# Поздние осложнения у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (обзор литературы)

#### К.И. Киргизов

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Кирилл Игоревич Киргизов kirill.kirgizov@fccho-moscow.ru

Оценка поздних осложнений у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (TICK), разработка их комплексной реабилитации и профилактики являются актуальной задачей детской гематологии-онкологии. Ятрогенные расстройства, связанные с трансплантацией, затрагивают большинство органов и систем организма и ухудшают качество жизни ребенка. В обзоре литературы представлены наиболее часто возникающие поздние эффекты, фиксируемые у детей после ТІСК, которые сгруппированы в соответствии с их влиянием на органы и системы ребенка. Показано, что наибольшее внимание должно уделяться иммуноопосредованным поздним эффектам, вопросам иммунореконституции и поражениям сердечно-сосудистой, дыхательной и костно-мышечной систем, вторичному метаболическому синдрому. Отмечено, что в связи с новыми подходами к ТІСК (тотальное облучение тела, лимфодеплеция, посттрансплантационная клеточная терапия и др.) особое внимание требуется уделять вопросам воздействия на иммунную систему ребенка. Важными проблемами являются развитие нейрокогнитивного и психологического дефицитов. Посттрансплантационное ведение пациентов должно включать медицискую, нейрокогнитивную, академическую, психологическую и социальную помощь по преодолению последствий трансплантации, что диктует необходимость создания национальных клинических рекомендаций по поздним осложнениям ТІСК, которые будут являться основой для совместной работы трансплантационных и реабилитационных центров.

Ключевые слова: дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние эффекты, наблюдение

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-29-39

# Late effects in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation (review)

#### K.I. Kirgizov

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Estimation of late effects at children underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), development of complex rehabilitation and prophylaxis measures is the actual task of pediatric hematology-oncology. Iatrogenic pathology associated with transplantation affects majority of organs and systems and decreasing of quality of life of child. Most frequently occurring late effects revealed in children after HSCT, grouped by the influence on organs and systems of child, are showed in this review. It was shown that the biggest attention must be paid to immune mediated late effects, questions of immune reconstitution and damage of cardio-vascular, respiratory and musculoskeletal systems, secondary metabolic syndrome. It was marked that due to new approaches to HSCT (total body irradiation, lymphodepletion, post-transplant cell therapy, etc.) special attention must be paid to questions of affecting of immune system of child. Important problem is the development of neurocognitive and psychological deficits. Post-transplant observation of patients must include medical, neurocognitive, academic, psychological and social help to overcoming obstacles of transplantation. Thus, preparation of national clinical recommendations for late effects and HSCT must be done. These recommendations will be the base for collaborative work of transplant and rehabilitation centers.

Key words: children, hematopoietic stem cell transplantation, late complications, observation

#### Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является радикальным методом терапии для детей с рядом гематологических, онкологических, иммунологических и наследственных заболеваний [1], который позволяет добиваться излечения у 60–80 % больных [2]. Известно, что

противоопухолевые препараты, облучение, иммуносупрессивные агенты и иммуноопосредованные реакции, воздействию которых ребенок подвергается во время и после трансплантации, действуют и на здоровые ткани. Это происходит в период становления иммунной, нервной, эндокринной и других систем организма, что приводит к изменениям в этих

органах и системах и нарушению их физиологического развития [3].

Отдаленные последствия ТГСК могут регистрироваться через 5-10 лет и более после завершения терапии, причем ряд поздних эффектов может приводить к пожизненной инвалидизации пациентов. Наиболее подвержены тяжелым последствиям именно пациенты после ТГСК, что связано с токсическими осложнениями предшествующего лечения, самой процедуры ТГСК, замедленным восстановлением числа и функции иммунокомпетентных клеток, развитием острой и хронической реакций «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая может преследовать пациентов в течение всей жизни [4, 5]. У больных, получивших ТГСК, каждый орган может рассматриваться как «мишень» [6]. Все чаще применяются таргетные препараты, поздние эффекты которых пока мало изучены, но число детей, получивших ТГСК после лечения данной группой лекарственных средств, растет [7].

Развитие осложнений ТГСК в посттрансплантационном периоде (ПТП) может быть связано с характеристиками заболевания и преморбидными факторами, особенностями пациента (возраст, пол, генетические особенности), осложнениями, приобретенными на фоне терапии (химио- (ХТ) и иммунотерапия, хирургическое лечение, облучение), и последующей ТГСК, а также с посттрансплантационными иммуноопосредованными изменениями [8, 9].

Исследования в этой области единичны, многоцентровые исследования находятся на начальном этапе [10-12]. Имеются работы по оценке поздних эффектов у пациентов после ТСГК [13, 14], в том числе и у детей [15]. Данные исследования не охватывают весь спектр проблемы, их анализ показывает, что необходима гармонизация исследовательских протоколов [16].

Поздние эффекты должны оцениваться в возрастном аспекте, причем кардинальные различия имеются у пациентов до и после 18 лет, так как именно в возрасте 18-25 лет организм человека завершает развитие и устанавливает устойчивые адаптационные связи с окружающей средой. Так, в одном из исследований, включающем 10 397 взрослых [17, 18], переживших в детстве онкологическое заболевание, было показано, что у 43 % имелся риск жизнеугрожающих событий, а у 74 % как минимум одно осложнение терапии. Уникальным является опыт Госпиталя Святого Иуды, который наблюдает и пациентов старше 18 лет в рамках исследования «Сент Джуд Лайф», где большинство пациентов имели те или иные поздние эффекты проведенной терапии [19]. Однако в Госпитале Святого Иуды наблюдаются лишь около 100 человек в возрасте после 18 лет, которые в детстве перенесли трансплантацию. Вопрос наблюдения пациентов после ТГСК может успешно решаться в условиях крупных центров благодаря комплексному подходу, что продемонстрировано на опыте детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями [20-22].

В данном обзоре собраны данные по пациентам как со злокачественными, так и незлокачественными заболеваниями крови, солидными опухолями, иммунодефицитами и дефектами метаболизма, которые составляют основную когорту трансплантированных детей [23].

Современный подход предлагает оценку поздних эффектов терапии на базе анализа исходов как после ТГСК при конкретных нозологиях, так и влияния трансплантации на конкретные органы и системы [6]. На современном этапе принят 2-й вариант оценки [6, 19] в зависимости от перечисленных выше факторов риска.

Отличием является иммунная система, посттрансплантационное состояние которой зависит не только от характера заболевания (гематологическое, онкологическое, иммунодефицитное, болезнь накопления, аутоиммунное расстройство), но и от вида трансплантации – аутологичная (ауто-ТГСК) или аллогенная (алло-ТГСК). В свою очередь, при алло-ТГСК иммунологические эффекты могут значимо различаться в зависимости от типа ТГСК и вида обработки трансплантата (аппаратная лимфодеплеция, СD34-селекция или, например, деплеция in vivo циклофосфамидом).

# Иммунная система

Ключевым аспектом в оценке иммунного статуса пациента до и после ТГСК является характер самого заболевания (имеется ли вовлечение иммунной системы в патологический процесс), предшествующее трансплантации лечение, в частности полихимиотерапия, оперативное лечение и лучевая терапия (ЛТ). Иммунитет может страдать как вследствие основного заболевания (при первичных иммунодефицитах и аутовоспалительных синдромах), так и вследствие проводимой терапии.

Вопрос основанных на нормализации возрастных норм показателей гуморального и клеточного, естественного и адаптивного иммунитета, восстановления иммунных реакций (иммунореконституции) у пациентов после ТСГК является крайне актуальным, так как замедленное и дискордантное восстановление функции иммунной системы является одной из основных причин развития инфекционных осложнений после ТГСК как в раннем [24], так и позднем ПТП [25]. Трансплантированные пациенты могут быть подвержены как эндогенным инфекциям (например, реактивации вирусных инфекций), так и инфекциям, связанным с экзогенными факторами. Большая роль в данном вопросе принадлежит микробиоте, исследованию которой (а также возможности трансплантации фекальной среды) уделяется все большое внимание.

В зависимости от заболевания и вида трансплантации могут различаться и риски для пациентов. Так, при проведении ауто-ТГСК при солидных опухолях важную роль играет предваряющее реинфузию стволовых клеток кондиционирование с использованием миелоаблативных агентов, которое при использовании современных схем ведет к риску развития бактериальных и реже - грибковых и вирусных инфекций [26]. После восстановления числа иммунокомпетентных клеток риск инфекционно-опосредованных состояний снижается. У небольшого числа пациентов может отмечаться замедленное восстановление числа и функции иммунокомпетентных клеток в сравнении с типичными для данного заболевания и вида ТГСК [24]. При ауто- и алло-ТГСК, проводимых при аутоиммунных заболеваниях у детей, риск развития тяжелых инфекций составляет не более 10 %, но при наличии предшествующей терапии моноклональными антителами более чем у 50 % пациентов верифицируется виремия [27].

При алло-ТГСК, выполняемых при болезнях накопления, риск развития посттрансплантационных инфекционных осложнений не превышает 30 %, а риск развития тяжелой РТПХ — не более 10 % [28]. Определенную опасность с точки зрения неуправляемой иммунной системы представляют собой пациенты, трансплантированные в возрасте более 3 лет.

Наибольший риск имеют пациенты, получившие алло-ТГСК (от совместимого родственного, неродственного или гаплоидентичного доноров) при онкогематологических заболеваниях и иммунодефицитных состояниях [25]. Пациенты с онкогематологическими заболеваниями имеют не только историю предшествующей терапии, риски иммунологических осложнений (РТПХ), но и инфекционных рисков после трансплантации. В свою очередь, пациенты с иммунодефицитами имеют тяжелые предтрансплантационные инфекционные проблемы [29].

В целом в популяции пациентов после ТГСК риск трансплантационно-опосредованной смерти (связанной с инфекцией) по сравнению со здоровой популяцией может быть в 8–10 раз выше у реципиентов ТГСК [26]. У больных (в особенности на фоне хронической РТПХ) может иметь место замедленное восстановление функций и числа клеток иммунной системы, что делает их крайне подверженными жизнеугрожающим инфекциям, развивающимся вследствие действия всех инфекционных патогенов [30]. Показано, что в случае активной иммунодеплетирующей терапии пациенты в течение многих лет после ТГСК могут иметь гипогаммаглобулинемию, дефицит Т-клеток, что нередко приводит к развитию хронических инфекций [31].

Наиболее часто инфекционные осложнения вызваны пневмоцистой, грибами, инкапсулированными бактериями (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae и Neisseria meningitidis), цитомегаловирусом, вирусом Варицелла-Зостер и респираторными инфекциями [32, 33]. Эффективность профилактики пневмоцистной пневмонии на период иммуносупрессии не обсуждается, однако ряд инфекций, характерных для раннего ПТП, могут возникать в поздние сроки [34].

Хроническая РТПХ может еще больше усугублять ситуацию в виде усиления восприимчивости к инкапсулированным бактериям, но даже при ее отсутствии у ряда пациентов может иметься как дефицит самих лимфоцитов, так и нарушение их функции [35]. Грибковые и вирусные инфекции, как правило, возникают в раннем ПТП, однако их мониторинг требуется и в позднем периоде [36–38].

Особо оговаривается вопрос трансмиссивных инфекций, которыми пациент может быть инфицирован после трансфузий компонентов крови. Основную роль в данном случае играют вирусные инфекции, к которым относятся цитомегаловирус, герпесвирус 6-го типа, гепатит С и вирус иммунодефицита человека. Как правило, пациенты поступают на ТГСК уже с историей трансфузий и возможным инфицированием указанными выше вирусами [33, 39, 40], что осложняет посттрансплантационное ведение.

Большие затруднения вызывает диагностика и лечение хронической РТПХ, возникающей на поздних сроках после ТГСК и неминуемо приводящей к инфекционным проблемам вследствие активной комбинированной иммуносупрессивной терапии [20]. Применение иммуносупрессии в свою очередь может приводить к росту числа собственных клеток в костном мозге (сдвиг химеризма), что несет за собой риск отторжения трансплантата.

# Сердечно-сосудистая система

Сердечно-сосудистая система является универсальной логистической системой доставки стволовых клеток в органы и ткани организма. В связи с чем одним из ведущих рисков у пациентов с гематологическими, онкологическими и иными заболеваниями, требующими XT, а также ТГСК, является патология сердца, которая может встречаться у них в 13 раз чаще, чем у здоровых сиблингов [41]. Особенности строения тканей сердца и сосудов делают их крайне восприимчивыми не только к факторам лечения, предшествующим ТГСК (ХТ и ЛТ), но и повреждению во время трансплантации (кондиционирование, цитокиновые реакции, иммуноопосредованные повреждения). Кроме того, важную роль играют предшествующие недуги (ожирение, повышенное артериальное давление, дислипидемия, диабет) и др. [42].

При этом изменения функции сердечно-сосудистой системы, как правило, возникают до самой трансплантации по причине течения самого заболеОбзоры литературы

вания (например, при мукополисахаридозе (МПС)), сопутствующих заболеваний (диабет, артериальная гипертензия, дислипидемии и др.) и воздействия химиопрепаратов, наиболее значимые из которых антрациклины (например, доксо- или даунорубицин), и тотального облучения тела (ТОТ) [41]. Определенное воздействие оказывают и высокие дозы циклофосфамида, в особенности при наличии иных предрасполагающих факторов (например, при системном склерозе) [43]. Показано, что своевременная оценка рисков помогает предотвращать развитие серьезных жизнеугрожающих состояний [44].

# Органы дыхания

Одним из наиболее страдающих органов при ТГСК являются легкие [45], которые подвергаются воздействию перед трансплантацией (инфекционные эпизоды у иммунокомпрометированных пациентов при первичных и приобретенных иммунодефицитах [46], изменения, характерные для конкретных заболеваний при дефектах метаболизма [28]), на фоне кондиционирования и в ПТП. В целом риск развития легочных осложнений у детей после ТГСК в 10 раз больше, чем у детей, сходных по возрасту и полу, даже через несколько лет после завершения лечения [47]. Изменения в легких могут протекать как постинфекционные процессы, изменения на фоне воздействия облучения и XT и как посттрансплантационные иммунологические осложнения [47]. Изменения могут быть обструктивными, рестриктивными или проявляться как нарушение диффузии, а иногда и как комбинация этих факторов.

Наиболее частым поздним эффектом в ответ на облучение и XT является развитие фиброза, наиболее часто он связан с ТОТ и применением бусульфана и блеомицина. С другой стороны, большое влияние на легкие может оказать хроническая РТПХ, которая проявляется в виде облитерирующего бронхиолита и зачастую крайне трудно поддается лечению [48], в связи с чем требуется постоянно контролировать функцию легких для скорейшей диагностики возможных осложнений.

## Желудочно-кишечный тракт

Как и другие поздние эффекты, осложнения, связанные с желудочно-кишечным трактом, обусловлены несколькими факторами, которые относятся к предтрансплантационному периоду, кондиционированию и ситуациям, возникшим после трансплантации. Помимо факторов перед трансплантацией, относящихся к ХТ или ЛТ, необходимо учитывать предшествующие инфекционные эпизоды, хирургическое лечение (пациенты с солидными опухолями), различные иммунологические осложнения (развитие посттрансфузионной РТПХ у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН)) и поражение, характерное для заболевания (например, пациенты с болезнью Крона, которым была выполнена ауто-ТГСК) [49, 50].

Необходимо сказать, что ряд исследователей отмечают, что, учитывая предтрансплантационное поражение, воздействие кондиционирования и РТПХ после ТГСК, риск поздних осложнений, связанных с желудочно-кишечным трактом, может встречаться в 4-5 раз чаще, чем у пациентов, не получавших трансплантации [51].

При миелоаблативных режимах (и в особенности при включении в кондиционирование облучения) может страдать ротовая полость [52]. Кроме того, необходимо принимать во внимание и факторы, предшествующие лечению основного заболевания, незрелость у пациентов с первичными иммунодефицитами, предрасположенность к дефектам слизистых у пациентов с анемией Фанкони, дефекты развития зубов у пациентов с МПС. Наиболее часто возникают изменение зубов и ксеростомия [52, 53].

Принимая во внимание период формирования постоянных зубов с 6 до 12 лет, любые терапевтические вмешательства в это время могут нести серьезные изменения зубов после лечения. К ним относятся: микродонтия, гиподонтия, изменение формы и дефекты эмали [54]. Основными повреждающими факторами являются химиопрепараты (алкилирующие агенты) и облучение, в особенности ТОТ. Кроме того, необходимо принимать во внимание изменения, связанные с мукозитами и колонизацией ротовой полости, что может способствовать развитию у этих детей кариеса [53].

Другим частым осложнением, связанным с воздействием как кондиционирования (облучение), так и посттрансплантационных осложнений (РТПХ, мукозиты), является ксеростомия, т. е. хроническая дисфункция слюнных желез, вызывающая постоянную сухость в ротовой полости [53]. Это состояние может вызывать не только риск различного рода инфекций, но и значимое снижение качества жизни [55].

Риск развития злокачественных новообразований ротовой полости описан в соответствующем разделе (см. «Вторые опухоли»).

Стриктуры могут затрагивать как пищевод, так и нижележащие отделы. Как правило, они связаны с инфекционными событиями (в частности, с развитием гастроэзофагельной рефлюксной болезни) или поражением РТПХ [56, 57]. Кроме того, в течение длительного времени после ТГСК у детей может наблюдаться нутритивная недостаточность, требующая активной коррекции с помощью энтеральной поддержки, условно разделяемой на несколько этапов: инициация терапии, основной этап и реабилитация [58].

Поражение печени может быть вызвано РТПХ, веноокклюзионной болезнью (ВОБ), токсичностью

литера

и гепатотропными вирусами. Печеночная РТПХ является сеголня наиболее распространенным осложнением, ведущим к остаточным проявлениям в виде поздних эффектов, которые проявляются как поствоспалительный склероз и изменения внутрипеченочных желчных протоков [59]. В случае развития ВОБ у пациента на ранних этапах после ТГСК в поздней перспективе будут отмечаться гепатомегалия и дисфункция органа. К развитию ВОБ чаще всего приводит использование бусульфана, треосульфана, циклофосфамида и кармустина [59]. В определенных случаях у ряда пациентов может фиксироваться очаговая гиперплазия, связанная с ВОБ. Однако ряд исследователей эти изменения связывают с воздействием облучения. В редких случаях у больных может протекать гепатит С, который после ТГСК способен вызвать развитие цирроза или портальной гипертензии, что требует повышенного внимания к таким пациентам [39]. Больные с длительным анамнезом гемотрансфузий имеют риск развития гемосидероза и требуют контроля состояния печени как перед и сразу после ТГСК, так и в отдаленном периоде [60].

Качество жизни пациентов может быть нарушено в связи с развитием алопеции, дистрофии ногтевых пластинок и витилиго. Также все больные и их родители (в особенности с анамнезом поражения кожных покровов) должны быть предупреждены о высоком риске развития злокачественных новообразований кожи [63].

отдельную группу пациентов с анемией Фанкони

с высоким риском развития вторых опухолей кожи

и слизистых [67].

#### Мочевыделительная система

Костная система детей может страдать как вследствие воздействия терапии до начала кондиционирования, самого кондиционирования и последствий трансплантации, так и из-за особенностей основного заболевания. Основным поздним осложнением, с которым сталкиваются до трети всех пациентов после ТГСК, является снижение плотности костной ткани [68]. Было показано, что основными рисками для развития этого состояния являются малый возраст пациентов или незрелость (например, в случае ТГСК при ТКИН), а, следовательно, низкие вес и показатель индекса массы тела, а также недостаток кальция [69]. Несомненное воздействие на развитие недостаточности костной ткани оказывает XT: блокаторы кальциневрина, высокие дозы метотрексата и преднизолона (дексаметазона) [70]. Имеются также работы, указывающие на изменения в костной ткани на фоне ЛТ (в частности ТОТ) [71].

Как и для ряда других органов, воздействие на почки связано непосредственно с трансплантацией и факторами, предшествующими ей. Перед ТГСК пациенты могут получать лечение не только нефротоксичными химиопрепаратами, среди которых ифосфамид, циклофосфамид и метотрексат, но и антибиотиками и противогрибковыми препаратами, оказывающими воздействие на почки [61]. Непосредственно с ТГСК связано воздействие на почки облучения при ТОТ, применение блокаторов кальциневрина и развитие гипертензии на фоне применения комбинированного посттрансплантационного лечения [62]. Описаны случаи повреждения почек, связанные с воздействием Т-клеточного механизма, когда воспалительные цитокины повреждают почки и приводят к тяжелой протеинурии и иногда почечной недостаточности [62]. Описаны редкие случаи развития инфекций почек (в особенности грибковых), которые приводили к летальным исходам [61].

Вторым основным осложнением, затрагивающим костную систему, является асептический некроз суставов, который встречается достаточно редко, но есть данные, что не все случаи диагностируются в полной мере. Наибольшему риску подвергаются дети в возрасте старше 5 лет, как правило, страдающие лейкозами и получавшие миелоаблативное кондиционирование и кортикостероиды, как до ТГСК, так и в контексте трансплантации [72].

# Кожные покровы и костно-мышечная система

Особое место занимают пациенты с МПС, особенно І типа — синдром Гурлера. Данные больные имеют различные выраженные дефекты костной системы до ТГСК, однако после трансплантации ситуация может улучшаться — ускоряется рост костей, а дефекты костной системы (кифоз, ацетабулярная дисплазия и др.) могут быть компенсированы хирургически

Кожа детей может значительно страдать после ТГСК в связи с воздействием химиопрепаратов, РТПХ и ЛТ [63], а также из-за особенностей ряда заболеваний (например, первичных иммунодефицитов) [64]. Кожа наиболее часто служит органом-мишенью для развития хронической РТПХ как у детей, так и у взрослых [65]. Под воздействием этого грозного иммунологического осложнения она может претерпевать различные изменения от склеродермии до ихтиоза, пойкилодермии и других вариантов проявления

после успешно проведенной ТГСК [73, 74]. У многих пациентов после трансплантации может самостоятельно восстанавливаться подвижность суставов, но для этого требуется активная реабилитация. Важна и ранняя ТГСК, когда еще не наблюдается значимого костного дефицита [75].

#### Эндокринная система

Наиболее часто эндокринные нарушения после ТГСК представлены дисфункцией щитовидной железы, нарушением роста, ожирением, дислипидемией, диабетом и нарушением функции гонад [76].

Основным фактором в развитии гипотиреоидизма или гипертиреоидизма служит ТОТ, имеются данные о высоком риске развития узловых изменений в железе с последующей малигнизацией. Кроме того, ЛТ может приводить к фиброзным изменениям щитовидной железы [77]. Все это усугубляется в условиях большинства субъектов Российской Федерации как неблагоприятных регионов по дефициту йода [78].

Нарушения роста у пациентов с ТГСК чаще всего могут быть связаны с воздействием облучения, ХТ и действием РТПХ, а также применением кортикостероидов и нарушением нутритивного статуса [79]. Однако в ряде случаев это может быть обусловлено основным заболеванием (при ряде наследственно-обусловленных состояний). В настоящее время активно обсуждается вопрос о применении гормона роста у пациентов после ТГСК, однако его эффективность может быть снижена у больных, получивших ТОТ, и он повышает риск развития вторых опухолей [80]. ТОТ является основным фактором риска метаболического синдрома [81].

Функция половых желез может быть нарушена как до самой ТГСК, вследствие уже проводимой высокодозной ХТ либо ЛТ, или же в контексте самой трансплантации посредством введения алкилирующих агентов и препаратов, препятствующих сшиванию ДНК, а также проведения ТОТ [82]. Поражение гонад может проявляться задержкой наступления пубертата, постпубертатной гонадной недостаточностью и нарушением репродуктивной функции. Для восстановления репродуктивной функции после ТГСК актуальными и новыми для нашей медицины являются методы криоконсервации половых клеток пациентов (сперма у мальчиков, ткань яичников у девочек), которые пока активно еще не используются [20], но должны внедряться повсеместно.

#### Нервная система и психоэмоциональный статус

Для нервной системы и психоэмоционального статуса после ТГСК характерны выраженные изменения, связанные с нарушением функций. Так, в ПТП могут страдать функции, связанные с дефектом органов чувств [83]. Наиболее часто встречаются катаракта,

синдром сухого глаза и сенсорная тугоухость [84, 85]. До четверти пациентов после трансплантации могут развивать помутнение задней капсулы хрусталика, которое тем не менее не приводят к потере зрения. Эти состояния, как правило, связаны с ТОТ, применением бусульфана и глюкокортикостероидов [83]. Синдром сухого глаза встречался в исследованиях не так часто и беспокоил 10-15 % пациентов после ТГСК с развитием кератоконъюнктивита [86]. Ухудшение слуха связывают с введением препаратов, препятствующих сшиванию ДНК, и высокими дозами облучения [87]. При этом отягощающим фактором является ранний возраст пациентов, а повторное облучение может приводить к развитию склеротических изменений и тубулярной дисфункции [88]. На фоне действия химиопрепаратов могут возникать полинейропатии, но они более характерны для раннего ПТП. При этом пациенты с серьезным дефицитом периферической нервной системы, полученным до ТГСК, должны проходить активную реабилитацию в ПТП.

Нейрокогнитивные расстройства после ТГСК носят крайне разнообразный характер и включают (но не ограничиваются) плохую концентрацию внимания, нарушение памяти и способности к обучению, нарушение поведения [89]. Наибольшему риску подвержены пациенты, получившие краниальное облучение, ТОТ и высокие дозы цитозара и метотрексата [90]. Негативным фактором служит ранний возраст пациентов (до 3 лет) [91]. Когнитивный дефицит может вызывать нарушение в психосоциальной сфере, что значимо снижает качество жизни больных за счет неуспешности в учебе, общественной изоляции и невозможности хорошего трудоустройства в результате всего этого [92]. Кроме того, пациенты после ТГСК часто жалуются на хроническую усталость, депрессию, болевой синдром и мысли о суициде [91].

# Вторые опухоли

Как и после любого лечения с использованием ХТ и ЛТ, у всех пациентов, получивших ТГСК вне зависимости от диагноза, в анамнезе повышен риск развития вторых опухолей [93]. По современным представлениям, наиболее часто у детей возникают лимфопролиферативные заболевания, солидные опухоли и миелодиспластические синдромы (МДС) с возможной трансформацией в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [94]. Первые, как правило, возникают достаточно рано, в первые 6-9 мес после ТГСК, но имеются данные и о поздних осложнениях, связанных с лимфопролиферацией [95]. Как правило, развитие таких лимфопролиферативных заболеваний связано с вирусом Эпштейна-Барр у пациентов после лимфодеплеции. У ряда пациентов отмечается развитие лимфом Ходжкина на фоне хронической PTIIX [96].

Обзоры литера

Риск развития злокачественных заболеваний у детей после ТГСК в течение 15 лет после трансплантации составляет около 10 % [97], а наиболее частыми формами опухолей являются рак кожи и ротовой полости (в особенности у пациентов с анемией Фанкони). Также встречаются злокачественные опухоли слюнных желез, мозга, печени, груди и костей. Отмечен больший риск вторых опухолей у пациентов с РТПХ [98].

Развитию МДС, как правило, подвержены пациенты после ауто-ТГСК стволовыми клетками периферической крови и в режиме тандемной трансплантации в связи с высокой степенью миелосупрессии [99].

Проблема терапии вторых опухолей после ТГСК является нерешенным вопросом детской гематологиионкологии [1, 2, 10]. В зависимости от вида опухоли предполагаются различные варианты терапии — от хирургического лечения солидных новообразований ротовой полости при анемии Фанкони до экспериментальной терапии новыми таргетными препаратами для лейкозов [67]. Для эффективной профилактики состояний требуется постоянный контроль рисков по развитию вторых опухолей у пациентов после ТГСК в рамках специализированного центра.

#### Заключение

Показано, что поздние эффекты для пациентов после ТГСК являются крайне актуальной проблемой, которая затрагивает большинство органов и систем организма, и не только ухудшает качество жизни, но и может приводить к развитию тяжелых, а иногда и летальных осложнений. Осложнения возникают в разные сроки от ТГСК, но риск их развития сохраняется в течение всей жизни, что требует постоянной оценки. Причем для ряда осложнений риск тем выше, чем более длительный срок прошел с момента трансплантации [7].

Рост числа пациентов, которым по тем или иным показаниям выполнена ТГСК, а также внедрение новых методов трансплантации, в частности с лимфодеплецией, ставит новые научно-клинические задачи по внедрению для посттрансплантационных пациентов риск-адаптированного [9] алгоритма оценки поздних эффектов и последующей их коррекции. Алгоритм требует учета детей, получивших ТГСК как при гематологических-онкологических заболеваниях, так и при других недугах, должен контролировать все ПТП и быть актуальным для пациентов как в возрасте до 18 лет, так и для совершеннолетних, получивших ТГСК в детском возрасте.

Требуется гармонизация подходов к диагностике и коррекции самых распространенных у детей поздних эффектов [100], а также ситуаций, которые не имеют четких алгоритмов терапии, например эндокринных нарушений, снижения минерализации костной ткани, метаболического синдрома и др. В связи

с использованием у детей новых терапевтических агентов и методов обработки трансплантата на ведущие позиции выходит вопрос иммунореконституции и развития инфекций у детей-реципиентов ТГСК. Различные тяжелые (особенно вирусные) осложнения, связанные с поздней иммунореконституцией, могут носить жизнеугрожающий характер даже после 100-го дня от трансплантации.

Ранняя верификация поздних эффектов с последующей адекватной терапией и реабилитацией должны значимо уменьшить последующий вред здоровью, а иногда и угрозу жизни пациента. Неотъемлемой частью медицинской реабилитации после ТГСК являются лечебно-оздоровительная физическая культура (кинезиотерапия), психолого-социальная работа и образовательная программа (академическая реабилитация), причем объектом реабилитации является вся семья в целом, включая родителей пациента, его братьев и сестер, без чего невозможна эффективная социальная интеграция ребенка. Для детей после ТГСК важны комплексность, этапность, непрерывность, преемственность, индивидуальный подход или персонификация реабилитации с учетом диагностированных рисков. Учитывая, что трансплантацию получают дети различных возрастов, это требует учета их возрастных особенностей.

Наиболее остро сегодня стоит вопрос организации 2-го (ранний восстановительный этап) и 3-го (реабилитационный этап и этап диагностики и лечения поздних осложнений) этапов реабилитации для детей после ТГСК, учитывая большой объем диагностируемых поздних эффектов. Второй этап реабилитации посттрансплантационных пациентов сегодня практически не проводится даже в ведущих центрах. Второй и 3-й этапы могут выполняться в ЛРНЦ «Русское поле» ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, в том числе и для лиц старше 18 лет, перенесших ТГСК в детстве [20]. Необходимо отметить, что реабилитационный потенциал для детей после ТГСК крайне высок, особенно для пациентов с незлокачественными заболеваниями.

Оценка поздних эффектов согласно факторам риска (таблица), их коррекция и реабилитация должны проводиться мультидисциплинарной командой специалистов, включающей врача-гематолога, имеющего подготовку в области ТГСК [20]. Команда должна оказывать медицинскую, педагогическую, психологическую и социальную помощь по преодолению последствий трансплантации [20, 21].

Таким образом, проблема поздних эффектов у детей, перенесших ТГСК, является крайне актуальной и требует риск-адаптированной стратегии наблюдения и лечения мультидисциплинарной командой специалистов на 2-м и 3-м этапах реабилитации с учетом всех описанных в статье поздних осложнений.

Обзоры литературы

ТГСК, распределение по воздействующему фактору (адаптировано из [7]) (начало)

Наиболее часто встречающиеся поздние эффекты у пациентов после Наиболее часто встречающиеся поздние эффекты у пациентов после ТІСК, распределение по воздействующему фактору (адаптировано из [7]) (окончание)

Фактор	Поздний эффект	Фактор	Поздний эффект
Предтрансплантационные риски Антрациклины Блеомицин Цитарабин Метотрексат Кортикостероиды	Сердечная недостаточность Развитие ОМЛ/МДС на фоне терапии  Легочная токсичность Нейрокогнитивные нарушения Лейкоэнцефалопатия Нейрокогнитивные нарушения Лейкоэнцефалопатия Почечная токсичность Снижение минерализации костей Катаракта	TOT	Нейрокогнитивные нарушения Лейкоэнцефалопатия Катаракта Аномалии зубов Дефицит гормона роста Гипотиреоидизм, узлы в щитовидной железе Легочная токсичность Гипоплазия ткани молочных желез Сердечная токсичность Почечная токсичность Дисфункция гонад Недостаточность сосудов матки Диабет Дислипидемия Нарушения костно-мышечного роста Вторые опухоли
Краниальное облучение	Снижение минерализации костей Аваскулярный некроз  Нейрокогнитивные нарушения Лейкоэнцефалопатия Катаракта Аномалии лица и черепа Аномалии зубов, ксеростомия Дефицит гормона роста Гипотиреоидизм, узлы в щитовидной железе Ожирение Ранний пубертат	TICK	Аномалии зубов Почечная токсичность Печеночная токсичность Снижение минерализации костей Аваскулярные некрозы Высокий риск вторых опухолей Снижение качества жизни Психосоциальные и поведенческие расстройства Нарушение умственного развития
Цитарабин	Опухоли головного мозга  Нейрофиброматоз I типа	Посттрансплантационные риски	
Облучение спинного мозга (в дополнение к вышеописанным осложнениям)	Сердечная недостаточность Сколиоз/кифоз, нарушения мышц и костей скелета	Хроническая РТПХ  Ингибиторы тирозин-	Синдром сухого глаза Ксеростомия, аномалии зубов Легочная токсичность Развитие стриктур желудочно- кишечного тракта Развитие стриктур женской половой системы Изменения кожи и суставов Иммунодефицит Вторые опухоли (особенно кожи, ротовой полости, шейки матки и иммунной системы) Задокументированы случаи кардио-
Кондиционирование Алкилирующие агенты	Катаракта (бусульфан) Фиброз легких (бусульфан) Почечная токсичность Патология мочеиспускательной системы Гонадная токсичность Развитие ОМЛ/МДС Опухоли мочевого пузыря		
Эпиподофиллотоксины	Развитие ОМЛ/МДС на фоне	киназы	токсичности
Агенты, препятствующие сшиванию ДНК (препараты платины/ тяжелые металлы)	терапии Ототоксичность Почечная токсичность Гонадная токсичность	<b>Другие риски</b> Трансфузии компонентов крови	Трансмиссивные инфекции (гепатит С, вирус иммунодефицита человека)

Высокая актуальность данного вопроса диктует необходимость создания и одобрения национальных клинических рекомендаций по поздним осложнениям ТГСК, которые будут являться основой для совместной работы трансплантационных и реабилитационных центров.

# Российский ДЕТСКОЙ Журнал ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

# ЛИТЕРАТУРА

- 1. 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.)].
- 2. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Дышлевая З.М. и др. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Опыт Федерального научно-клинического центра летской гематологии, онкологии и иммунологии на базе Российской детской клинической больницы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2007;6(4):29-35. [Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Dyshlevaya Z.M. et al. Results of hematopoietic stem cells transplantation in children. Experience gained by the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology at Russian Pediatric Clinical Hospital. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2007;6(4):29-35. (In Russ.)].
- 3. Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Цейтлин Г.Я. и др. Стратегия медико-психологосоциальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Онкогематология 2015;1(1):7-15. [Volodin N.N., Kasatkin V.N., Tseitlin G.Ya. Strategy of medical, psychological and social rehabilitation for children with haematological and oncological diseases. Onkogematologiya = Oncohematology 2015; 1(1):7–15. (In Russ.)].
- 4. Khandelwal P., Emoto C., Fukuda T. et al. A Prospective Study of Alemtuzumab as a Second-Line Agent for Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric and Young Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(12):2220-5.
- 5. Bleyzac N., Cuzzubbo D., Rénard C. et al. Improved outcome of children transplanted for high-risk leukemia by using a new strategy of cyclosporine-based GVHD prophylaxis. Bone Marrow Transplant 2016;51(5):
- 6. Baker K.S., Bresters D., Sande J.E. The burden of cure: long-term side effects following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. Pediatr Clin North Am 2010;57:323-42.
- 7. Chow E.J., Anderson L., Baker K.S. et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology

- Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2016:22(5):782-95.
- 8. Armstrong G.T., Chen Y., Yasui Y. et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. N Engl J Med 2016;374(9):833-42.
- 9. Landier W., Bhatia S., Eshelman D.A. et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. J Clin Oncol 2004;22(24): 4979 - 90.
- 10. Baker K.S., Bhatia S., Bunin N. et al. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: state of the science, future directions. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17:1424-7.
- 11. Neven B., Leroy S., Decaluwe H. et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. Blood 2009;113:4114-24. 12. Allewelt H., El-Khorazaty J., Mendizabal A. et al. Late Effects after Umbilical Cord Blood Transplantation in Very Young Children after Busulfan-Based, Myeloablative Conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(9):1627-35.
- 13. Armenian S.H., Sun C.L., Kawashima T. et al. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). Blood 2011;118: 1413 - 20
- 14. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers, Version 4.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group. Available at: http://www.survivorshipguidelines.org; 2013. Accessed November 1, 2015.
- 15. Dvorak C.C., Gracia C.R., Sanders J.E. et al. NCI, NHLBI/PBMTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17:1725-38.
- 16. Majhail N.S., Rizzo J.D., Lee S.J. et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:348-71. 17. Landier W., Wallace W.H., Hudson M.M. Long-term follow-up of pediatric cancer survivors: education, surveillance, and screening. Pediatr Blood Cancer 2006;46(2):149-58.

- 18. Mertens A.C., Yasui Y., Neglia J.P. et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2001;19(13):3163-72.
- 19. Casillas J., Oeffinger K.C., Hudson M.M. et al. Identifying Predictors of Longitudinal Decline in the Level of Medical Care Received by Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. Health Serv Res 2015;50(4):1021-42. 20. Скворцова Ю.В., Масчан А.А.,
- Делягин В.М. и др. Актуальные вопросы наблюления, лиагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2014;1(2):13-8. [Skvortsova Yu.V., Maschan A.A., Delyagin V.M. The follow-up, diagnosis, and rehabilitation of patients in late periods following hematopoietic stem cell transplantation: Topical issues. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric
- Hematology and Oncology 2014;1(2):13-8. (In Russ.)].
- 21. Румянцев А.Г., Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Митраков Н.Н. Концепция медицинской, нейрокогнитивной и психолого-социальной реабилитации летей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины 2015;(1):65-71. [Rumyantsev A.G., Volodin N.N., Kasatkin V.N., Mitrakov N.N. The concept of health, neuro-cognitive and psycho-social rehabilitation of children with oncohematological diseases. Vestnik vosstanovitelnov mediciny = Journal of Restorative Medicine & Rehabilitation 2014;1(2):13-8. (In Russ.)]. 22. Вашура А.Ю., Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Цейтлин Г.Я. Влияние специальной терапии на показатели нутритивного статуса и осложнения в раннем периоде после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Вопросы практической педиатрии 2016;11(1):7-12. [Vashura A.Yu., Volodin N.N., Rumyantsev A.G., Tseytlin G.Ya. Influence of specialised therapy on the nutritional status parameters and complications in the early period after haemopoietic stem cell transplantation in children. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Questions of Practical Pediatrics 2016;11(1):7-12. (In Russ.)]. 23. Miano M., Cancedda R., Hartmann O. et al.; EBMT Paediatric Diseases Working Party. Survey on haematopoietic stem cell transplantation for children in Europe. Bone Marrow Transplant 2005;35 Suppl 1:S3-8.

Обзоры литератур

- 24. Mazzolari E., Forino C., Guerci S. et al. Long-term immune reconstitution and clinical outcome after stem cell transplantation for severe T-cell mmunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2007;120(4):892-9.
- 25. Dodero A., Carniti C., Raganato A. et al. Haploidentical stem cell transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen for the treatment of advanced hematologic malignancies: post-transplant
- CD8-depleted donor lymphocyte infusions contribute to improve T-cell recovery. Blood 2009;113:4771-9.
- 26. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A. et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. Childhood Cancer Survivor Study. N Engl J Med 2006;355(15):1572-82.
- 27. Burman J., Iacobaeus E., Svenningsson A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85(10):1116-21.
- 28. Muenzer J., Fisher A. Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type I. N Engl J Med 2004;350:1932-4.
- 29. Balashov D., Shcherbina A., Maschan M. et al. 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;21(11):1955-62.
- 30. Fuji S., Kapp M., Einsele H. Challenges to preventing infectious complications, decreasing re-hospitalizations, and reducing cost burden in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Semin Hematol 2012;49:10-4.
- 31. Sahin U., Toprak S.K., Atilla P.A. et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Infect Chemother 2016;22(8):505-14. 32. Perkins J.L., Chen Y., Harris A. et al. Infections among long-term survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer 2014;120:2514-21.
- 33. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H. et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(10): 1143-238
- 34. Khalaf A.M., Hashim M.A., Alsharabati M. et al. Late-Onset Cerebral Toxoplasmosis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Am J Case Rep 2017;18:246-50.
- 35. Carpenter P.A., Englund J.A. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. Blood 2016;127(23):2824-32. 36. Maertens J., Marchetti O., Herbrecht R. et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of

the ECIL 3-2009 update. Bone Marrow

Transplant 2011;46(5):709-18.

- 37. Asano-Mori Y., Kanda Y., Oshima K. et al. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol 2008;83(6):472-6. 38. Shah D.P., Ghantoji S.S., Ariza-Heredia E.J. et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. Blood 2014;123(21):3263-8.
- 39. Hsiao H.H., Liu Y.C., Wang H.C. et al. Hepatitis C transmission from viremic donors in hematopoietic stem cell transplant. Transpl Infect Dis 2014;16(6):1003-6.
- 40. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Клиническая трансфузиология практическое пособие. М.: Гэотар Медицина, 1997. 575 с. [Rumyantsev A.G., Agranenko V.A. Clinical transfusiology. Practical Benefit. M.: GEOTAR Medicina, 1997. 575 p. (In Russ.)].
- 41. Armenian S.H., Sun C.L., Vase T. et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. Blood 2012;120:4505-12.
- 42. Chow E.J., Wong K., Lee S.J. et al. Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(6):794-800.
- 43. van Laar J.M., Farge D., Sont J.K. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs. intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. EBMT/ EULAR Scleroderma Study Group. JAMA 2014;311(24):2490-8.
- 44. Chow E.J., Chen Y., Kremer L.C. et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. J Clin Oncol 2015:33:394-402.
- 45. Liles A., Blatt J., Morris D. et al.; Children's Oncology Group. Monitoring pulmonary complications in long-term childhood cancer survivors: guidelines for the primary care physician. Cleve Clin J Med 2008;75:531-9.
- 46. Silva E.G., Paula C.R., de Assis Baroni F., Gambale W. Voriconazole, combined with amphotericin B, in the treatment for pulmonary cryptococcosis caused by C. neoformans (serotype A) in mice with severe combined immunodeficiency (SCID). Mycopathologia 2012;173(5-6):445-9.
- 47. Gower W.A., Collaco J.M., Mogayzel P.J. Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: non-infectious and long-term complications. Pediatr Blood Cancer 2007;49:225-33. 48. Uhlving H.H., Buchvald F., Heilmann C.J.
- et al. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options. Bone Marrow Transplant 2012;47(8):1020-9.
- 49. Rodríguez M.L., Martín M.M., Padellano L.C. et al. Gastrointestinal toxicity associated to radiation therapy. Clin Transl Oncol 2010:12:554-61.

- 50. Hawkey C.J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Crohn's Disease: State-of-the-Art Treatment. Dig Dis 2017;35(1-2):107-14. 51. Castellino S., Muir A., Shah A. et al. Hepatobiliary late effects in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2010;54:663-9.
- 52. Effinger K.E., Migliorati C.A., Hudson M.M. et al. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. Support Care Cancer 2014;22(7):2009-19.
- 53. Jensen S.B., Pedersen A.M., Vissink A. et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. Support Care Cancer 2010;18:1039-60.
- 54. Selwitz R.H., Ismail A.I., Pitts N.B. Dental caries. Lancet 2007;369:51-9.
- 55. Dahllöf G., Wondimu B., Barr-Agholme M. et al. Xerostomia in children and adolescents after stem cell transplantation conditioned with total body irradiation or busulfan. Oral Oncol 2011;47(9):915-9.
- 56. Kida A., McDonald G.B. Gastrointestinal, hepatobiliary, pancreatic, and iron-related diseases in long-term survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Semin Hematol 2012;49(1):43-58.
- 57. McDonald G.B. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. Hepatology 2010;51:1450-60. 58. Qiao J., Huang Y., Xia Y. et al. Busulfan and cyclosphamide induce liver inflammation through NLRP3 activation in mice after hematopoietic stem cell transplantation. Sci Rep 2015;5:17828.
- 59. Myers K.C., Dandoy C., El-Bietar J. et al. Veno-occlusive disease of the liver in the absence of elevation in bilirubin in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(2):379-81.
- 60. Au W.Y., Lam W.M., Chu W.C. et al. A magnetic resonance imaging study of iron overload in hemopoietic stem cell transplant recipients with increased ferritin levels. Transplant Proc 2007;39(10):3369-74. 61. Jones D.P., Spunt S.L., Green D., Springate J.E. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood

Cancer 2008;51:724-31.

62. Hingorani S.R., Seidel K., Lindner A. et al. Albuminuria in hematopoietic cell transplantation patients: prevalence, clinical associations, and impact on survival. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:1365-72. 63. Martires K.J., Baird K., Steinberg S.M. et al. Sclerotic-type chronic GVHD of the skin: clinical risk factors, laboratory markers, and burden of disease. Blood 2011;118:4250-7. 64. Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S. et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol 2009;124(6):1161-78.

- 65. Gassas A., Sung L., Dupuis A. et al. Acute gut GVHD in children: does skin involvement matter? Bone Marrow Transplant 2013;48(8):1129–32.
- 66. Barrett M.J., Buckley R.H., Schiff S.E. et al. Accelerated development of immunity following transplantation of maternal marrow stem cells into infants with severe combined immunodeficiency and transplacentally acquired lymphoid chimerism. Clin Exp Immunol 1988;72:118–23.
- 67. Wagner J.E., MacMillan M.L., Auerbach A.D. Hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. In: Blume K.G., Forman S.J., Appelbaum F.R., eds. Hematopietic cell transplantation. 3<sup>rd</sup> ed. Malden, MA: Blackwell Sciences, 2004. Pp. 1483–1504.
- 68. Petryk A., Polgreen L.E., Zhang L. et al. Bone mineral deficits in recipients of hematopoietic cell transplantation: the impact of young age at transplant. Bone Marrow Transplant 2014;49:258–63.
- 69. Greer F.R., Krebs N.F. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. Pediatrics 2006;117:578–85.
- 70. Petryk A., Bergemann T.L., Polga K.M. et al. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:899–905.
- 71. Le Meignen M., Auquier P., Barlogis V. et al. Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities. Blood 2011;118:1481–9.
- 72. Li X., Brazauskas R., Wang Z. et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:587–92.
- 73. Schmidt M., Breyer S., Löbel U. et al. Musculoskeletal manifestations in mucopoly-saccharidosis type I (Hurler syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. Orphanet J Rare Dis 2016;11(1):93.
- 74. Masterson E.L., Murphy P.G., O'Meara A. et al. Hip dysplasia in Hurler's syndrome: orthopaedic management after bone marrow transplantation. J Pediatr Orthop 1996;16:731–3.
- 75. Ruble K., Hayat M.J., Stewart K.J., Chen A.R. Bone mineral density after bone marrow transplantation in childhood: measurement and associations. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:1451–7.
- 76. Chow E.J., Liu W., Srivastava K. et al. Differential effects of radiotherapy on growth and endocrine function among acute leukemia survivors: a childhood cancer survivor study report. Pediatr Blood Cancer 2013;60:110–5.

- 77. Vogelius I.R., Bentzen S.M., Maraldo M.V. et al. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. Cancer 2011;117(23):5250–60.
- 78. Yaglova N.V., Sledneva Y.P., Yaglov V.V. Morphofunctional Changes in the Thyroid Gland of Pubertal and Postpubertal Rats Exposed to Low Dose of DDT. Bull Exp Biol Med 2016;162(2):260–3.
- 79. Ergun-Longmire B., Mertens A.C., Mitby P. et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3494—8.
- 80. Patterson B.C., Chen Y., Sklar C.A. et al. Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the childhood cancer survivor study. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:2030–7.
- 81. Baker K.S., Chow E., Steinberger J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2012;47:619–25.
- 82. Metzger M.L., Meacham L.R., Patterson B. et al. Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications. J Clin Oncol 2013;31:1239–47.
- 83. Gurney J.G., Ness K.K., Rosenthal J. et al. Visual, auditory, sensory, and motor impairments in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation performed in child-hood: results from the Bone Marrow Transplant Survivor study. Cancer 2006;106:1402–8.
- 84. Horwitz M., Auquier P., Barlogis V. et al. Incidence and risk factors for cataract after haematopoietic stem cell transplantation for childhood leukaemia: an LEA study. Br J Haematol 2015;168:518–25.
- 85. Grewal S., Merchant T., Reymond R. et al. Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. Pediatrics 2010;125:e938–e950. 86. Fahnehjelm K.T., Tornquist A.L., Olsson M., Winiarski J. Visual outcome and cataract development after allogeneic stem-cell transplantation in children. Acta Ophthalmol Scand 2007;85:724–33.
- 87. Bertolini P., Lassalle M., Mercier G. et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26:649–55.
- 88. Merchant T.E., Gould C.J., Xiong X. et al. Early neuro-otologic effects of three-dimensional irradiation in children with primary brain tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1194–207.
- 89. Kadan-Lottick N.S., Zeltzer L.K., Liu Q. et al. Neurocognitive functioning in adult

- survivors of childhood non-central nervous system cancers. J Natl Cancer Inst 2010:102:881–93.
- 90. Willard V.W., Leung W., Huang Q. et al. Cognitive outcome after pediatric stem-cell transplantation: impact of age and total-body irradiation. J Clin Oncol 2014;32:3982–8.
  91. Syrjala K.L., Artherholt S.B., Kurland B.F. et al. Prospective neurocognitive function over 5 years after allogeneic hematopoietic cell transplantation for cancer survivors compared with matched controls at 5 years. Clin Oncol 2011;29(17):2397–404.
- 92. Lajiness-O'Neill R., Hoodin F., Kentor R. et al. Alterations in Memory and Impact on Academic Outcomes in Children Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Arch Clin Neuropsychol 2015;30(7):657–69.
- 93. Danner-Koptik K.E., Majhail N.S., Brazauskas R. et al. Second malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation in children. Bone Marrow Transplant 2013;48:363–8.
- 94. Krishnan A., Bhatia S., Slovak M.L. et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. Blood 2000;95:1588–93. 95. Curtis R.E., Travis L.B., Rowlings P.A.
- et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. Blood 1999;94:2208–16.
  96. Rowlings P.A., Curtis R.E., Passweg J.R.
- et al. Increased incidence of Hodgkin's disease after allogeneic bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1999;17:3122–7.
- 97. Pole J.D., Darmawikarta D., Gassas A. et al. Subsequent malignant neoplasms in pediatric cancer patients treated with and without hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2015;50:721–6.
- 98. Waterman J., Rybicki L., Bolwell B. et al. Fludarabine as a risk factor for poor stem cell harvest, treatment-related MDS and AML in follicular lymphoma patients after autologous hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2012;47(4):488–93. 99. Deol A., Abrams J., Masood A. et al.
- Long-term follow up of patients proceeding to transplant using plerixafor mobilized stem cells and incidence of secondary myelodysplastic syndrome/AML. Bone Marrow Transplant 2013;48(8):1112–6.
- 100. Nieder M.L., McDonald G.B., Kida A. et al. National Cancer Institute-National Heart, Lung and Blood Institute/pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: long-term organ damage and dysfunction. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17:1573–84.