родителями. Таким образом, несмотря на ожидаемую гонадотоксичность различных видов терапии, возможны случаи сохранения фертильности или восстановления ее на поздних сроках после аллогенной ТГСК, подходы должны быть индивидуальны в каждом случае.

Пациенты с патологией щитовидной железы

Патология щитовидной железы отмечалась у 28 человек (30% всех эндокринных нарушений). В ее структуре преобладал вторичный гипотиреоз, в большинстве случаев субклинический (19 пациентов), реже встречались аутоиммунный тиреоидит (6 больных), диффузный токсический зоб (двое детей), выявлен один случай наличия кист без клинических проявлений и лабораторных отклонений.

Учитывая преобладание вторичного гипотиреоза в структуре пациентов с дисфункцией щитовидной железы (68% от всех больных с патологией щитовидной железы и 20% от всей эндокринной патологии), проанализирована эта подгруппа больных. Характеристика пациентов со вторичным гипотиреозом: медиана возраста на момент ТГСК – 5 лет (разброс: 1-13 лет), на момент последнего контакта – 15 лет (5-21 г.), среди больных преобладали мальчики - 13 (68%), 15 из 19 детей находились в стадии до развития пубертата на момент ТГСК. В качестве источников ГСК в большинстве случаев (17 из 19 больных) использовали костный мозг, 10 детей получили ТГСК от совместимого родственного донора, а 9 - от совместимого неродственного донора. Миелоаблативный режим кондиционирования был у 14 пациентов (74%). Острую РТПХ II-IV стадии имели 11 детей (58%), хроническую РТПХ – 10 пациентов (53%).

Субклинический гипотиреоз был выявлен у 15 больных (79%), остальные 4 имели клинические проявления гипотиреоза, ЗГТ потребовалась 5 пациентам (26%).

Кумулятивные риски развития вторичного гипотиреоза

Общий кумулятивный риск развития вторичного гипотиреоза составил 12,4% (95% ДИ 4-20,1). Значимых факторов риска развития вторичного гипотиреоза не получено. Отмечены следующие тенденции: риск развития вторичного гипотиреоза выше при ТГСК в допубертатный период – 18,7% в отличие от 5,1% при проведении ТГСК в период пубертата, при этом различия начинают проявляться в среднем 5 лет спустя ТГСК (p = 0,135); при трансплантации от неродственного донора – 19,7% в отличие от 10% при ТГСК от родственного донора, различия очевидны уже 2 года спустя ТГСК (p = 0,09); при ТГСК по поводу злокачественного заболевания - 16,3% против 7,9% при незлокачественном диагнозе (p = 0,685); при применении миелоаблативного кондиционирования – риск 15,6% против 6,5% при немиелоаблативном режиме кондиционирования (p = 0,336). Различия во влиянии последних двух факторов проявляются по нашим данным спустя около 10 лет после ТГСК.

Терапия и ее исходы

Заместительную гормональную терапию L-тироксином проводили под контролем анализов гормонов щитовидной железы только пяти больным, достигнут положительный

эффект, лечение продолжается до момента закрытия исследования. В других случаях осуществляли динамический мониторинг и отмечали обратимость изменений во времени. У 14 пациентов уровни ТТГ нормализовались самостоятельно.

Пациенты с нарушением роста и развития

Из другой патологии эндокринной системы стоит обратить внимание на высокую частоту нарушений обмена веществ – отставание в физическом развитии, дефицит или избыток массы тела.

Нарушения физического развития отмечены у 34 детей (11,8% от общей популяции, 36% в структуре эндокринной патологии). Преобладал низкий рост – 20 пациентов имели отставание в росте (из них у двоих диагностирован соматогенный нанизм, дефицит соматотропного гормона). Никто из детей не получал ЗГТ гормонами роста.

Преобладающее большинство пациентов с ***отставанием в росте*** были мальчики (13 человек, 65%), 17 детей (85%) на момент ТГСК находились в периоде до наступления пубертата, 13 больных (65%) имели злокачественное заболевание, все получили миелоаблативный режим кондиционирования, 13 пациентов (65%) развили острую клинически значимую РТПХ с переходом в хроническую форму в 75% случаев. Двенадцать детей (60%) получали ИСТ с ГКС более 6 мес. При использовании анализа с помощью критерия хи-квадрата значимыми факторами задержки роста явились миелоаблативный режим кондиционирования (p < 0,001, 95%-й ДИ 8,7-20,5), наличие экстенсивной хронической РТПХ (p = 0,006, 95%-й ДИ 7,9-25,2), облучение ЦНС в анамнезе (p = 0,036, 95%-й ДИ 7-38,7), допубертатный период на момент ТГСК (p = 0,047, 95%-й ДИ 6-15,6).

Похожая картина отмечается во второй группе из 14 детей с ***отставанием физического развития***. Девять пациентов получили ТГСК в период до наступления пубертата, 8 имели злокачественные заболевания, все, кроме одного ребенка, также получили миелоаблативный режим кондиционирования, 11 развили острую РТПХ II-IV стадии, у 9 пациентов отмечалась хроническая РТПХ, а длительную ИСТ получали 8 из них. В анализе с использованием хи-квадрата значимыми факторами риска задержки физического развития оказались миелоаблативный режим кондиционирования (p = 0,003, 95%-й ДИ 5-14,9), ТГСК от неродственного донора (p = 0,02, 95%-й ДИ 2,7-14,5), в меньшей степени - острая РТПХ II-IV стадии (p = 0,068, 95%-й ДИ 4-13,2).

Избыток массы тела, или конституционально-экзогенное ожирение, было отмечено у 13 детей (7 мальчиков и 6 девочек). В данной группе пациентов трудно выделить

специфические факторы риска, за исключением того, что почти все дети получили аллогенную ТГСК до вступления в пубертат. Вероятнее всего, сказываются генетические факторы.

Метаболический синдром как сочетание ожирения (преимущественно абдоминального типа), артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии был зарегистрирован у 5 детей. При этом у четырех из этих пациентов, получивших миелоаблативные режимы кондиционирования, сопутствующей проблемой явился ГГ. У одного юноши он сочетался с гипотиреозом, что усиливает риск кардиоваскулярных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом.

Обсуждение

Нарушения функции желез внутренней секреции существенно влияют на качество жизни детей и подростков в посттрансплантационном периоде, определяют физическое развитие, жизненную активность, нормальное функционирование других органов и систем. Поэтому своевременное выявление и адекватная коррекция эндокринных нарушений составляют важную задачу педиатров и эндокринологов, наблюдающих детей и подростков, перенесших аллогенную ТГСК.

Данные ПО не определяют выживаемость пациентов. Среди детей и подростков с патологией эндокринной системы умерли 3 человека (3%), ни в одном случае причиной летальности не явилось нарушение функции эндокринных желез.

Снижение костной минеральной плотности и аваскулярные некрозы

Характеристика пациентов

Структурные и метаболические нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата выявлены у 64 (22%) пациентов. Остеопения, остеопороз и/или АВН были обнаружены у 48 (16,6%) пациентов. Остальными нарушениями, диагностированными после ТГСК, являлись деформации костной ткани, дизостозы, контрактуры суставов, остеохондрозы, сколиозы, коксартроз, артрит.

Мы остановились на нарушениях минерализации костной ткани как наиболее значимой патологии, зависящей от факторов ТГСК. Медиана возраста данных пациентов на момент ТГСК составила 12 лет (разброс: 1-17 лет), при этом 29 детей (61%) имели возраст 10 лет и старше. Мальчиков было 26 (54%), девочек – 22 (46%). Тридцать больных (63%) получили аллогенную ТГСК по поводу гемобластозов, 18 (37%) – по поводу незлокачественных заболеваний. Источниками ГСК в большинстве случаев явились костный мозг – у 28 детей (58%) и стволовые клетки крови – у 18 пациентов (37%), у одного ребенка использована пуповинная кровь, у одного - комбинация ГСК. Совместимый родственный донор был у 30

больных (63%), совместимый неродственный – у 16 (33%), гаплоидентичный – у 2-х (4%). Тридцать четыре пациента (71%) получили миелоаблативный режим кондиционирования. Всем детям, кроме одного, проводили профилактику РТПХ ингибиторами кальциневрина (в 77% случаев с помощью CsA), при этом 43% больных не смогли толерировать данные препараты. Острая РТПХ отмечалась у 40 детей (83%), при этом 80% больных имели клинически значимую острую РТПХ II-IV стадии. Хроническая РТПХ зарегистрирована у 36 детей (75%), при этом экстенсивная форма составила 83%. Сорок один пациент получал ГКС в составе терапии РТПХ (85%), при этом 25 из них (61%) принимали ГКС длительностью более 3-х мес.

Остеопения документирована у 13 больных, остеопороз – у 20 детей, среди этих пациентов (в 4-х случаях), а также у 14 больных с признаками остеопении/остеопороза (но без инструментальных доказательств) отмечено развитие АВН.

Кумулятивные риски развития снижения костной минеральной плотности

Кумулятивный риск развития патологии костного минерального обмена у детей (остеопения, остеопороз, АВН) после аллогенной ТГСК в исследуемой выборке составил 17% (95%-й ДИ 12,4-21,4).

Факторами риска, влияющими на развитие нарушений костного минерального обмена, явились: возраст старше 10 лет (КР развития остеопении/остеопороза составляет 22,5% против 12,1% у младших детей, $p = 0,021$), наличие острой РТПХ II стадии и более (КР 24,5% в отличие от 8,4% при острой РТПХ 0-I стадии, $p = 0,001$), наличие хронической РТПХ, в частности, экстенсивной (КР достигает 36,6% при экстенсивной хронической РТПХ в отличие от 13,9% при ограниченной форме и 8,3% в отсутствие хронической РТПХ, $p < 0,001$), продолжительность ИСТ более 12 мес (КР 32,2% против 6,8% при длительности ИСТ менее 3 мес, $p < 0,001$), прием ГКС длительностью свыше 3 мес (КР наибольший - достигает 93,8% в отличие от 8,1% при приеме ГКС менее 3 мес и 3% в отсутствие терапии ГКС, $p < 0,001$) (Рисунок 8), непереносимость ингибиторов кальциневрина - риск 25,1% против 13,6% при возможности их приема ($p = 0,026$).

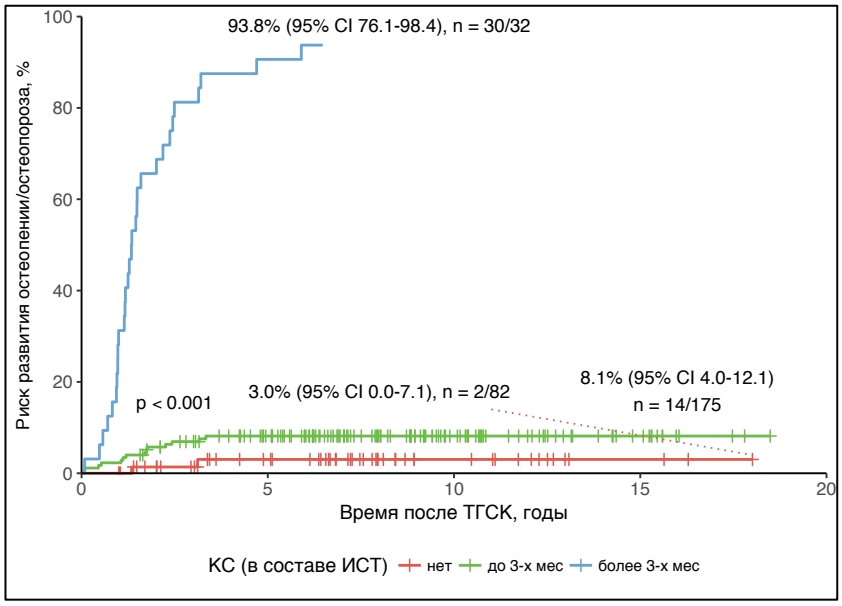


Рисунок 8 - *Риск развития остеопении/остеопороза и АВН в зависимости от длительности приема ГКС (менее 3 мес, 3 мес и более)*

Терапия и ее исходы

В качестве лечения все дети получали пероральные препараты кальция и витамин Д (назначение данных препаратов проводилось от момента начала приема ГКС или манифестации нарушения костной минеральной плотности и далее до нормализации результатов денситометрии). При постановке диагноза остеопении/остеопороза это лечение продолжали или назначали впервые, при наличии остеопороза в терапию добавляли препараты кальцитонина (интраназальное введение) курсами по 14 дней каждые 3 мес минимум год. С 2004 г. в структуру лечения введено парентеральное назначение бисфосфонатов в режиме ежемесячных введений на протяжении минимум 1 года, до нормализации костной минеральной плотности по данным остеоденситометрии. Побочных эффектов от введения бисфосфонатов в данной когорте пациентов мы не отмечали. Улучшением считали нормализацию показателей ДРО в отсутствие клинических проявлений, стабилизацией – отсутствие прогрессирования остеопении или АВН.

В 26 случаях отмечено улучшение со стороны нарушений минерального обмена, у 9 больных изменения приняли стабильный характер и не нарушали качество жизни. У 13 детей отмечена прогрессия изменений: усугубление остеопороза вследствие длительной ИСТ, иммобилизации в 5 случаях (двое из этих детей умерли в результате хронической РТПХ и сепсиса, соответственно), формирование АВН в 7 случаях, что потребовало оперативного вмешательства.

Летальность в данной группе больных составила 8% (4 пациента), ни в одном случае нарушения костного минерального обмена не явились непосредственной причиной смерти.

Нарушение социальной адаптации выявлено у 61,5% детей и подростков с патологией костного минерального обмена и АВН (24 пациента из 39 выживших и доступных анализу).

Обсуждение

Нарушения костного минерального обмена после аллогенных ТГСК являются клинически значимыми и длительно-текущими осложнениями. Наиболее частой проблемой остается остеопения/остеопороз и АВН – 11,4% и 6% детей по данным нашей когорты пациентов, соответственно. Нельзя исключить занижение показателей в связи с недостаточной диагностикой нарушений. Так, кумулятивный риск развития снижения костной плотности в нашей выборке составил 17% , что ниже данных, приводимых в литературе.

Наше исследование подтвердило значимость таких факторов риска в развитии остеопении/остеопороза и АВН, как возраст старше 10 лет, наличие острой РТПХ II стадии и более, наличие хронической экстенсивной РТПХ, длительная ИСТ (свыше 12 мес), прием ГКС ежедневно 3 мес и более. Пациентам с наличием данных факторов риска необходимо в обязательном порядке проводить скрининг на патологию костного обмена (остеоденситометрия через год от момента ТГСК), а детям с длительным приемом ГКС желательно исследование костей на более ранних сроках с целью своевременного начала терапии.

Исследование продемонстрировало результативность комбинированного лечения снижения костной минеральной плотности с включением в терапию не только препаратов кальция и витамина Д, но и сочетания кальцитонина и бисфосфонатов с высокой частотой введения последних – улучшение или стабилизация нарушений достигнуты у 35 из 48 больных (73%). Отсутствие значимых побочных эффектов позволяет говорить о безопасности осуществляемого лечения.

Патология нервной системы

Пациенты с патологией центральной нервной системы

Выявлено 62 поздних нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и нервно-психического развития (21,5% от всех больных). Структура нарушений представлена в Таблице 4 (часть пациентов имеют сочетания указанных проблем). Органические нарушения со стороны ЦНС имеют 27 детей (9% выборки), функциональные расстройства и психо-неврологическую патологию – 51 пациент (18%).

Таблица 4 - *Структура отклонений со стороны ЦНС и нервно-психического развития у детей после аллогенной ТГСК*

Нарушения	***Количество, абс.***	***%****
Органические нарушения ЦНС		
Всего	*27*	*43,5*
Симптоматическая эпилепсия	11	18
Токсическая энцефалопатия	7	11
Острое нарушение мозгового кровообращения	5	8
Менингоэнцефалит	1	0,16
Иммунный энцефаломиелополирадикулоневрит	1	0,16
Опухоль ЦНС	1	0,16
Киста шишковидного тела	1	0,16
Психо-неврологические нарушения		
Всего	*51*	*82*
Задержка психо-речевого развития	9	15
Невротические реакции	7	11
Синдром гиперактивности с дефицитом внимания	6	10
Синдром вегетативной дисфункции	5	8
Астенический синдром	5	8
Психические нарушения, фобии, депрессии	5	8
Когнитивные расстройства	4	6
Энурез	3	5
Логоневроз	3	5
Тики	2	3
Шизофреноподобный синдром	1	0,16
Вестибулопатия	1	0,16

*Примечание. - * - указан % от общего количества нарушений со стороны ЦНС и нервно-психического развития, сумма не равна 100% вследствие сочетанной патологии*

Трансплантационные характеристики данной группы пациентов: медиана возраста на момент проведения ТГСК 3 года (разброс: 2 мес - 16 лет), 39 мальчиков (63%), в периоде до пубертата на момент ТГСК находились 49 детей (79%), 36 пациентов (58%) имели злокачественные заболевания. В качестве источника ГСК чаще использовали костный мозг – 43 ребенка (69%), стволовые клетки периферической крови – 13 пациентов (21%), реже пуповинную кровь – 5 детей (8%) и комбинации костного мозга со стволовыми клетками – у одного пациента. Доноры были: совместимый родственный в 47% случаев (29 больных), совместимый неродственный – в 44% (27 пациентов), гаплоидентичный – в 9% (6 детей). Большинство пациентов (55 человек, 89%) получили миелоаблативное кондиционирование с преобладанием бусульфан-содержащих режимов. При этом облучение ЦНС проводили только пятерым больным (8%). Профилактику РТПХ ингибиторами кальциневрина получали все, кроме двух пациентов (97%). Более трети детей имели тяжелые осложнения в раннем посттрансплантационном периоде (35%). Развитие острой РТПХ II-IV стадии наблюдали у 35 детей (56%), а хронической РТПХ – у 37 больных (60%), причем 65% из них получали ГКС длительностью более 6 мес.

Риски развития осложнений со стороны ЦНС и психоневрологических нарушений

При использовании для анализа критерия хи-квадрата факторами риска развития данной патологии можно считать: возраст до 10 лет (p = 0,004, 95%-й ДИ 21,6-26,5) и допубертатный период (p = 0,001, 95%-й ДИ 22-36) на момент ТГСК; трансплантации от неродственного и гаплоидентичного доноров (p = 0,014, 95%-е ДИ 21-40,7 и 14,4-58,8, соответственно); использование такролимуса в профилактике РТПХ (p = 0,004, 95%-й ДИ 23,3-46,1); наличие тяжелых осложнений в ранний посттрансплантационный период (p = 0,006, 95%-й ДИ 22,9-43,8); экстенсивную хроническую РТПХ (p = 0,023, 95%-й ДИ 22-43,9).

Терапия и ее исходы

Все дети получали симптоматическую терапию согласно стандартам лечения при выявленных расстройствах, а также длительное наблюдение неврологами, психологами и психиатрами (по показаниям). Летальность в данной подгруппе составила 5% - 3 ребенка умерли от причин, не связанных с патологией ЦНС. Тридцать восемь из 59 выживших больных (64%) имеют снижение адаптации в социальной среде в силу комплекса осложнений, в том числе вышеописанных.

Пациенты с патологией периферической нервной системы

В нашей выборке пациентов выявлено 38 документированных случаев развития патологии периферической нервной системы (ПНС) (13%).

В структуре пациентов с патологией ПНС преобладала вторичная нейропатия (как правило, в ассоциации с миопатией) или вторичный нейропатический синдром – 31 из 38 больных (82%, 10,7% пациентов выборки). Остальными нарушениями являлись гемипарезы и монопарезы, невралгия, радикулярный синдром, синдром Рейно, радикулоневрит.

Учитывая высокую частоту встречаемости, мы проанализировали группу пациентов со вторичной полинейромиопатией. Медиана возраста данных больных на момент ТГСК - 11 лет (разброс: 1 г. – 16 лет), большинство мальчики – 22 человека (71%). Чаще данное нарушение диагностировалось у детей, получивших ТГСК в возрасте 10 лет и старше – 18 больных (58%). Двадцать шесть пациентов (84%) имели ТГСК по поводу злокачественного заболевания, соответственно, доминировало миелоаблативное кондиционирование (94% больных). Все дети получали ингибиторы кальциневрина в качестве профилактики РТПХ, при этом более половины имели проявления нефротоксичности (17 детей, 55%). Трети больных (35%) потребовалось проведение дополнительной клеточной терапии по поводу проблем трансплантата. Большинство детей (19 пациентов, 61%) имели синдромы повреждения эндотелия в раннем посттрансплантационном периоде. Клинически значимая острая РТПХ

отмечалась у 26 пациентов (84%), при этом все больные получали ГКС в качестве базисной терапии. Хроническая РТПХ отмечалась у 24 детей (77%), при этом 82% принимали ГКС, из них 89% - длительно, более 6 мес. Восемнадцать детей (58%) имели реактивацию CMV и получали соответствующую терапию. Из сопутствующих проблем – 12 больных (39%) имели поражения ЦНС в анамнезе, 20 (65%) страдали эндокринными нарушениями (в основном ГГ и патологией щитовидной железы), 15 (48%) имели проблемы с опорно-двигательным аппаратом (с преобладанием остеопении и АВН).

Риски развития вторичной полинейропатии

В качестве факторов риска, выявленных с использованием критерия хи-квадрата, в данной группе выступают предшествующее злокачественное заболевание ($p < 0,001$, 95%-й ДИ 11,7-24,2); экстенсивная хроническая РТПХ ($p < 0,001$, 95%-й ДИ 14,1-34,1); острая РТПХ II-IV стадии ($p = 0,001$, 95%-й ДИ 11,4-24,1); лечение ГКС ($p = 0,014$, 95%-й ДИ 9,6-19,7); CMV-реактивация ($p = 0,007$, 95%-й ДИ 11,3-27,2); облучение ЦНС ($p = 0,003$, 95%-й ДИ 14,5-50,3); проведение ТГСК в последние 6 лет госпитализаций ($p = 0,006$, 95%-й ДИ 10,2-20,5); проведение клеточной терапии после ТГСК ($p = 0,036$, 95%-й ДИ 10,5-32,3); а также применение такролимуса в профилактике РТПХ ($p = 0,05$, 95%-й ДИ 10,5-29,6).

Терапия и ее исходы

Терапия вторичной полинейропатии носила неспецифический характер. У всех выживших детей симптомы медленно регрессировали и разрешились после отмены терапии ГКС и другими иммуносупрессантами. В большинстве случаев на полный регресс симптомов потребовался период времени длительностью не менее 6 мес. Летальность в данной подгруппе составила 9,7% (умерли 3 человека), ни в одном случае смерть не была ассоциирована с поражением нервной системы. Из 28 выживших детей 17 (61%) недостаточно адаптированы в обществе.

Обсуждение

Частота встречаемости осложнений со стороны ЦНС и ПНС у детей по данным литературы составляет от 4 до 20%. Наши цифры соответствуют международным данным – 21,5%, при том, что мы учитывали также и психоневрологические нарушения.

Впервые мы демонстрируем, что большое значение в развитии патологии ЦНС и психоневрологических нарушений имеет ранний возраст на момент ТГСК. Очевидно, что повреждение развития головного мозга и высшей нервной деятельности в результате высокодозной ПХТ и нейротоксичной терапии у маленьких детей имеет более значимые и далеко идущие последствия, несмотря на пластичность детского организма. Трансплантации от неродственного донора повышают вероятность нейротоксичности терапии в силу большего

количества сочетанных факторов риска (нейротоксичные эффекты лечения, эндотелиальное повреждение).

Самый высокий риск развития вторичной полинейропатии имеют пациенты с экстенсивной хронической РТПХ. В качестве главного профилактического мероприятия по снижению риска вторичных полинейропатий, таким образом, выступает разработка действий по предотвращению развития РТПХ.

Патология сердечно-сосудистой системы

Выявлено 56 случаев патологии сердечно-сосудистой системы (19,4%).

Структура кардиоваскулярных заболеваний после аллогенной ТГСК представлена в Таблице 5 (часть пациентов имеют сочетания указанных проблем).

Таблица 5 - *Структура сердечно-сосудистой патологии у детей после аллогенной ТГСК*

Патология	***Количество пациентов, абс.***	***%***
Вторичная кардиомиопатия	24	43
Уплотнение и недостаточность клапанов	10	17,5
Артериальная гипертензия	8	14
Малые аномалии развития сердца	6	10,5
Различные виды аритмий	5	8
Вторичный гемохроматоз	3	5
Легочная гипертензия	3	5
Перикардит	1	2
Тромбообразование в отделах сердца	1	2

Характеристика пациентов со вторичной кардиомиопатией

Учитывая то, что только вторичная кардиомиопатия непосредственно ассоциирована с токсическими эффектами ТГСК, нами взята именно эта группа пациентов для более подробного анализа (8,3% от всей выборки). Медиана возраста на момент ТГСК составила 9 лет (5 мес – 15 лет). Данная патология преобладала у мальчиков - 18 человек (75%), а также у детей, получивших ТГСК в допубертатный период - 18 пациентов (75%). Шестнадцать больных (67%) имели незлокачественные заболевания, такая высокая частота развития у них кардиоваскулярной патологии может быть связана с длительностью ожидания проведения ТГСК и накоплением соматической патологии. Более половины больных имели ТГСК высокого риска: 15 детей (63%) получили ТГСК от неродственных доноров. Большинство пациентов (16 детей, 67%) получили миелоаблативный режим кондиционирования, а у 17 детей (71%) использовали антитимоцитарный глобулин и/или ритуксимаб в подготовительном режиме. Все

дети получали ингибиторы кальциневрина, что также опосредует развитие отсроченной кардиотоксичности. Более половины детей имели развитие клинически значимой острой РТПХ (14 человек, 58%), а 18 пациентов (75%) демонстрировали хроническую РТПХ с преобладанием экстенсивного поражения. Тринадцать детей (54%) потребовали приема ГКС длительностью более 6 мес. Более половины имели реактивацию цитомегаловирусной инфекции. Треть пациентов (8 человек) перенесли тяжелые осложнения в раннем посттрансплантационном периоде.

Риски развития вторичной кардиомиопатии

Факторами риска развития вторичной кардиомиопатии при анализе с использованием хи-квадрата явились трансплантация от неродственного донора (p = 0,002, 95% ДИ 9,9-26,3); применение такролимуса в профилактике РТПХ (p = 0,037, 95% ДИ 8,4-26,5), экстенсивная хроническая РТПХ (p = 0,011, 95% ДИ 7,9-25,2), прием ГКС длительностью более 6 мес (p = 0,047, 95% ДИ 7,6-23,2), трансплантации от доноров женского пола реципиентам мужского пола (p = 0,048, 95%-й ДИ 8-24,3).

Терапия и ее исходы

На фоне специфической терапии отмечено улучшение состояния сердечной мышцы у 17 детей (71%), стабилизация состояния у 6 человек (25%), прогрессия с исходом в сердечную недостаточность у одного ребенка (4,2%).

В группе вторичной кардиомиопатии умерли 3 человека, при этом сердечная недостаточность в качестве непосредственной причины смерти отмечалась только у одного ребенка. Двенадцать из 20 доступных анализу пациентов со вторичной кардиомиопатией (60%) имеют нарушение социальной адаптации.

Обсуждение

Показанная нами частота развития вторичной кардиомиопатии соответствует приводимым в литературе данным о встречаемости систолической дисфункции левого желудочка у детей на отдаленных сроках после ТГСК. Для выявления субклинических проявлений требуется регулярное проведение скрининга в группе высокого риска развития сердечной патологии. Основным доступным методом исследования дисфункции левого желудочка остается Эхо-КГ. Эффективность терапии определяется ее началом на доклинических этапах заболевания.

Риски развития злокачественных поздних осложнений и результаты их лечения

В нашей когорте выявлено 8 детей и подростков со вторичными злокачественными заболеваниями (2,8%). Общий кумулятивный риск их развития составил 8,1% (95%-й ДИ 0-16).

Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание

За время госпитализаций с января 1994 г. по июль 2011 г. выявлено 6 случаев развития EBV (*Epstein-Barr virus*)-ассоциированного ПТЛПЗ. Однако, 3 пациента умерли на первом году после ТГСК, поэтому в наш анализ вошли только трое детей (прожившие минимум 1 г. после ТГСК) – мальчики в возрасте 12, 10 и 4 лет с диагнозами апластическая анемия (n = 2) и острый бифенотипический лейкоз (n = 1). Варианты ПТЛПЗ представлены В-клеточным мономорфным ПТЛПЗ, плазмоклеточной гиперплазией и EBV-энцефалитом. Заболевание развивалось на сроках от 1 до 4 мес от момента ТГСК и имело яркую клиническую презентацию. В двух случаях и реципиент, и донор были EBV-серопозитивными. Двое получили ТГСК от неродственного донора, всем применяли АТГ в составе кондиционирования. Таким образом, пациенты имели классические факторы риска развития ПТЛПЗ. Гистологическое подтверждение диагноза проведено двоим пациентам. Ответ на лечение получен у всех, однако, в двух случаях потребовалась терапия второй линии. Одному из пациентов в силу рефрактерности заболевания проведены все возможные виды лечения – несколько курсов ПХТ, иммунная и клеточная терапия.

Солидные опухоли

В когорте выявлено 4 случая вторичных солидных опухолей (из них два у детей с анемией Фанкони).

Случай развития опухоли ЦНС у юноши 17 лет через 10 лет от момента аллогенной ТГСК от неродственного донора, перенесшего множественные курсы ПХТ, аутологичную ТГСК и лучевую терапию в суммарной дозе 36 Гр по поводу В-клеточной лимфобластной лимфомы, представляет собой пример риска канцерогенеза под воздействием перенесенного длительного лечения с включением алкилирующих препаратов и вследствие изменения гомеостаза и снижения противоопухолевой защиты организма под воздействием химиотерапевтических и радиационных факторов.

Показательны два случая развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта у девушки и юноши с анемией Фанкони (спустя 11,5 и 14 лет от момента аллогенной ТГСК от родственного донора, соответственно). Этот вид рака является наиболее типичным и часто встречающимся в данной группе больных. Оба примера отражают регистрацию заболевания на стадии запущенного процесса, когда лечение представляет большую сложность как в плане ответа, так и в отношении выраженных побочных эффектов вследствие повышенной чувствительности соматических клеток пациентов с анемией Фанкони к химиотерапевтическим и лучевым воздействиям.

Случай развития мукоэпителиоидной аденокарциномы слюнной железы у мальчика 8,5 лет с первичным иммунодефицитом (гипер-IgM-синдромом), перенесшего две аллогенные

ТГСК и имеющего хроническую экстенсивную РТПХ с потребностью в длительной ИСТ, также подтверждает теорию канцерогенеза вследствие нарушения иммунного контроля, воздействия повреждающих факторов (две ТГСК), формирования выраженного иммунного дисбаланса.

Наши клинические случаи отражают общую ситуацию со вторичными солидными новообразованиями после ТГСК, хотя опубликовано очень мало данных по исследованиям популяции, перенесшей ТГСК в детском возрасте.

Вторичные гемобластозы

В литературе описаны единичные случаи развития ПТЛПЗ, подобного лимфоме Ходжкина, или вторичной лимфомы Ходжкина после аллогенной ТГСК. В нашем центре выявлен один пациент с данным редким осложнением. Мальчик получил аллогенную ТГСК от совместимого родственного донора в возрасте 15 лет по поводу острого миелобластного лейкоза, рефрактерного течения. Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием острой РТПХ II стадии. В дальнейшем отмечалось развитие хронической РТПХ с поражением кожи и печени, получал ИСТ такролимусом длительностью 5 мес. В возрасте 21 г. обратился с жалобами на геморрагический синдром, в результате обследования выявлена вторичная лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз, NS I типа, CD20-, IVБ стадия. Получал ПХТ по программе BEACOPP-14, 8 курсов, для пациентов с неблагоприятным прогнозом. Достигнута полная ремиссия, что подтверждено ПЭТ-исследованием.

Данный клинический случай позволяет провести сложную дифференциальную диагностику между ПТЛПЗ, подобным лимфоме Ходжкина, и настоящей лимфомой Ходжкина. Это имеет большое значение как в плане терапии, так и в плане прогноза жизни пациента.

Поздние осложнения треосульфан-содержащих режимов кондиционирования

Проведен сравнительный анализ ПО в группах детей, получавших в составе миелоаблативного кондиционирования бусульфан либо треосульфан. Использование последнего препарата стало возможным только с декабря 2004 г., поэтому временные периоды групп различны.

Характеристика пациентов

Группа 1 - 110 детей, получивших миелоаблативное бусульфан-содержащее кондиционирование с курсовыми дозами бусульфана 10-20 мг/кг. Период наблюдения в первой группе составил от 1 г. до 18,5 лет (медиана – 7,4 года).

Группа 2 - 38 больных, получивших аллогенную ТГСК с треосульфаном в кондиционировании за период с декабря 2004 г. по июль 2011 г. Суммарные дозы треосульфана

варьировали от 20 до 42 гр/м^2. Период наблюдения во второй группе составил от 2 до 11 лет (медиана – 5,7 лет).

Учитывая различия в медианах наблюдения, для унифицирования данных анализ выживаемости проводили на сроке 5 лет после ТГСК для всех групп.

Дети и подростки со злокачественными заболеваниями

Общие характеристики групп: 105 пациентов в группе с бусульфан-содержащим кондиционированием и 30 больных в группе с треосульфан-содержащим кондиционированием, основные характеристики (средний возраст на момент ТГСК, распределение по полу, источники ГСК, клеточные характеристики трансплантата) были сходны. Однако, надо отметить, что в группе с треосульфаном преобладали пациенты с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) (70%), половина которых принадлежала к группе высокого риска (3 и более ремиссия, вторичный ОМЛ, рефрактерное течение), что определило схожую безрецидивную выживаемость двух групп (две трети в структуре летальности в обеих группах составляют рецидивы) – RFS 82,5% в группе с бусульфаном и 74,1% в группе с треосульфаном. Кроме того, 50% ТГСК в группе с треосульфаном проводили от неродственного донора (37% в группе с бусульфаном), что также ухудшало результаты ТГСК. Показатели 5-летней общей выживаемости в группах с бусульфаном и треосульфаном составили 79,3% и 66,1%, соответственно.

Частота возникновения хронической РТПХ составила в группе с бусульфаном 50%, в группе с треосульфаном – 57% (экстенсивной формы – 30% и 43%, соответственно), вероятно, вследствие большего количества неродственных и гаплоидентичных ТГСК во 2-й группе. Кумулятивный риск развития хронической РТПХ и, в частности, экстенсивной формы хронической РТПХ составил 27,6% в группе с бусульфаном и 43,3% в группе с треосульфаном.

При анализе других ПО обнаружено существенное различие в частоте развития эндокринных нарушений – 43% в группе с бусульфаном против 27% в группе с треосульфаном, при этом во 2-й группе не зарегистрировано ни одного случая развития ГГ (в первой группе ГГ имели 25 из 105 пациентов). Кумулятивные риски развития ГГ в обеих группах представлены на Рисунке 9 и демонстрируют достоверные различия (32,8% в группе с бусульфаном против 0% в группе с треосульфаном, $p = 0,012$).

Патология щитовидной железы в структуре эндокринных нарушений также преобладала в группе детей, получивших бусульфан – 13 из 45 (29%) пациентов против 1 из 8 (13%) в группе с треосульфаном (10 случаев вторичного гипотиреоза против одного, соответственно). Несмотря на выраженное отличие кумулятивных рисков (22% в группе с бусульфаном и 3,3% в группе с треосульфаном), различия не являются статистически значимыми ($p = 0,253$).

Рост и развитие детей страдали одинаково в обеих группах. Не получено различий в кумулятивных рисках нарушений костного минерального обмена.

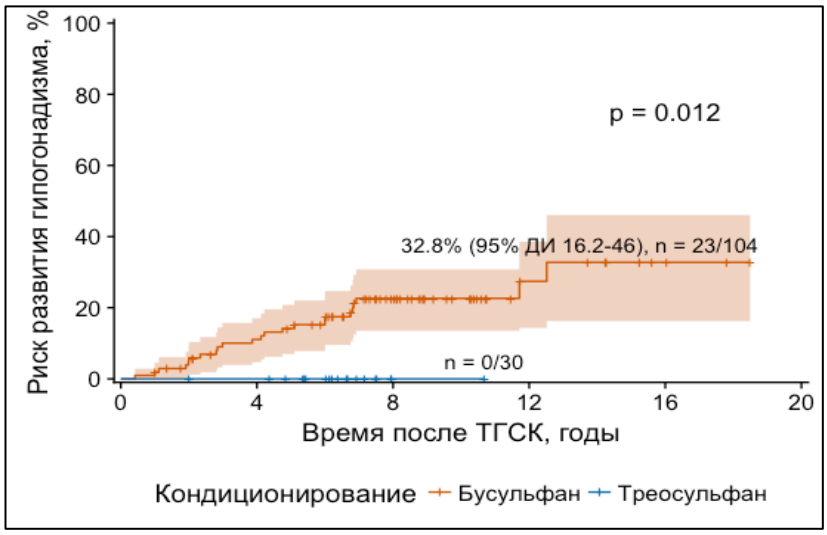


Рисунок 9 - *Риск развития ГГ у детей со злокачественными заболеваниями в группах с бусульфаном и треосульфаном в кондиционировании*

Несмотря на отсутствие значимых различий в частоте развития осложнений со стороны ЦНС, выявлено, что в группе с треосульфаном патология носит в большей степени функциональный характер: не зарегистрировано ни одного случая токсической энцефалопатии, PRES-синдрома (posterior reversible encephalopathy syndrome - синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии), вторичной эпилепсии, из органической патологии выявлен 1 случай инфекционного менингоэнцефалита, в остальном отмечены невротические реакции, психические отклонения, задержка психо-речевого развития). В противоположность этому среди патологии ЦНС и психоневрологических нарушений в группе с бусульфаном присутствует 6 случаев токсической энцефалопатии, 1 случай PRES-синдрома, 1 случай острого нарушения мозгового кровообращения, обнаружено 5 больных вторичной эпилепсией.

Развитие осложнений со стороны периферической нервной системы (в первую очередь, вторичной полинейропатии) отмечалось в обеих группах, при этом в группе с треосульфаном вторичная полинейропатия возникала на более ранних сроках наблюдения, а в группе бусульфана ее регистрировали на поздних этапах лечения.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы преобладали в группе с бусульфаном в кондиционировании (частота развития - 16,2% против 10%, КР – 27,6% против 16,3%), но имело значение не количественное преобладание, а качественная структура заболеваний – так, в группе с бусульфаном отмечено развитие 7 случаев вторичных кардиомиопатий, 4 больных артериальной гипертензией (из них 2 – с метаболическим

синдромом), в то время как в группе с треосульфаном только у 1 ребенка отмечалась вторичная кардиомиопатия.

При исследовании патологий со стороны моче-половой системы в группе больных с бусульфаном выявлено 2 случая нефропатии и 2 случая хронической почечной недостаточности, в то время как во второй группе не было никаких токсических проявлений со стороны почек.

В обеих группах зарегистрировано по одному случаю вторичных неоплазий на поздних сроках после ТГСК.

Дети с незлокачественными заболеваниями

Сравнивали результаты терапии пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) в группе из 5 человек, получивших бусульфан-содержащее кондиционирование, и в группе из 8 человек с треосульфан-содержащим кондиционированием.

Половина больных группы с треосульфаном получили аллогенную ТГСК от неродственного донора, что, вероятно, предопределило развитие хронической экстенсивной РТПХ у 4 из 8 пациентов. Соответственно, это сказалось и на развитии ПО – из 7 пациентов в возрасте от 5 до 12 лет на момент последнего контакта 3 развили поздние неинфекционные поражений легких, 3 имеют патологию эндокринной системы, 5 – проблемы со стороны ЦНС и психоневрологические отклонения, 2 – снижение костной минеральной плотности, 2 – вторичную кардиомиопатию, 2 – вторичную полинейропатию. Осложнения со стороны ЖКТ и глаз опосредованы наличием хронической РТПХ. Один из 8 детей в группе с треосульфаном имел развитие вторичной опухоли.

Результаты лечения пациентов с ПИД лучше в группе с треосульфаном – живы 7 из 8 пациентов (1 ребенок с синдромом Вискотта-Олдрич умер в результате хронической РТПХ), в то время как в первой группе умерло 2 из 5 пациентов, а 3 выживших имеют проблемы с трансплантатом и потребность в заместительных трансфузиях ВВИГ. Общая выживаемость в группе с треосульфаном значительно выше (87,5% против 60% в группе с бусульфаном), однако, бессобытийная выживаемость отличается в двух группах не так значительно (75% и 60%, соответственно), вследствие малого количества пациентов статистической значимости не получено.

Обсуждение

Однозначно можно сделать вывод о том, что треосульфан-содержащее кондиционирование существенно снижает риск развития ПО со стороны эндокринной системы (в частности, нивелирует риск возникновения ГГ и редуцирует риск заболеваний щитовидной железы). Также при использовании треосульфан-содержащих режимов существенно уменьшается частота осложнений, связанных с органической патологией ЦНС, риск вторичной

кардиомиопатии, метаболического синдрома и токсического поражения почек. Осложнения со стороны других органов и систем тесно коррелируют с частотой развития хронической экстенсивной РТПХ, которая в нашем случае не была редуцирована. Поэтому значимого снижения рисков развития других ПО у пациентов со злокачественными заболеваниями в группе с треосульфаном в кондиционировании не получено.

Высокая эффективность и низкая токсичность треосульфан-содержащих режимов кондиционирования для таких незлокачественных заболеваний, как ПИД, активно проиллюстрирована в литературе.

Требуется проведение более длительных и масштабных исследований ПО у детей и подростков, получивших треосульфан в кондиционировании.

Влияние поздних осложнений на выживаемость и социальную адаптацию пациентов

Выживаемость и риск рецидива

Живы 241 пациент (83,4%). Спустя год после ТГСК умерло 48 человек (на дату окончания исследования). Большая часть летальных исходов обусловлена рецидивами основного заболевания – 24 пациента (50%) и хронической РТПХ в сочетании с инфекциями – 12 больных (25%). Остальными причинами смерти явились: инфекционные осложнения у 5 пациентов (10%), проблемы трансплантата ± инфекция – у троих детей (6%), вторичные опухоли – у двоих (4%), сердечная недостаточность в одном случае и автокатастрофа у одного ребенка.

Анализ выживаемости осуществляли для округленного срока наблюдения 10 лет после ТГСК (приближен к медиане наблюдения). Надо отметить, что в анализ не были включены пациенты, умершие или выбывшие на первом году после аллогенной ТГСК. Для сравнения показатель общей 10-летней выживаемости для всей группы больных, получивших аллогенную ТГСК за период с января 1994 г. по июль 2011 г. (360 пациентов, на первом году после ТГСК умерли 69, выбыли из-под наблюдения двое) составил 65,4% (95% ДИ 60,2-70,1), основными причинами летальности являлись рецидивы и инфекции.

Общая 10-летняя выживаемость (OS) пациентов нашей выборки составила 81% (95%-й ДИ 75,9-86,4), а бессобытийная выживаемость (EFS) – 76,1% (95%-й ДИ 70,5-82,1). Для детей с незлокачественными заболеваниями эти цифры несколько выше – 89,5% и 82,3%, соответственно. OS и EFS для пациентов со злокачественными заболеваниями составили 72,8% и 69,2%, соответственно, при этом риск рецидива – 19,4% (95%-й ДИ 12,2-26,1).

При оценке выживаемости пациентов в зависимости от развития ПО классический анализ выживаемости выявил различия в группах пациентов с экстенсивной формой хронической РТПХ (OS 76,8% и EFS 71,4% при наличии данного осложнения в сравнении с 82,3% и 77,7% в ее отсутствие, соответственно) и ПО со стороны легких (OS 76,1% и EFS 68,4% при наличии данного осложнения в сравнении с 81,5% и 77% в их отсутствие, соответственно), однако, они не являлись статистически значимыми. Наиболее выраженное снижение OS и EFS обнаружено в группе пациентов со вторичными злокачественными заболеваниями – к 10 годам после ТГСК OS 75% и EFS 56,2% против 81,2% и 76,9% у пациентов без данных ПО, а к 18,5 годам после ТГСК (сроку окончания исследования) эти цифры достигают OS 37,5% против 81,2% и EFS 28,1% против 76,9% (p = 0,764 и p = 0,103, соответственно).

При анализе не связанной с рецидивами летальности (NRM) пациентов выборки выявлено, что в целом NRM составила 12,3% (95%-й ДИ 5,6-18,5). К значимому повышению NRM приводят такие ПО аллогенной ТГСК, как хроническая РТПХ - 15,9% против 8,8% в отсутствие хронической РТПХ (p = 0,021), особенно ее экстенсивная форма - 23,2% против 8,3%, соответственно (p < 0,001), и поздние неинфекционные поражения легких - NRM 23,9% против 10,8% при отсутствии данного осложнения (p = 0,002).

При анализе группы пациентов, получивших ТГСК по поводу злокачественного заболевания выявлено, что наличие хронической РТПХ нивелирует риск развития рецидива основного заболевания – так, риск рецидива составляет 37,9% к 10 гг. после ТГСК, а при развитии хронической РТПХ ни одного рецидива зарегистрировано не было (p << 0,001, Рисунок 10).

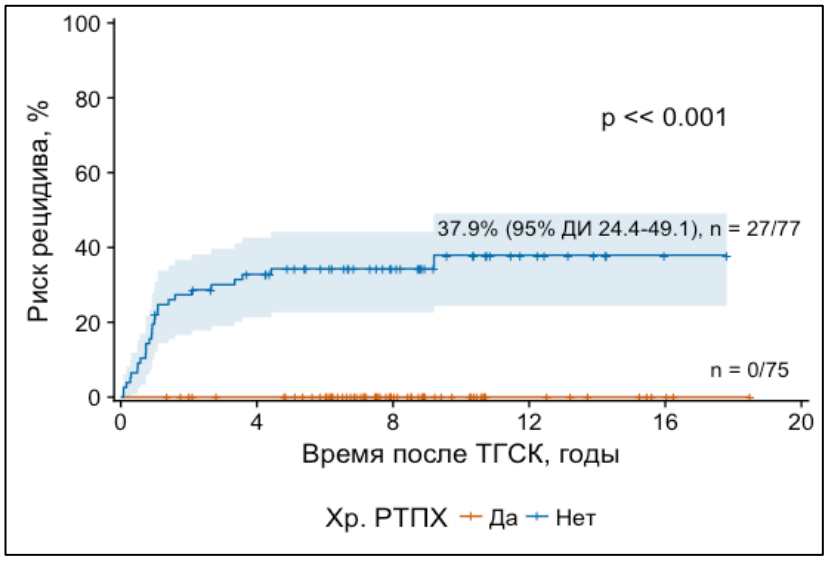


Рисунок 10 - *Риск развития рецидива злокачественного заболевания в зависимости от наличия хронической РТПХ после аллогенной ТГСК*

Общая выживаемость пациентов с гемобластозами к 10 гг. после аллогенной ТГСК составила 85,7% в группе с хронической РТПХ против 62,5% в группе больных без аллореактивного ответа ($p < 0,001$).

Наиболее высокая летальность отмечена в группах детей и подростков со вторичными солидными опухолями (2 из 4 больных, 50%), LONIPC (6 из 26 пациентов, 23%) и экстенсивной хронической РТПХ (16 из 134 человек, 12%). Большинство летальных исходов в группе больных хронической РТПХ обусловлено инфекционными осложнениями на фоне длительной ИСТ. При анализе ПО в качестве причин смерти можно отметить, что непосредственную угрозу для жизни пациентов после аллогенной ТГСК представляют собой вторичные солидные опухоли и поздние неинфекционные поражения легких.

Социальная адаптация

Социальная адаптация оказалась сниженной в целом у 38% пациентов с ПО аллогенной ТГСК, однако, в большинстве проанализированных нами групп ПО более 60% пациентов сталкиваются с ее нарушениями (Таблица 6). Нарушение адаптации в обществе доминирует у больных с поздними неинфекционными поражениями легких и вторичными злокачественными заболеваниями.

Таблица 6 – *Нарушения социальной адаптации в различных группах ПО аллогенных ТГСК*

Вид ПО	***Общее количество пациентов, абс.***	***Количество пациентов, выживших и доступных анализу, абс.***	***Количество пациентов со снижением адаптации, абс.***	***% нарушений адаптации***
Хроническая РТПХ	134	111	50	45
LONIPC	26	20	18	90
Эндокринная патология	94	90	46	51
Нарушения костной минеральной плотности и АВН	48	39	24	61,5
Патология ЦНС	62	55	37	67,3
Патология ПНС	38	34	23	67,6
Вторичная кардиомиопатия	24	20	12	60
Вторичные злокачественные заболевания	8	6	5	83

ВЫВОДЫ

1. ПО со стороны различных органов и систем развиваются у 74% детей и подростков, перенесших аллогенную ТГСК. В структуре ПО доминирует хроническая РТПХ

(46,4%) с преобладанием экстенсивного поражения. Патология эндокринной системы и репродуктивной функции развивается у 32,5% больных: наиболее часто регистрируются гипергонадотропный гипогонадизм, задержка физического развития и вторичный гипотиреоз. Неврологические нарушения имеют 34,6% больных, сердечно-сосудистая патология обнаружена у 19,4% детей и подростков, патология костного минерального обмена – у 16,6% пациентов. Поздние неинфекционные поражения легких отмечаются в 9% случаев. Вторичные неоплазии встречаются редко (2,8%, КР 8,1%), но являются жизнеугрожающими состояниями.

2. В результате анализа факторов риска и существующих методов лечения ПО установлено:

1) Факторами риска развития хронической РТПХ (КР 45,1%) являются предшествующая острая РТПХ II-IV стадии ($p < 0,001$), трансплантации от неродственного донора ($p = 0,002$), CMV-реактивация ($p = 0,007$), трансплантации от донора женского пола реципиенту мужского пола ($p = 0,023$), использование такролимуса в профилактике РТПХ ($p = 0,03$); для экстенсивной формы (КР 24,6%) дополнительно – миелоаблативное кондиционирование ($p = 0,02$) и диагноз злокачественного заболевания ($p = 0,044$). Ответа на лечение достигают все пациенты с ограниченной хронической РТПХ и 81,4% больных экстенсивной хронической РТПХ.

2) Факторами риска развития поздних неинфекционных поражений легких (КР 8,3%), служат экстенсивная хроническая РТПХ ($p < 0,001$), острая РТПХ II-IV стадии в анамнезе ($p = 0,01$), трансплантации от донора женского пола реципиенту мужского пола ($p = 0,01$), невозможность получать ингибиторы кальциневрина вследствие их токсичности ($p = 0,016$), диагноз злокачественного заболевания ($p = 0,014$). Ответ на лечение получен у 77% больных.

3) Риск развития ГГ (КР 17,7%) возрастает при наличии таких основных факторов, как бусульфан-содержащий режим кондиционирования ($p < 0,001$), диагноз злокачественного заболевания ($p = 0,001$), женский пол ($p = 0,003$), облучение ЦНС в анамнезе ($p = 0,001$). Развитие ГГ не исключает возможности деторождения в последующем, при этом 45% пациентов нуждаются в проведении ЗГТ.

4) Значимых факторов риска развития вторичного гипотиреоза (КР 12,4%) не получено, но выявлена тенденция более частого развития данной патологии при трансплантации от неродственного донора, проведении ТГСК в допубертатный период, применении миелоаблативного кондиционирования. В ЗГТ нуждается только 26% пациентов.

5) Риск отставания в росте и физическом развитии (частота выявления 11,8%) повышают миелоаблативный режим кондиционирования ($p < 0,001$), ТГСК от неродственного и гаплоидентичного доноров ($p = 0,02$); задержка роста дополнительно обусловлена наличием

хронической экстенсивной РТПХ (p = 0,006), облучением ЦНС (p = 0,036) и проведением ТГСК в период до наступления пубертата (p = 0,047). Задержка физического развития после аллогенной ТГСК с трудом поддается терапии, ускорение темпов роста на фоне продолжающегося лечения ГКС невозможно.

6) Риск снижения костной минеральной плотности и АВН (КР 17%) определяется следующими факторами: возраст старше 10 лет (p = 0,021), наличие острой РТПХ II стадии и более (p = 0,001), наличие хронической РТПХ (и в частности, экстенсивной) (p < 0,001), продолжительность ИСТ более 3 мес (p < 0,001), терапия ГКС длительностью свыше 3 мес (наиболее значимый фактор, p < 0,001), непереносимость ингибиторов кальциневрина (p = 0,026). Улучшение и стабилизация процесса на фоне комбинированной терапии происходят у 73% больных.

7) Развитие патологии центральной нервной системы и психоневрологических нарушений (частота выявления 21,5%) ассоциировано со следующими факторами: возраст менее 10 лет (p = 0,004) и допубертатный период на момент ТГСК (p = 0,001), трансплантации от неродственного и гаплоидентичного доноров (p = 0,014), использование такролимуса в профилактике РТПХ (p = 0,004), наличие тяжелых осложнений в ранний посттрансплантационный период (p = 0,006), экстенсивная хроническая РТПХ (p = 0,023). Риск развития вторичной полинейропатии (частота выявления 10,7%) повышают: предшествующее злокачественное заболевание (p < 0,001), наличие клинически значимой острой РТПХ (p = 0,001) и экстенсивной хронической РТПХ (p < 0,001), ИСТ с применением ГКС (p = 0,014), облучение ЦНС (p = 0,003), использование такролимуса в профилактике РТПХ (p = 0,05). Вторичная нейропатия у реципиентов аллогенной ТГСК является обратимым состоянием и регрессирует у всех детей после отмены ИСТ.

8) Факторами риска развития вторичной кардиомиопатии (частота выявления 8,3%) являются ТГСК от неродственного донора (p = 0,002), применение такролимуса в профилактике РТПХ (p = 0,037), экстенсивная хроническая РТПХ (p = 0,011), прием ГКС длительностью более 6 мес (p = 0,047), трансплантации от доноров женского пола реципиентам мужского пола (p = 0,048). Улучшение и стабилизация состояния сердечной мышцы на фоне специфической терапии получены у 96% детей.

3. Хроническая РТПХ, преимущественно экстенсивная, является фактором риска развития большинства других ПО аллогенной ТГСК и лежит в основе 100% поздних неинфекционных поражений легких, 67,5% отсроченной патологии желудочно-кишечного тракта, 63,7% патологии органов зрения, 70% патологии полости рта.

4. Треосульфан-содержащие миелоаблативные режимы кондиционирования позволяют снизить риск развития ряда ПО у детей и подростков с гемобластозами: КР ГГ

составляет 0 в сравнении с 32,8% в группе пациентов, получивших бусульфан (p = 0,012); отмечена тенденция уменьшения риска развития вторичного гипотиреоза и вторичной кардиомиопатии, снижена частота возникновения органической патологии ЦНС – в группе с треосульфаном в кондиционировании не выявлено ни одного случая токсической энцефалопатии и вторичной эпилепсии.

5. Получены следующие медико-статистические характеристики отдаленных результатов аллогенной ТГСК у детей и подростков: 10-летняя OS с учетом летальности до года составляет 65,4%; 10-летние показатели OS и EFS пациентов, проживших минимум год после аллогенной ТГСК, равны 81% и 76,1%, соответственно; NRM составляет 12,3%. К снижению выживаемости на отдаленных сроках после аллогенной ТГСК приводят экстенсивная хроническая РТПХ, поздние неинфекционные поражения легких и вторичные злокачественные заболевания. Самые низкие показатели выживаемости на момент окончания исследования продемонстрированы в группе пациентов со вторичными неоплазиями: OS 37,5% против 81,2% у реципиентов ТГСК без данного ПО и EFS 28,1% против 76,9%, соответственно. Значимое повышение NRM происходит при таких ПО, как хроническая РТПХ (15,9% против 8,8% в отсутствие данного ПО, p = 0,021), особенно ее экстенсивная форма (23,2% против 8,3%, p < 0,001), а также поздние неинфекционные поражения легких (23,9% против 10,8%, p = 0,002).

6. Наличие хронической РТПХ у детей и подростков, получивших аллогенную ТГСК по поводу злокачественных заболеваний, снижает риск развития рецидива до 0 против 37,9% у пациентов без проявлений хронической РТПХ (p < 0,001), при этом показано улучшение 10-летней OS (85,7% в группе с хронической РТПХ против 62,5% у пациентов без аллореактивного ответа, p < 0,001).

7. Наличие любого ПО со стороны различных органов и систем после аллогенной ТГСК приводит к нарушению социальной адаптации у 38% детей и подростков, при этом наибольшая частота снижения адаптации отмечается в группах пациентов с поздними неинфекционными поражениями легких (90%) и вторичными злокачественными заболеваниями (83%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Осуществление планового мониторинга и ранней диагностики ПО должно являться стандартом наблюдения за детьми и подростками после аллогенной ТГСК. Пациентам из групп высокого риска развития ПО необходимо сокращать интервалы между контрольными осмотрами и проводить обследования на более ранних сроках.

2. Учитывая потребность в коррекции эндокринной дисфункции, нарушений репродуктивной сферы, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, психо-неврологических отклонений и прочих нарушений функционирования органов и систем, показано совместное ведение данной категории больных смежными специалистами, в том числе с участием различных профильных медицинских центров.

3. Принимая во внимание высокую частоту возникновения хронической РТПХ и ее влияние на развитие других ПО аллогенной ТГСК, важно использовать все возможные меры по профилактике данной патологии и снижению ее основного фактора риска – предшествующей острой РТПХ, особенно у пациентов с незлокачественными заболеваниями.

4. Учитывая определяющую роль оценки ФВД в ранней диагностике поздних неинфекционных поражений легких, данные тесты следует использовать в качестве скрининга всем пациентам после аллогенной ТГСК и более часто проводить больным хронической РТПХ.

5. С целью сохранения фертильности у пациентов после аллогенной ТГСК целесообразно применение треосульфан-содержащих миелоаблативных режимов кондиционирования. При развитии ГГ показано проведение ЗГТ с целью восстановления репродуктивных функций. В решении вопросов деторождения рекомендуется сотрудничество с соответствующими специалистами - гинекологами, андрологами, репродуктологами.

6. Для оценки обратимости вторичного субклинического гипотиреоза и необходимости его коррекции требуется регулярное осуществление контрольных анализов крови на гормоны щитовидной железы и длительное динамическое наблюдение эндокринологом.

7. С целью осуществления своевременной диагностики и терапии остеопении/остеопороза у детей и подростков после аллогенной ТГСК показано проводить скрининг на выявление патологии костного обмена с помощью рентгеновской остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника, раннее обследование рекомендуется детям с приемом ГКС длительностью более 3 мес. МРТ является основным методом диагностики АВН, проведение МРТ суставов показано планово пациентам группы высокого риска развития АВН и в экстренном порядке при появлении клинической симптоматики.

8. С целью выявления отсроченных нейротоксических эффектов и латентного течения эпилепсии рекомендуется осуществление скрининговой оценки электрофизиологических функций головного мозга с помощью ЭЭГ всем реципиентам аллогенной ТГСК. ЭНМГ является стандартом диагностики вторичной нейропатии.

9. С целью выявления субклинического течения вторичной кардиомиопатии и раннего начала ее лечения всем реципиентам аллогенной ТГСК показано осуществлять регулярную оценку систолической функции левого желудочка посредством Эхо-КГ.

10. Все реципиенты аллогенной ТГСК должны иметь настороженность в отношении развития вторичных злокачественных заболеваний, возникновение которых не ограничено во времени. К пациентам высокого риска развития вторичных неоплазий относятся больные анемией Фанкони и хронической РТПХ. Большую роль в выявлении предраковых состояний имеет самоосмотр и качественный физикальный осмотр пациента педиатром или терапевтом по месту жительства.

11. Высокий процент социальной изоляции и нарушения адаптации детей и подростков после аллогенной ТГСК позволяет рекомендовать более активное обращение реципиентов ТГСК за помощью к психологам и социальным работникам.

12. Значимость применения алгоритмов мониторинга, диагностики и лечения ПО аллогенных ТГСК у детей и подростков позволяет рекомендовать их использование как в специализированных стационарах, так и в медицинских учреждениях общего профиля по месту жительства. Целесообразно составлять индивидуализированные графики скрининга, схемы лечения патологии и контроля над его эффективностью.

13. С целью отслеживания результатов мониторинга, терапии и течения ПО аллогенной ТГСК у детей и подростков рекомендуется использование созданной проспективной базы данных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Skvortsova Y.V.**, Balashov D.N., Dishlevaya Z.D., Maschan A.A., Shipitsina I.P., Skorobogatova E.V., Trakhtman P.E. Graft-versus-host disease in children after haematopoietic stem cell transplantation: modified prophylaxis and therapy // Bone Marrow Transplant. – 2005. – Vol. 35 (suppl 2). – P. 341-342.

2. Пашанов Е.Д., Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В., Шипицына И.П., Трахтман П.Е., Дышлевая З.М., **Скворцова Ю.В.**, Благонравова О., Масчан М.А., Курникова Е.Е., Персианцева М.И., Митюшкина Т.А., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Характеристика инфекционных заболеваний у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2005. - Том 4, № 2. - С. 68-81.

3. Ликарь Ю.Н., Балашов Д.Н., Скоробагатова Е.В., Благонравова О., Дышлевая З.М., Курникова Е.Е., Персианцева М.И., **Скворцова Ю.В.**, Трахтман П.Е., Шипицына И.П.,

Пашанов Е.Д., Масчан А.А. Факторы, влияющие на реактивацию цитомегаловирусной инфекции у детей после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2005. - Том 4, № 2. - С. 62-66.

4. Шипицына И.П., Трахтман П.Е., Балашов Д.Н., Новичкова Г.А., Дышлевая З.М., **Скворцова Ю.В**., Курникова Е.Е., Шелихова Л.Н., Скоробогатова Е.В., Масчан М.А., Ворожцова Е.Е., Благонравова О.Л., Масчан А.А. Применение кондиционирования флударабином, антитимоцитарным глобулином и сниженными дозами циклофосфамида в сочетании с интенсифицированной посттрансплантационной иммуносупрессией при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных апластической анемией // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2005. - Том 4, № 3-4. - С. 50-54.

5. Новичкова Г.А., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Масчан М.А., Литвинов Д.В., Кравченко Е.Г., Горонкова О.В., Байдильдина Д.Д., Жарикова Л.И., **Скворцова Ю.В**., Хачатрян Л.А., Сунцова Е.В., Дышлевая З.М., Шипицына И.П., Масчан А.А. Роль трансфузий донорских гранулоцитов в терапии инвазивных аспергиллезов у детей с апластической анемией // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2005. - Том 4, № 1. - С. 37-40.

6. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Дышлевая М., Трахтман П.Е., Шелихова Л.Н., **Скворцова Ю.В**., Шипицына И.П., Курникова Е.Е., Пашко Ю.В., Благонравова О.Л., Персианцева М.И., Масчан М.А., Литвинов Д.В., Мякова Н.В., Бологов А.А., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии на базе Российской детской клинической больницы // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2007. - Том 6, № 4. - С. 29-38.

7. Дышлевая З.М., Шнейдер М.М., Шелихова Л.Н., **Скворцова Ю.В**., Скоробогатова Е.В., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым миелоидным лейкозом // Онкогематология. - 2007. - № 3. - С. 46-55.

8. Trakhtman P., Balashov D., Shipicina I., **Skvortsova Y.**, Shelikhova L., Filimonov A., Novichkova G., Skorobogatova E., Maschan M., Maschan A. Alkylator-free conditioning regimen for patients with acquired aplastic anemia, transplanted from genetically identical twins // Pediatr Transplant. – 2007. – Vol. 11(5). – P. 572-574.

9. Папуша Л.И., Балашов Д.Н., Тюльпаков А.Н., Скоробогатова Е.В., Курникова Е.Е., **Скворцова Ю.В**., Масчан А.А. Промежуточные результаты исследования гонадотоксичности различных режимов кондиционирования у детей после аллогенной

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Детская онкология. - 2008. - № 4. - С. 57-68.

10. Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В., **Скворцова Ю.В.** Клинические аспекты трансплантации клеток пуповинной крови. Обзор литературы и результаты собственного исследования // Детская онкология. - 2008. - № 1. - С. 3.

11. Rocha V., Porcher R., Fernandes J.F., Filion A., Bittencourt H., Silva W. Jr., Vilela G., Zanette D.L., Ferry C., Larghero J., Devergie A., Ribaud P., **Skvortsova Y.**, Tamouza R., Gluckman E., Socie G., Zago M.A. Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for patients with leukemia // Leukemia. – 2009. – Vol. 23(3). – P. 545-556.

12. Папуша Л.И., Балашов Д.Н., Тюльпаков А.Н., Скоробогатова Е.В., Курникова Е.Е., **Скворцова Ю.В**., Масчан А.А. Половое развитие и функция гонад у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с использованием различных режимов кондиционирования // Онкогематология. - 2009. - № 2. - С. 61-69.

13. **Скворцова Ю.В**., Балашов Д.Н., Дьяконова Ю.Ю., Дышлевая З.М., Курникова Е.Е., Масчан А.А., Мякова Н.В., Скоробогатова Е.В., Шелихова Л.Н., Шипицина И.П., Трахтман П.Е. Синдромы эндотелиального повреждения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: описание клинического случая // Онкогематология. – 2009. - №1. – С. 29-38.

14. Папуша Л.И., Балашов Д.Н., Тюльпаков А.Н., Скоробогатова Е.В., Курникова Е.Е., **Скворцова Ю.В**., Масчан А.А. Половое развитие и функция гонад у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с использованием различных режимов кондиционирования // Онкогематология. – 2009. - №2. – С. 61-69.

15. **Скворцова Ю.В**., Скоробогатова Е.В., Масчан А.А., Бельмер С.В. Поражение гастроинтестинального тракта после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови у детей // Вопросы детской диетологии. – 2009. - Том 7, №2. – С. 36-41.

16. Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Скоробогатова Е.В., **Скворцова Ю.В.**, Шипицына И.П., Масчан А.А. Факторы риска цитомегаловирусной инфекции у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Онкогематология. - 2010. - № 4. - С. 20-26.

17. **Скворцова Ю.В**., Самочатова Е.В. Принципы организации медицинской помощи и мониторинга пациентов в St. Jude Children's Research Hospital // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2010. - Том 9, № 4. - С. 24-28.

18. Новичкова Г.А., Масчан М.А., Шипицына И.П., **Скворцова Ю.В.**, Персианцева М.И., Лебедева Л.Л., Бобрынина В.О., Байдильдина Д.Д., Горонкова О.В., Солопова Г.Г.,

Хачатрян Л.А., Петрова У.Н., Сунцова Е.В., Калинина И.И., Синицына В.В., Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Дышлевая З.М., Шелихова Л.Н., Курникова Е.Е. и др. Предварительные результаты трансплантации костного моза от HLA-совместимого неродственного донора после иммуноаблативного кондиционирования у детей с приобретенной апластической анемией, не ответивших на комбинированную иммуносупрессивную терапию // Терапевтический архив. - 2010. - Том 82, № 7. - С. 41-47.

19. **Скворцова Ю.В**., Олисов О.Д., Сюткин В.Е., Коновалов Д.М., Чжао А.В. Описание случая кожной формы реакции «трансплантат против хозяина» у пациентки через 1 год после ортотопической трансплантации печени и обзор литературы // Трансплантология. – 2010. - №1. – С. 61-67.

20. Масчан М.А., Хачатрян Л.А., **Скворцова Ю.В**., Курникова Е.Е., Шашелева Д.А., Бобрынина В.О., Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В., Байдильдина Д.Д., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ювенильнои миеломоноцитарном лейкозе: анализ опыта одного центра и обзор литературы // Онкогематология. - 2011. - № 1. - С. 45-56.

21. Масчан М.А., Полтавец Н.В., **Скворцова Ю.В**., Шашелева Д.А., Трахтман П.Е., Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В., Сунцова Е.В., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2011. - Том 10, № 1. - С. 6-14.

22. Balashov D.N., Papusha L.I,. Nazarenko T.A., Trakhtman P.E., Revishvili N.A., Maschan A.A., Persiantseva M.I., Andriutsa A.V., Skorobogatova E.V., **Skvortsova Y.V.**, Rumiantsev A.G. Recovery of ovarian function and pregnancy in a patient with AML after myeloablative busulphan-based conditioning regimen // J Pediatr Hematol Oncol. – 2011. – Vol. 33(4). P. 154-155.

23. Лерхендорф Ю.А., Делягин В.М., Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., **Скворцова Ю.В**., Демушкина А.А. Поражения легких неинфекционного генеза после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Практическая медицина. - 2013. - № 5 (71). - С. 38-42.

24. Лерхендорф Ю.А., **Скворцова Ю.В.**, Балашов Д.Н., Делягин В.М., Демушкина А.А. Неинфекционная патология легких после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Детская больница. - 2013. - № 3. - С. 52-59.

25. Балашов Д.Н., Курникова Е.Е., Масчан М.А., **Скворцова Ю.В**., Шелихова Л.Н., Трахтман П.Е., Боякова Е.В., Скоробогатова Е.В., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Применение плериксафора для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у доноров аллогенного трансплантата // Онкогематология. - 2014. - № 4. - С. 24-27.

26. **Скворцова Ю.В**., Делягин В.М., Жарков П.А. Нарушения мозгового кровообращения у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Том 59, №1. – С. 64.

27. **Скворцова Ю.В**., Масчан А.А., Делягин В.М., Сидоренко Л.В., Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Актуальные вопросы наблюдения, диагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. - Том 2. – С. 13-18.

28. **Скворцова Ю.В**., Руднева А.Е., Делягин В.М., Лерхендорф Ю.А., Балашов Д.Н., Масчан М.А., Масчан А.А. Поздние неинфекционные поражения легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. - Том 1. – С. 50-57.

29. **Скворцова Ю.В**., Балашов Д.Н., Масчан М.А., Шелихова Л.Н., Масчан А.А. Динамическое наблюдение детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. - Том 2. – С. 51-59.

30. Мякова Н.В., Смирнова Н.В., Евстратов Д.А., Абугова Ю.Г., Балашов Д.Н., Дьяконова Ю.Ю., Коновалов Д.М., Потапенко Л.А., **Скворцова Ю.В.**, Масчан А.А. Брентуксимаб ведотин в лечении пациентки с рефрактерной лимфомой Ходжкина и синдромом Протея // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2015. - Т. 14. № 2. - С. 38-42.

31. Балашов Д.Н., **Скворцова Ю.В**. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина». Глава в книге под редакцией Румянцева А.Г., Масчана А.А., Жуковской Е.В. // Детская гематология. Сборник клинических рекомендаций / Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа ГЭОТАР-Медиа Москва. - 2015. - Раздел 11. – С. 549-560.

32. Скоробогатова Е.В., Киргизов К.И., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., **Скворцова Ю.В**., Пристанскова Е.А., Новичкова Г.А., Масчан М.А., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с анемией Фанкони: опыт РДКБ и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. - Том 3, № 1. – С. 13-18.

33. Balashov D., Shcherbina A. Maschan M., Trakhtman P., **Skvortsova Y.**, Shelikhova L., Laberko A., Livshits A., Novichkova G., Maschan A. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCRαβ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes // Biol Blood Marrow Transplant. – 2015. – Vol. 21(11). – P. 1955-1962.

34. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M., Kurnikova E., Boyakova E., Balashov D., Persiantseva M., **Skvortsova Y.**, Laberko A., Muzalevskii Y., Kazachenok A., Glushkova S., Bobrynina V., Kalinina V., Olshanskaya Y., Baidildina D., Novichkova G., Maschan A. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia // Bone Marrow Transplant. – 2016. – Vol. 51(5). - P. 668-674.

35. Myakova N., Smirnova N., Evstratov D., Abugova Y., Balashov D., Diakonova Y., Konovalov D., **Skvortsova Y.**, Maschan A. Brentuximab vedotin in the treatment of a patient with refractory Hodgkin disease and Proteus syndrome - a case report and discussion // Clin Case Rep. – 2015. – Vol. 3(7). – P. 646-649.

36. **Скворцова Ю.В**., Балашов Д.Н., Делягин В.М. Болезнь трансплантат против хозяина после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей // Медицинский совет. - 2016. - № 1. - С. 136-139.

37. Роппельт А.А., Юхачева Д.В., Мякова Н.В., Смирнова Н.В., **Скворцова Ю.В**., Варламова Т.В., Райкина Е.В., Абрамов Д.С., Уланова Н.Б., Габрусская Т.В., Щербина А.Ю. Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типов (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2016. - Том 15, № 1. - С. 17-26.

38. Лаберко А.Л., Масчан М.А., Шелихова Л.Н., **Скворцова Ю.В.**, Шипицына И.П., Гутовская Е.И., Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дерипапа Е.В., Дибирова С.А., Хамин И.Г., Новичкова Г.А., Масчан А.А., Щербина А.Ю., Балашов Д.Н. Опыт применения TCRαβ+и CD19+деплеции при неродственных и гаплоидентичных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичными иммунодефицитными состояниями // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2016. - Том 15, № 1. - С. 72–80.

39. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M., Balashov D., Persiantseva M., **Skvortsova Y**., Laberko A., Maschan A., Kurnikova E., Muzalevskii Y., Kazachenok A., Boyakova E., Glushkova S., Bobrynina V., Kalinina V., Olshanskaya Y., Baidildina D., Novichkova G. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia // Bone Marrow Transplantation. - 2016. - Vol. 51(5). - P. 668-674.

40. Делягин В.М., Сердюк О.А., Балашов Д.Н., **Скворцова Ю.В**., Терещенко Г.В. Задняя обратимая лейкоэнцефалопатия у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями (собственные данные и обзор литературы) // Современная Онкология. - 2017. - Том 19, №1. – С. 69-74.

41. **Скворцова Ю.В**., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н., Руднева А.Е., Масчан М.А., Терещенко Г.В., Скоробогатова Е.В., Кондратенко И.В., Вахлярская С.С., Бородина И.Д., Бологов А.А., Румянцев А.Г., Самочатова Е.В., Масчан А.А. Вторичные солидные опухоли у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (клинические случаи и обзор литературы) // Онкогематология. – 2017. – Том 12, № 2. – С. 39-53.

42. **Скворцова Ю.В**., Шелихова Л.Н., Мякова Н.В., Биячуев Э.Р., Коновалов Д.М., Абрамов Д.С., Масчан М.А., Скоробогатов Е.В., Румянцев А.Г., Масчан А.А. Лимфоидные неоплазии после аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Случай развития вторичной лимфомы Ходжкина, дифференциальная диагностика с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием // Онкогематология. – 2017. – Том 12, №2. – С. 54-61.

43. **Skvortsova Y.V.**, Balashov D.N., Shelikhova L.N., Skorobogatova E.V., Krivolapov Y.A., Shipitsina I.P., Gutovskaya E.I., Bajdildina D.D., Kalinina I.I., Petrova U.N., Abrosimov A.B., Kozlovskaya S.N., Maschan M.A., Konovalov D.M., Abramov D.S., Tereshenko G.V., Rumyantsev A.G., Samochatova E.V., Novichkova G.A., Maschan A.A. Posttransplant lymphoproliferative disorder in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience and literature review // Cellular Therapy and Transplantation (CTT). – 2017. - Vol. 6, No. 2 (19). – P. 8-25.

44. **Скворцова Ю.В**., Папуша Л.И., Руднева А.Е., Воронин К.А., Скоробогатова Е.В., Масчан А.А. Патология репродуктивной системы после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у детей: опыт Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева Минздрава России // Гематология и трансфузиология. – 2017. - Том 3. – С. 124-134.

45. **Скворцова Ю.В**., Балашов Д.Н., Масчан А.А. Остеопения и остеопороз после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, особенности нарушений костного минерального обмена у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. - Том 16, №4. - С. 1-9.

46. **Скворцова Ю.В**., Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В., Шеховцова Ж.Б., Воронин К.А., Масчан А.А. Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одноцентровое когортное исследование. // Педиатрическая фармакология. – 2017. - Том 14, №6. - С. 459-468.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА — апластическая анемия
АВН – аваскулярные некрозы
АЛД – адренолейкодистрофия
АМГ – антимюллеровский гормон
АТГ — антитимоцитарный глобулин
АФ — анемия Фанкони
БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж
ВПС – врожденный порок сердца
ГГ – гипергонадотропный гипогонадизм
ГСК — гемопоэтические стволовые клетки
ГКС - глюкокортикостероиды
ДИ — доверительный интервал
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗГТ – заместительная гормональная терапия
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
КМ — костный мозг
КР – кумулятивный риск
КТ – компьютерная томография
ЛГ – лютеинизирующий гормон
МДС — миелодиспластический синдром
МПС — мукополисахаридоз
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
ПИД – первичный иммунный дефицит
ПК — пуповинная кровь
ПНС – периферическая нервная система
ПО – поздние осложнения
ПОН — полиорганная недостаточность
ПТЛПЗ – посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание
ПХТ - полихимиотерапия
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭП — парентеральное питание
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
РАИБ – рефрактерная анемия с избытком бластов
РТПХ — реакция «трансплантат-против-хозяина
СКК — стволовые клетки периферической крови
ТАО — торако-абдоминальное облучение
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
ТОТ – тотальное облучение тела
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВД – функция внешнего дыхания
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм.Рогачева» МЗ РФ – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦНС — центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ - эхокардиография

ЭКФ – экстракорпоральный фотоферез

ЭНМГ - электронейромиография

ЭЭГ - электроэнцефалография

ADV (Adenovirus) – аденовирус

CMV (Cytomegalovirus) – цитомегаловирус

CsA (Cyclosporine A) – циклоспорин А

EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) – Европейское общество по трансплантации клеток крови и костного мозга

EBV (Epstein-Barr virus) – Эпштейн-Барр вирус

EFS (Event Free Survival) - бессобытийная выживаемость

HSV (Herpes simplex virus) – вирус простого герпеса

HZV (Herpes zoster virus) – вирус «опоясывающего» герпеса

LONIPC (Late onset noninfectious pulmonary complications) – поздние неинфекционные поражения легких

MMF (Mycophenolate mofetil) – микофенолята мофетил

MRD (Matched related donor) – совместимый родственный донор

MTX (Methotrexate) — метотрексат

MUD (Matched unrelated donor) – совместимый неродственный донор

NC (Nucleated cells) – нуклеарные клетки

NRM (Nonrelapse Mortality) - безрецидивная смертность или не связанная с рецидивами летальность

OS (Overall Survival) — общая выживаемость

PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome) – синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии

RFS (Relapse Free survival) – безрецидивная выживаемость

RI (Relapse Incidence) - риск рецидива

TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа