

Динамическое наблюдение детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ю. В. Скворцова, Д. Н. Балашов, М. А. Масчан, Л. Н. Шелихова, А. А. Масчан

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Юлия Валериевна Скворцова yuscvo@mail.ru

В статье представлена схема мониторинга поздних осложнений у детей после проведения им трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также особенности диспансеризации этих больных, как в специализированных, так и в лечебно-профилактических учреждениях по месту жительства. Приведено краткое описание поздних осложнений, их диагностики и лечения. Данная публикация предназначена для врачей, проводящих различные виды ТГСК, детских онкогематологов, гематологов, иммунологов и педиатров, осуществляющих наблюдение за детьми с онкогематологической и иммунологической патологией на местах, а также для врачей узкой специализации (эндокринологов, невропатологов, окулистов, гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, нефрологов и др.).

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние осложнения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, дети, диспансеризация, диагностика, лечение, наблюдение

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-50-59

Dynamic follow-up of children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Yu. V. Skvortsova, D. N. Balashov, M. A. Maschan, L. N. Shelikhova, A. A. Maschan

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

The article contains the schedule of monitoring of late complications in children after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), as well as peculiarities of the prophylactic examination of such patients both in specialized and general health facilities at the place of residence. There is a short description of late complications, its diagnostics and treatment. This publication is designed for physicians, carrying out several kinds of HSCT, children oncohematologists, hematologists, immunologists and pediatricians, performing the local follow-up of children, suffering with oncohematologic and immunologic diseases, as well as for medical specialists (endocrinologists, neuropathologist, oculists, gynecologists, cardiologists, gastroenterologists, nephrologists etc.).

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, late complications after hematopoietic stem cell transplantation, children, prophylactic examination, diagnostics, treatment, follow-up

Введение

В настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является актуальным способом лечения многих заболеваний, ранее приводивших к летальным исходам. Так, вероятность излечения ребенка от тяжелого комбинированного иммунодефицита при условии как можно более ранней ТГСК достигает 90 % [1]. Стало возможным продление жизни и улучшение ее качества пациентам с врожденными нарушениями обмена веществ, такими как мукополисахаридозы, адренолейкодистрофия, метахроматическая лейкодистрофия и др. Больные рефрактерными острыми лейкозами получают единственный шанс выйти в ремиссию и выжить благодаря аллореактивно-

му эффекту ТГСК. В последние десятилетия все чаще проводятся альтернативные ТГСК — от неродственных доноров при отсутствии HLA-совместимых сиблингов, гаплоидентичные ТГСК от одного из родителей при неэффективном поиске неродственного донора, стремительно совершенствуются технологии — активно используются осуществление ТГСК с Т- и В-клеточной деплецией трансплантата (например, TCR $\alpha\beta$ - и CD19-деплегция), адаптивная клеточная терапия.

Любая ТГСК — это серьезное вмешательство, показания к которому должны быть строго определены. Последствия проведения высокодозной химиотерапии (ХТ), возникающие в результате токсические эффекты, длительный иммунодефицит, алло- и аутоиммунные

реакции, нарушения развития костной ткани, дисфункция эндокринной системы являются неполным перечнем осложнений ТГСК, требующих тщательного наблюдения специалистами, ранней диагностики и адекватного лечения [2–4]. Ведь кроме цели ТГСК — излечить основное заболевание — нельзя забывать о последующем качестве жизни пациентов.

Все поздние осложнения после ТГСК можно разделить на незлокачественные и злокачественные. К незлокачественным нарушениям относятся множественные токсические и иммунные поражения органов и систем (табл. 1).

Таблица 1. Незлокачественные поздние осложнения ТГСК [1]

Поздние осложнения	Фактор риска → вмешательство
Глаза Катаракта Синдром сухости	Стероиды — хирургическое удаление Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — системное и топическое лечение
Легкие Хронические obstructивные болезни	Хроническая РТПХ, облучение, гипогаммаглобулинемия — системное лечение РТПХ, бронходилататоры
Костная ткань Аваскулярные некрозы Остеопороз	Стероиды, иммуносупрессия — хирургическое лечение Стероиды, ингибиторы кальциневрина, половая дисфункция — заместительная терапия гормонами, кальций, витамин D, бисфосфонаты
Эндокринная система Гипотиреоз Нарушение полового созревания	Облучение, бусульфан — заместительная терапия ПолиХТ, облучение — заместительная терапия

Иммунодефицит

Особо следует отметить состояние глубокого иммунодефицита, возникающее у детей после ТГСК, протекающее на протяжении 6–12 мес, наиболее тяжело в период первых 3–5 мес, и требующее длительной профилактики инфекций [5]. Если в период до +100-го дня после трансплантации преобладает дефект Т-лимфоцитов, отягощаемый развитием РТПХ и ее терапией, что определяет подверженность больных грибковым и вирусным инфекциям, токсоплазменному поражению, риску пневмоцистной пневмонии, в отдаленный период присутствуют селективные дефекты клеточного и гуморального иммунитета [6]. Сохраняется риск грибковых инфекций, для спектра вирусных поражений характерна реактивация вируса *Herpes zoster*. С внедрением новых технологий темпы иммунореконституции значительно увеличились, в связи с чем возникла потребность в изменении сроков и спектра мониторинга.

Хроническая РТПХ создает условия для персистирующего иммунодефицита и развития огромного количества инфекционных эпизодов с различным спектром

возбудителей. Защита от инфекций является основной задачей ведения пациентов в посттрансплантационном периоде [7]. С этой целью больным рекомендуется носить респираторы с НЕРА-фильтрами (прежде всего это защита дыхательных путей от колонизации плесневыми грибами), избегать контактов с больными респираторными заболеваниями, особенно высококонтагиозными вирусными инфекциями, избегать участков ремонтных работ, контактов с домашними животными, купания в общественных водоемах. Важным и зачастую сложным для детей моментом является соблюдение правильного режима питания с исключением опасных в силу контаминации грибами и бактериями продуктов. Абсолютно запрещается употребление в пищу орехов, семечек, свежих овощей, зелени, морепродуктов, молочнокислых продуктов с живыми бактериями, сырокопченых изделий, чая в пакетиках, специй, цитрусовых. Важно соблюдение элементарных требований гигиены и проживание в помещении с адекватными санитарными условиями (наличие такового определяет возможность выписки ребенка из стационара). С медикаментозной точки зрения необходим длительный прием препаратов с целью профилактики бактериальных, грибковых, вирусных инфекций и пневмоцистной пневмонии — антибиотика широкого спектра действия против пневмококка (функциональный аспленизм после ТГСК определяет высокий риск пневмококковой инфекции и необходимость длительной ее профилактики), флуконазола (вориконазола при высоком риске инвазивного аспергиллеза), ацикловира (валацикловира), бисептола. Отмена профилактического приема вышеназванных препаратов, кроме антибиотика, производится при достижении определенного уровня CD3-лимфоцитов (в среднем 200/мкл). В случае наличия хронической РТПХ прием осуществляется очень длительно, порой пожизненно [8]. Важно также своевременное проведение заместительных трансфузий иммуноглобулинов [9]. Всем пациентам, перенесшим ТГСК, абсолютно показано осуществление полной схемы вакцинации специальными аттенуированными вакцинами [10, 11]. Использование обычных, особенно живых вакцин, может быть смертельно опасным.

В схему вакцинации включены препараты, представленные в табл. 2.

Только при создании надежного антипневмококкового иммунитета возможно прекращение приема антибиотиков.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Под РТПХ понимается следствие иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками реципиента. Хроническая РТПХ — мультисистемное алло- и аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, по-

Таблица 2. Схема вакцинопрофилактики после ТГСК

Срок от начала вакцинации	Серологическое исследование	Проведение вакцинации
0	+	Пентаксим (дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, гемофильная палочка) V № 1, № 2, № 3 с интервалом 1 мес
+ 3 мес	+	Гепатит В V № 1 Превенар V № 1
+ 4 мес	+	Гепатит В V № 2 Превенар V № 2
+ 9 мес	+	Гепатит В V № 3 Превенар V № 3
+ 12 мес	+	Пневмо-23 V № 1, VZV Варивакс V № 1 Корь-краснуха-паротит V № 1
+ 14 мес	+	Пентаксим R № 1
+ 18 мес	+	Корь-краснуха-паротит V № 2
+ 24 мес	+	Пневмо-23 R № 1 VZV Варивакс R № 1

ражением и нарушением функции органов. Ее встречаемость составляет 25–80 % на протяжении первых 2 лет после ТГСК, а 5-летняя общая выживаемость при экстенсивных формах данного осложнения не превышает 40 %. Диагноз хронической РТПХ требует наличия минимум одной диагностической манифестации либо одного отличительного проявления с подтверждением биопсией, лабораторными тестами или рентгенологическим исследованием [12–14]. Некоторые исследователи расценивают хроническую РТПХ как позднюю фазу острой, возникшую в результате распознавания минорных антигенов. Другие считают ее преимущественно аутоиммунным процессом [15, 16]. В результате экспериментальных и клинических исследований хронической РТПХ показано развитие атрофии тимуса, деплеции лимфоцитов, потери тимическим эпителием секреторной функции [16]. Потеря функций тимуса с возрастом или его повреждение может отвечать за возникновение аутореактивности. В дополнение к HLA-совместимости факторами высокого риска развития хронической РТПХ являются наличие в анамнезе острой РТПХ и более старший возраст пациента [17]. Доказано увеличение риска хронической РТПХ при трансплантации стволовых клеток периферической крови в отличие от трансплантации костного мозга: 67 % против 54 % соответственно [17]. Это может быть обусловлено пересадкой значительно больших доз зрелых иммунокомпетентных Т-клеток. Клинические проявления хронической РТПХ чрезвычайно многообразны [18]. Ранняя фаза поражения кожи напоминает плоский лишай. Повреждения могут быть плоскими или выступающими, варьируют от полигональных

папул до более типичных высыпаний. В более поздней фазе наблюдается развитие пойкилодермы. Генерализованная склеродерма может привести к формированию контрактур суставов и ограничению движений. Нередко развивается алопеция и происходит потеря ногтевых пластинок. Улучшение роста волос и возобновление функций потовых желез обычно свидетельствуют об улучшении в течении заболевания. Офтальмологические симптомы хронической РТПХ включают жжение, ощущение раздражения, фотофобию и боли в глазах. Даже в отсутствие клинических симптомов необходимо проверять сухость конъюнктивы и начинать заместительную терапию искусственной слезой по показаниям [18]. Сухость в полости рта, чувствительность к приему кислой или острой пищи, нарастающие болевые ощущения, возникающие спустя 100 дней после трансплантации, также свидетельствуют в пользу развития хронической РТПХ [19]. Дисфагия, боль, постепенная потеря массы тела – симптомы хронической РТПХ с поражением пищевода [20]. Первичные проявления хронической РТПХ могут имитировать прогрессирующий системный склероз, системную красную волчанку, плоский лишай, синдром Шегрена, эозинофильный фасциит, ревматоидный артрит и первичный билиарный цирроз. Отличительным признаком является редкое вовлечение в процесс пищевода и почек, столь характерное для множества аутоиммунных заболеваний. Для адекватной диагностики и исключения другой патологии целесообразно проведение дополнительных исследований, из которых особое значение отводится биопсии кожи и слизистых (табл. 3).

Таблица 3. Способы дополнительной диагностики хронической РТПХ

Исследования	Вид нарушения
Биопсия кожи	Эозинофильные тельца, базальные вакуоли
Биопсия слизистой рта	Мукозит, сиалоаденит, наличие IgA на плазмочитах
Тест Ширмера	≤ 5 мм влажности
Исследование в щелевой лампе	Зернистость роговицы
Функциональные печеночные тесты	Повышение билирубина, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы, трансаминаз
Функциональные легочные тесты	Функциональный объем выдоха и функциональная жизненная емкость легких снижены, снижение средней силы выдоха
Рекомендации при наличии симптомов	
Фиброгастроуденоскопия	Стриктуры, «паутина»
Рентгенография с барием	Эрозивный эзофагит
Колоноскопия с биопсией	Дегенерация желез, фиброз собственной пластины, субмукозы и серозы

К прогностически неблагоприятным признакам хронической РТПХ относятся тромбоцитопения менее 100 тыс/мкл, вовлечение более 50 % кожи, потеря массы тела более 10 % за 1 мес. Правильная тактика в отношении хронической РТПХ базируется на следующем: 1) ранняя диагностика инициальных проявлений и постановка диагноза; 2) оценка выраженности, направленности РТПХ и ответа на терапию; 3) влияние на выживаемость и качество жизни [21]. В терапии хронической РТПХ используются ингибиторы кальциневрина — циклоспорин А (CsA) или такролимус (програф) в терапевтической концентрации в комбинации с преднизолоном в дозе 1 мг/кг с постепенной отменой после разрешения симптомов (длительность отмены — минимум 6 нед) [18]. Хроническая РТПХ чувствительна к невысоким дозам стероидов. В случае ухудшения состояния, манифестации поражения нового органа, отсутствия клинического улучшения через 1 мес от начала терапии, невозможности редуцировать дозу преднизолона менее 1 мг/кг/сут через 2 мес терапии целесообразно применение микофенолата мофетила (ММФ, селлсепт) в дозе 40 мг/кг в качестве 3-го компонента терапии. При наличии прогностически неблагоприятных симптомов (поражение более 50 % кожных покровов, наличие лейкоплакии, тромбоцитопении менее 100 тыс/мкл, повышения билирубина выше 30 мкмоль/л) обязательно изначальное проведение тройной иммуносупрессии (стероиды, CsA, ММФ). Во всех случаях комбинированной терапии хронической РТПХ длительность лечения должна составлять от 3 до 6 мес. При прогрессировании симптомов на фоне тройной иммуносупрессии возможна замена CsA на такролимус либо добавление сиролимуса. Изолированное поражение кожи является показанием к проведению экстракорпорального фотофереза [22]. При бронхо-облитерирующем поражении легких в терапии используется комбинированная иммуносупрессия с добавлением этанерцепта либо инфликсимаба, делагила, низких доз метотрексата. При массивном поражении соединительной ткани проводится дополнительная терапия мегадозами трентала, неотигазоном, вазaproстаном. Перспективным представляется использование ультрафиолетового облучения кожи после приема внутрь псоралена (PUVA) в случае локализованной кожной формы хронической РТПХ и экстракорпорального фотофереза — при развитии экстенсивного поражения. Наличие фасциита и поражения слизистых пищевода служит показанием к проведению торакоабдоминального облучения в дозе 1 Гр [23]. Лечение хронической РТПХ в совокупности с полной сопроводительной терапией чрезвычайно важно, так как данное осложнение оказывает решающее влияние на трансплантат-ассоциированную смертность, рост и развитие детей, функциональный статус и трудоспособность [24].

Эндокринные нарушения

Эндокринная дисфункция после ТГСК может являться следствием основного заболевания, предшествующего лечению или кондиционирования [25].

Возникающие нарушения многообразны и делятся на первичные и вторичные, вовлекающие гипоталамо-гипофизарную ось. Наиболее частое осложнение — дисфункция щитовидной железы, возникающая у 5–25 % пациентов после ТГСК [26]. Различают 3 вида нарушений: 1) компенсированный гипотиреоз (не всегда требует медикаментозной коррекции); 2) первичный или центральный гипотиреоз (показано лечение L-тироксина); 3) аутоиммунные заболевания (тиреоидит Хашимото или болезнь Грейвса).

Нарушение функции надпочечников обусловлено проведением терапии стероидами и требует заместительного лечения.

Недостаточность половых гормонов является частым поздним осложнением вследствие проведения предшествующей ТГСК высокодозной ХТ, а иногда и тотального облучения тела [24]. Наиболее частый механизм нарушения — гипергонадотропный гипогонадизм. Герминальный эпителий яичек мальчиков, где происходит сперматогенез, более подвержен воздействию ХТ. Однако у большинства юношей не требуется заместительного лечения тестостероном, они сохраняют половую активность, либидо, эрекцию и эякуляцию. Яичники девочек также существенно страдают в результате ХТ и лучевой терапии. Наиболее гонадотоксичным препаратом в отношении овариогенеза является бусульфан, в меньшей степени — циклофосфан [27]. Большинство девушек нуждается в заместительной гормональной терапии с целью восстановления нормального менструального цикла и минерализации костной ткани. Вследствие половой дисфункции и риска развития ранней менопаузы девочки должны тщательно и регулярно обследоваться гинекологом. В целом гипогонадизм развивается у 70 % детей после ТГСК [1]. Период пубертата протекает более благоприятно у мальчиков. При отсутствии признаков полового созревания в 13–14 лет целесообразно начать заместительную гормональную терапию. Фертильность после ТГСК резко снижена. Однако в 2 % случаев описано развитие нормальной беременности (при ТГСК по поводу приобретенной апластической анемии вероятность деторождения существенно выше). При использовании в режиме кондиционирования бусульфана и циклофосфана либо при проведении тотального облучения тела развивается глубокий дефицит половых гормонов с отсутствием фертильности [1].

Дефицит гормона роста развивается у 20–70 % детей, получивших тотальное облучение тела или высокие дозы циклофосфамида в составе кондиционирования. Необходимость заместительной терапии гонадотропным гормоном может рассматриваться через 2 года после ТГСК по индивидуальным показаниям [28].

Поражение легких

Отдаленные последствия со стороны легких включают в себя: рестриктивные заболевания легких, которые могут развиваться спустя 3–6 мес после ТГСК и имеют благоприятный прогноз; хронические обструктивные заболевания легких, возникающие у 20 % пациентов, ассоциированные с хронической РТПХ, предшествующим тотальным облучением тела, гипогаммаглобулинемией и инфекциями, с высокой частотой летальных исходов; поздние легочные синдромы вне связи с инфекционными агентами – облитерирующий бронхолит, облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией, диффузное альвеолярное повреждение, интерстициальная пневмония [29]. Облитерирующий бронхолит – наиболее частый бронхообструктивный синдром после ТГСК, встречается у 2–14 % детей и приводит к смерти в 50 % случаев [30]. Это осложнение ассоциировано с развитием хронической РТПХ и низкими уровнями иммуноглобулинов. Симптомы неспецифичны и могут быть представлены сухим кашлем, одышкой, периодическими хрипами в легких. Рентгенологически выявляются участки консолидации разного размера, при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) – обструктивные нарушения. Наиболее достоверным исследованием является компьютерная томография (КТ). Лечение включает в себя иммуносупрессивную терапию (ИСТ), зачастую с использованием стероидов, бронходилататоры, антибактериальную терапию, заместительные трансфузии иммуноглобулинов.

Хронические неинфекционные осложнения со стороны легких (облитерирующий бронхолит, облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией и др.) требуют отдельного мониторинга и тщательного наблюдения, так как исходом может стать развитие фиброза легких с последующей инвалидизацией и летальным исходом [31].

Офтальмологические осложнения

Осложнения со стороны глаз являются частыми и отражают вовлечение переднего или заднего отрезков глазного яблока. У больных развиваются микроваскулярная ретинопатия, отек диска зрительного нерва, геморрагические осложнения и инфекционные ретиниты. В течение первых 120 дней после ТГСК возможно развитие грибкового поражения, в то время как вирусные и токсоплазменные ретиниты случаются гораздо позже. В последние годы актуальность приобрели цитомегаловирусные хориоретиниты, особенно у пациентов с врожденными иммунодефицитами после проведения аллогенной ТГСК с TCR $\alpha\beta$ -деплецией трансплантата. Это требует более регулярного мониторинга глазного дна окулистами (желательно не реже чем каждые 10 дней). Задние субкапсулярные катаракты являются наиболее частым офтальмологическим осложнением ТГСК, особенно при использовании длитель-

ной терапии стероидами [32]. Единственный способ их лечения – хирургическое удаление. Синдром сухости конъюнктивы [33] зачастую представляет собой лишь часть симптомокомплекса при хронической РТПХ с наличием ксеростомии, вагинита, сухости кожи. Он опасен в плане развития корнеальных дефектов вплоть до глубоких эрозий с возможностью инфицирования. Поэтому важно своевременное начало терапии с использованием искусственной слезы и топических стероидов.

Патология костной ткани

Нарушение метаболизма костной ткани после ТГСК приводит к развитию остеопороза, а иногда и асептических некрозов (АСН) костей [34]. Факторами риска развития остеопороза являются длительная терапия стероидами, применение CsA или такролимуса, дефицит витамина D и кальция, дефицит женских половых гормонов [24]. Атравматичные переломы происходят у 10 % пациентов. Денситометрия позволяет оценить степень разрежения костной ткани и необходимость соответствующей терапии. Частота возникновения аваскулярных некрозов составляет от 4 до 10 %. Средние сроки развития данного осложнения – 18 мес после ТГСК. Наиболее ранним и зачастую единственным симптомом является боль при движениях. Для диагностики используются рентгенологическое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ). Наиболее часто поражены головки бедренных костей – в 80 %, с билатеральным поражением в 60 % случаев. Среди терапевтических возможностей рассматриваются использование имплантатов, введение в пораженный участок стволовых клеток реципиента и хирургическое протезирование.

Другие нарушения

Вследствие токсических эффектов полиХТ, предшествующей ТГСК, у детей могут отмечаться нарушения функции различных органов и систем.

Поздние нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы включают в себя застойную сердечную недостаточность, аритмии, кардиомиопатию, болезни перикарда и клапанов, бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка. Рекомендуются проведение длительного амбулаторного наблюдения кардиологом.

Поражение печени может быть следствием токсических эффектов, хронической РТПХ, гемосидероза, а также инфекционного поражения.

Среди патологий мочевыделительной системы наиболее характерно развитие нефропатии (в том числе вирус-индуцированной), нефросклероза, нефротоксичности препаратов, геморрагического цистита и его последствий, пузырно-мочеточникового рефлюкса. В последнее время нередко стали встречаться и иммунные гломерулонефриты.

Весьма часты нарушения со стороны полости рта, требующие консультации и наблюдения стоматологом, — патология дентина, микродонтия, гипоплазия эмали.

Нейропсихологические последствия ТГСК изучены недостаточно. Известно, что их наибольший эффект на когнитивные функции выражен у детей, перенесших ТГСК в возрасте до 3 лет. Многие дети испытывают дефицит концентрации внимания, памяти, работоспособности, нарушения адаптации в коллективе. В подростковом возрасте у некоторых возникают суицидальные намерения. Поэтому работа психолога представляется чрезвычайно важной для ликвидации последствий травмирующего воздействия заболевания и его лечения на детскую психику.

Вторичные неоплазии

К злокачественным осложнениям после ТГСК относятся вторичные опухоли, которые можно разделить на 3 группы — лейкозы, лимфомы и солидные опухоли. Факторы риска их развития представлены в табл. 4.

Надо отметить, что у детей на протяжении 4,5 года после ТГСК риск развития вторичных опухолей выше в 36 раз по сравнению со здоровой популяцией (в 5 раз выше, чем у подростков и взрослых). Пациентами наиболее высокого риска являются больные анемией Фанкони, при наблюдении которых необходима максимальная

Таблица 4. Факторы риска развития вторичных злокачественных заболеваний у детей после ТГСК [1]

Фактор риска	Вторичные опухоли
Тотальное облучение тела	Меланома, опухоли щитовидной железы, центральной нервной системы
Ограниченное облучение	Карциномы головы и шеи
T-клеточная деплеция	Меланома, лимфопролиферативный синдром (ЛПС)
Хроническая РТПХ	Карциномы головы, шеи, кожи
HLA-различия	ЛПС
Применение антилимфоцитарного глобулина, антител против CD3	ЛПС
Острая РТПХ	ЛПС
Онкогенные вирусы	ЛПС, карциномы головы и шеи

настороженность в отношении развития злокачественных заболеваний, особенно кожи и полости рта.

Наблюдение детей после ТГСК должно быть регулярным и полноценным. Чрезвычайно важно привлечение всех специалистов для своевременной оценки и быстрой коррекции нарушений. Частота мониторинга и спектр необходимых исследований представлены в табл. 5 и 6.

В случае течения хронической РТПХ или наличия смешанного химеризма в динамике кратность и особенности мониторинга устанавливаются индивидуально.

Таблица 5. Диспансеризация детей после классической ТГСК (без проведения T-клеточной деплеции)

Обследования	Первый год, кварталы				Второй год, кварталы				Третий—четвертый годы, кварталы		Свыше 5 лет
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I—II	III—IV	
Педиатр	1 раз в месяц			×	×	×	×	×	×	×	×
Гематолог	По показаниям, с 90-го по 120-й дни — не реже 1 раза в месяц			×	×	×	×	×	×	×	×
Общий анализ крови	1 раз в неделю	1 раз в 2 нед			1 раз в месяц	×	×	×	×	×	×
Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, билирубин, трансаминазы, электролиты)	1 раз в неделю			1 раз в 2 нед	1 раз в месяц	×	×	×	×	×	×
Гаптоглобин, шизоциты, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	На фоне ИСТ — 1 раз в неделю, с 90-го по 120-й дни — 1 раз в 2 нед			1 раз в месяц	1 раз в 2 мес	×	×	×	×	×	
Концентрация CsA или та-кролимуса в сыворотке крови	1 раз в неделю				При продолжении приема — еженедельно, при стабильной концентрации — 1 раз в месяц						
Иммуноглобулины сыворотки крови	1 раз в месяц, при диарее и тяжелых инфекциях — 1 раз в 2 нед					×	×	×	×	По показаниям	
PCR-CMV, EBV (по показаниям ADV и др.) — см. протокол	1 раз в 1–2 нед		1 раз в 2–4 нед		×	×	По показаниям		По показаниям		

Окончание табл. 5

Обследования	Первый год, кварталы				Второй год, кварталы				Третий—четвертый годы, кварталы		Свыше 5 лет
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I–II	III–IV	
Общий анализ мочи	1 раз в месяц	×	×	×	×	×	×	×	1 раз в год и при лихорадке		По показаниям
Электрокардиограмма (ЭКГ)	×	×	×	×	×	×	×	×	×		По показаниям
ФВД	×	×	×	×	×		×		1 раз в год		1 раз в год
Эхокардиограмма (ЭхоКГ)	×	×	×	×	×		×		×	×	По показаниям
PCR-HBV, HCV (HbsAg, анти-HCV)		×		×	По показаниям						
Гормональный скрининг	×		×		1 раз в год						
Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости	×	×	×	×	×		×		По показаниям		
Эндокринолог, гинеколог		×		×		×		×		×	По показаниям
Кардиолог	×		По показаниям		×		×		×		×
Невропатолог	×		×		×		×		×		×
Окулист	×		×		×		×		×		×
Стоматолог	×		×		×		×		×		×
Психолог	×				×				×		По показаниям
Реабилитолог	×		×		×		×		×		По показаниям
Миелограмма	Первые полгода – 1 раз в месяц, вторые полгода – 1 раз в 3 мес, 2-й год и далее – по показаниям										
Люмбальная пункция	По показаниям										
Химеризм (см. протокол)	1 раз в месяц для злокачественных, 1 раз в 3 мес для незлокачественных		1 раз в 3 мес для злокачественных, 1 раз в 6 мес для незлокачественных		По показаниям						
Имунофенотипирование (см. протокол)	Дни анализа – 90, 180, 360-й; панель – CD3, 3/4, 3/8, 19, 56										
КТ органов грудной клетки	×		×		По показаниям, при хронической РТПХ 1 раз в 3–6 мес				По показаниям		По показаниям
УЗИ щитовидной железы		×		×	×				×		×
МРТ головы	×				По показаниям				По показаниям		По показаниям
Денситометрия костей, МРТ тазобедренных суставов	При ИСТ – 1 раз в 6 мес, при наличии АСН – 1 раз в 6 мес				При ИСТ – 1 раз в 6 мес, при наличии АСН – 1 раз в 6 мес				По показаниям		По показаниям

Таблица 6. Диспансеризация детей после аллогенной ТКСК с проведением T- и B-клеточной деплеции (TCR $\alpha\beta$ и CD19)

Обследования	Первый год, кварталы				Второй год, кварталы				Третий–четвертый годы, кварталы		Свыше 5 лет
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I–II	III–IV	
Педиатр	1 раз в месяц		×	×	×	×	×	×	×	×	×
Гематолог	По показаниям, с 90-го по 120-й дни – не реже 1 раза в месяц		×	×	×	×	×	×	×	×	×
Общий анализ крови	1 раз в неделю	1 раз в 2 нед			1 раз в месяц		×	×	×	×	×
Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, билирубин, трансаминазы, электролиты)	1 раз в неделю			1 раз в 2 нед		1 раз в месяц		×	×	×	×
Гаптоглобин, шизоциты, ЛДГ	На фоне ИСТ – 1 раз в неделю, с 90-го по 120-й дни – 1 раз в месяц			×	×	×	×	×	×	×	По показаниям
Концентрация CsA или такролимуса в сыворотке крови	1 раз в неделю				При продолжении приема – еженедельно, при стабильной концентрации – 1 раз в месяц						
Иммуноглобулины сыворотки крови	1 раз в месяц, при диарее и тяжелых инфекциях – 1 раз в 2 нед						×	×	×	×	По показаниям
PCR-CMV, EBV (по показаниям ADV и др.) – см. протокол	1 раз в неделю		1 раз в 2 нед до CD3 > 200/мкл		По показаниям		По показаниям		По показаниям		По показаниям
Общий анализ мочи	1 раз в месяц	×	×	×	×	×	×	×	1 раз в год и при лихорадке		По показаниям
ЭКГ	×	×	×	×	×	×	×	×	×		По показаниям
ФВД	×	×	×	×	×		×		1 раз в год		1 раз в год
ЭхоКГ	×	×	×	×	×		×		×		По показаниям
PCR-HBV, HCV (HbsAg, анти-HCV)	×		×		По показаниям						
Гормональный скрининг	×	×		1 раз в год							
УЗИ брюшной полости	×	×	×	×	×		×		По показаниям		
Эндокринолог, гинеколог	×		×		×		×		×		По показаниям
Кардиолог	×	По показаниям			×	×		×		×	
Невропатолог	×	×		×		×		×		×	
Окулист	×	×		×		×		×		×	
Стоматолог	×	×		×		×		×		×	
Психолог	×	×			×		×		×		По показаниям

Окончание табл. 6

Обследования	Первый год, кварталы				Второй год, кварталы				Третий—четвертый годы, кварталы		Свыше 5 лет
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I—II	III—IV	I—IV
Реабилитолог	×		×		×		×		×		По показаниям
Миелограмма	Первые полгода — 1 раз в месяц, вторые полгода — 1 раз в 3 мес, 2-й год и далее — по показаниям										
Люмбальная пункция	По показаниям										
Химеризм (см. протокол)	1 раз в месяц для злокачественных, 1 раз в 3 мес для незлокачественных		1 раз в 3 мес для злокачественных, 1 раз в 6 мес для незлокачественных		По показаниям						
Имунофенотипирование (см. протокол)	Дни анализа — 30, 60, 90, 180, 360-й (если на 90-й нет CD3 < 200/мкл, то на 120-й); панель — 3/4/8/19/56/ab/gd/45RA/197/31Treg				По показаниям						
КТ органов грудной клетки	×		×		По показаниям, при хронической РТПХ — 1 раз в 3–6 мес				По показаниям	По показаниям	
УЗИ щитовидной железы		×		×	×				×	×	
МРТ головы	×				По показаниям				По показаниям	По показаниям	
Денситометрия костей, МРТ тазобедренных суставов	При ИСТ — 1 раз в 6 мес, при наличии АСН — 1 раз в 6 мес				При ИСТ — 1 раз в 6 мес, при наличии АСН — 1 раз в 6 мес				По показаниям	По показаниям	

Выводы

Только комплексная работа всех специалистов со своевременной и правильной оценкой симптомов и результатов обследования позволит больным, перенесшим

ТГСК и победившим основное заболевание, избежать инвалидизации в поздние сроки после трансплантации, вовремя исправить нарушения, улучшить качество жизни и адаптацию в обществе.

ЛИТЕРАТУРА

1. The EBMT Handbook. Haemopoietic Stem Cell Transplantation. The revised 2012 Edition. J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi (eds.).
2. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Copyright 2008© Children's Oncology Group. www.survivorshipguidelines.org. Version 3. October 2008.
3. NCT Quick Reference Guidelines. Transplant Consultation and Posttransplant Care. Long-term survival guidelines. National Marrow Donor Program. June 2013.
4. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic stem cell transplantation; Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT), Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ), East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBMT). Co-published in Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(3):337–41; and Hematol Oncol Stem Cell Ther 2012;5(1):1–30.
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 909 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Hematopoietic stem cell transplantation in children. M.: Medical Information Agency, 2003. 909 pp. (In Russ.)].
6. Storek J., Joseph A., Espino G. et al. Immunity of patients surviving 20 to 30 years after allogeneic or syngeneic bone marrow transplantation. Blood 2001;98(13):3505–12.
7. Styczynski J., Gil L. EBMT Paediatric Diseases Working Party. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. Bone Marrow Transplant 2008;42:S77–81.
8. Kulkarni S., Powles R., Treleaven J. et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. Blood 2000;95(12):3683–6.
9. Sokos D.R., Berger M., Lazarus H. Intravenous immunoglobulin: appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2002;8(3):117–30.
10. Patel S.R., Ortin M., Cohen B.J. et al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus

- vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):625–34.
11. Ljungman P., Cordonnier C., Einsele H. et al. Vaccination of hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:521–6.
12. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945–56.
13. Socie G. Chronic GVHD: a new risk score? *Blood* 2011;117(24):6408–9.
14. Pavletic S., Lee S., Socie G., Vogelsang G. Chronic graft-versus-host disease: implications of the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(10):645–51.
15. Sullivan K.M. Graft-versus-Host disease. In: *Bone marrow transplantation*; Forman S.J., Blume K.G., Thomas E.D. (eds.). Blackwell Scientific Publications: Boston, 1994. Pp. 339–362.
16. Zecca M., Prete A., Rondelli R. et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002;100(4):1192–200.
17. Atkinson K., Horowitz M.M., Gale R.P. et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:2459–64.
18. Vogelsang G.B. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol* 2004;125:435–54.
19. Schubert M.M., Sullivan K.M., Morton T.H. et al. Oral manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Arch Intern Med* 1984;144:1591–5.
20. Akpek G., Chinratanalab W., Lee L. et al. Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease: a clinicopathologic study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:46–51.
21. Lee S.J., Vogelsang G., Flowers M. et al. Chronic graft-versus-host disease. New York: American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2003.
22. Greinix H.T., Socie G., Bacigalupo A. et al. Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(4):265–73.
23. Robin M., Guardiola P., Girinsky T. et al. Low-dose thoracoabdominal irradiation for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2005;80(5):634–42.
24. Syrjala K.L., Langer S.L., Abrams J.R. et al. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6596–606.
25. Cohen A., Békássy A.N., Gaiero A. et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41 Suppl 2:S43–8.
26. Faraci M., Barra S., Cohen A. et al. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1568–75.
27. Salooja N., Szydlo R.M., Socie G. et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 2001;358:271–6.
28. Brennan B.M., Shalet S.M. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol* 2002;118:58–66.
29. Patriarca F., Skert C., Bonifazi F. et al. Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91(9):1268–72.
30. Palmas A., Tefferi A., Myers J.L. et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998;100:680–7.
31. Faraci M., Békássy A.N., De Fazio V. et al. Non-endocrine late complications in children after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:S49–57.
32. Tichelli A., Gratwohl A., Egger T. et al. Cataract formation after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1993;119(12):1175–80.
33. Tichelli A., Duell T., Weiss M. et al. Late-onset keratoconjunctivitis sicca syndrome after bone marrow transplantation: incidence and risk factors. European Group or Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Late Effects. *Bone Marrow Transplant* 1996;17(6):1105–11.
34. Socie G., Cahn J.Y., Carmelo J. et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of risk factors for 4388 patients by the Société Française de Greffe de Moëlle (SFGM). *Br J Haematol* 1997;97(4):865–70.