

© 2021 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 23.03.2021
Принята к печати 12.04.2021

10.24287/1726-1708-2021-20-2-46-52

Оценка состояния здоровья пациентов с аутосомно-рецессивной формой остеопетроза до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

А.Е. Буря, Е.Б. Мачнева, М.Б. Мельникова, Е.В. Скоробогатова

Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Данное исследование демонстрирует результаты длительного наблюдения за здоровьем детей с инфантильным остеопетрозом (malignant infantile osteopetrosis, MIOP) до и после успешной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В работе представлены данные о состоянии здоровья пациентов через 3–6 лет после проведенного лечения, оценены психическое и физическое здоровье детей, а также условия социальной адаптации. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. В настоящее время ТГСК – единственное известное средство радикального лечения пациентов с MIOP. У всех больных на момент проведения терапии наблюдались тяжелая степень нарушения зрения по типу нисходящей атрофии зрительного нерва, трансфузионно-зависимый дефицит кроветворной функции костного мозга, гепатоспленомегалия, были выражены скелетные аномалии и дефицит роста. В исследование включены 5 успешно трансплантированных пациентов с MIOP, проходивших лечение в 2014–2018 гг. ТГСК от неродственных 10/10 HLA-идентичных доноров проведена у 4 пациентов и от родственного 10/10 HLA-идентичного донора – у 1 больного. Распределение по полу мальчики:девочки составило 2:3, на момент трансплантации медиана возраста составила 7 (2–11) лет. У всех пациентов после ТГСК определялся полный донорский химеризм. В течение первых 150 дней после ТГСК у всех пациентов были нормализованы показатели гемопоэза. По данным рентгенологических исследований отмечена постепенная неполная редукция скелетных изменений, характерных для MIOP. У всех больных отмечены рост осевого скелета, ремоделирование лицевого скелета и уменьшение фенотипических проявлений заболевания. У всех пациентов зрение сохранилось на уровне до ТГСК. Данные опроса показали, что все пациенты отмечают более высокие показатели здоровья и качество жизни, чем до проведения ТГСК. Степень потери зрения в значительной степени определяет показатели качества жизни и степень социальной реабилитации. Вторым значимым фактором, определяющим качество жизни, было развитие хронического заболевания после ТГСК, в нашем случае течение эпилепсии и хронической формы легочной реакции «трансплантат против хозяина», которые требуют постоянного медицинского мониторинга и соответствуют снижению реабилитационному потенциалу. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: остеопетроз, аутосомно-рецессивная форма, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Буря А.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 46–52.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-46-52

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 23.03.2021
Accepted 12.04.2021

Health assessment in patients with autosomal recessive osteopetrosis before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

A.E. Burya, E.B. Machneva, M.B. Melnikova, E.V. Skorobogatova

Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Here we report the results of long-term monitoring of children with malignant infantile osteopetrosis (MIOP) before and after a successful hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). We present patient health data collected 3–6 years after the completion of treatment, including information on the children's physical and mental health and social adaptation. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. HSCT is the only currently available radical treatment for MIOP. At the time of the treatment, all the patients exhibited severe visual impairment (descending optic atrophy), transfusion-dependent bone marrow dysfunction, hepatosplenomegaly, significant skeletal abnormalities and growth retardation. In this study, we included 5 MIOP patients with successful transplantation who had been treated from 2014 to 2018. Four patients underwent HSCT from unrelated 10/10 HLA-identical donors and 1 patient received HSCT from a related 10/10 HLA-identical donor. The ratio of boys to girls was 2:3, the median age at the time of the transplantation was 7 (2–11) years. All the patients demonstrated full donor chimerism after HSCT. Hematopoietic recovery was achieved within the first 150 days after HSCT. Radiological investigations showed gradual partial reduction of skeletal changes typical of MIOP. All the subjects demonstrated growth of the axial skeleton, facial bone remodeling and abatement of phenotypic features of the disease. The patients' vision remained the same as before HSCT. All the patients reported that their health and quality of life had improved after HSCT. The degree of visual impairment had a substantial impact on the quality of life and social rehabilitation of the patients. The second major factor affecting the quality of life was the development of chronic conditions after HSCT, namely, epilepsy and chronic "graft-versus-host" disease of the lung that require constant medical monitoring and limit rehabilitation potential. The patients' parents gave their consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: osteopetrosis, autosomal recessive, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Burya A.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (2): 46–52.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-46-52

Correspondence:
Alexandra E. Burya,
an anesthesiologist-intensivist
at the Department of Bone Marrow
Transplantation of the Russian Children's
Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian
National Research Medical University of
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 117 Leninskiy Prosp.
Moscow 117997, Russia
E-mail: burya.a.e@gmail.com

В исследовании представлены результаты длительного наблюдения за здоровьем детей с инфантильным остеопетрозом (malignant infantile osteopetrosis, MIOP) перед и после успешно выполненной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1].

Формирование симптомокомплекса MIOP начинается с ранних стадий развития ребенка, и симптомы заболевания можно выявить уже во время беременности при ультразвуковом исследовании [2]. В нашей работе мы приводим обзор имеющихся данных об изменениях, происходящих в процессе формирования заболевания, и изменениях, возникающих после ТГСК. Имеется достаточное количество исследований, описывающих симптомокомплекс MIOP. Посттрансплантационный мониторинг преимущественно охватывает оценку осложнений раннего периода после проведенной терапии и не затрагивает оценку качества жизни у таких пациентов, а также поздние эффекты. Длительное наблюдение за данной категорией пациентов важно в связи с особенностями заболевания, но в настоящее время основывается исключительно на стандартных оценочных критериях. Посттрансплантационное наблюдение базируется на оценке риска развития осложнений и определении связанных с ними предикторных факторов [3].

Длительное наблюдение пациентов с MIOP необходимо для понимания пользы терапевтического воздействия аллогенной ТГСК. Выявление ранних и поздних положительных и отрицательных эффектов ТГСК может улучшить понимание данной патологии и оценку реабилитационного потенциала пациентов. Интерес представляет определение зоны физиологически пластичных, обратимых пред- и посттрансплантационных осложнений, сроки и длительность их развития. Исследование проводится для получения практической информации об отдаленных хронических эффектах и их влиянии на качество жизни [4].

Посттрансплантационный мониторинг проводится у всех пациентов в целях предупреждения, ранней диагностики и снижения тяжелых эффектов, включая ранний летальный исход [5]. Проведение такого мониторинга в группах с редкими наследственными патологиями представляет собой сложную задачу из-за небольшого количества наблюдений.

Помимо необходимости регулярной оценки органного статуса, профилактики и предупреждения развития вторичных онкологических процессов ежедневной рутинной проблемой пациентов после аллогенной ТГСК является преодоление, и/или компенсация развившихся нейрокогнитивных дисфункций, ассоциированных с посттрансплантационным периодом [6], или, как в случае MIOP, предтрансплантационным статусом основного заболевания.

В то же время пока нет специализированных оценочных критериев, проводится обследование по результатам стандартного клинического, инструментального и лабораторного исследований пациентов в динамике. В работе представлены данные о состоянии здоровья пациентов с MIOP через 3–6 лет после проведенной ТГСК, оценены психическое и физическое состояние здоровья детей, а также возможности и условия социальной адаптации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. В исследование включены 5 успешно трансплантированных пациентов с MIOP [7], проходивших лечение в отделении трансплантации костного мозга РДКБ в 2014–2018 гг. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Среди пациентов были 2 мальчика и 3 девочки, медиана возраста на момент трансплантации составила 7 (2–11) лет.

По данным анамнеза у всех пациентов первые симптомы заболевания появились в ранние сроки после рождения. С момента рождения до 4 месяцев появлялись признаки гидроцефально-гипертензионного синдрома, отмечались увеличение и диспропорциональный рост черепа. Следующим выявляемым клиническим фактором было развитие атрофии зрительного нерва, которая была диагностирована у всех 5 пациентов в период от 2 до 4 месяцев. Степень выраженности поражения зрительного нерва варьировала от сохраненного светоощущения к предметному зрению, у 1 больного поражение было односторонним, и он сохранил зрение на 1 глаз. Также у 1 пациента отмечалось развитие мукоцеле решетчатого лабиринта слева, развившееся вторично из-за аномалий соустьев придаточных пазух носа, что стало дополнительной причиной компрессии орбиты с развитием экзофтальма [8]. У другого пациента диагностирована врожденная глаукома, которая была прооперирована в ранние сроки после рождения. На ранних сроках после рождения, в период от 1 до 9 месяцев, у всех пациентов отмечено развитие анемии с показателями гемоглобина от 61 до 90 г/л и тромбоцитопении около 100 тыс/мкл. Гипофункция костномозгового кроветворения расценивалась как железодефицитная или фолатдефицитная, было проведено лечение, которое не имело эффекта. Снижение показателей гемоглобина корректировалось заместительной трансфузионной терапией. У всех

пациентов отмечалось омоложение лейкоцитарной формулы и лейкоцитоза с максимальным значением 15 тыс/мкл, у 1 больного подозревалось развитие миелодиспластического синдрома, что ускорило диагностику остеопетроза. Параллельно со снижением показателей крови у всех пациентов нарастали признаки гепатоспленомегалии в период до 9 месяцев после рождения. По данным инфекционного мониторинга эта группа пациентов не имела проявлений иммунодефицита: основным инфекционным процессом, отмеченным у 3 из 5 пациентов, было развитие остеомиелита верхней челюсти, характерного для данного заболевания [9]. У 2 детей, трансплантированных в возрасте младше 2 лет, развитие остеомиелита не отмечалось, что, возможно, связано с питанием измельченной пищей. Пациентам с остеомиелитом проведено хирургическое лечение до ТГСК. Отставание в росте было зафиксировано у всех детей, и выраженность задержки роста увеличивалась с возрастом ребенка. У всех больных отмечалась задержка психомоторного развития, обусловленная замедленным дисгармоничным ростом, увеличением размеров головы на фоне гидроцефально-гипертензионного синдрома, снижением зрения/слепотой, анемией. На *рисунке 1* показан 1 пациент до ТГСК.

Все пациенты имели сложности с диагностикой заболевания. Диагноз был установлен в возрасте

Рисунок 1
Пациент №1 до ТГСК

Figure 1
Patient №1 before HSCT



от 9 месяцев до 5 лет (медиана – 3 года). На момент постановки диагноза 5 из 6 пациентов находились в плато-фазе течения остеопетроза с субкомпенсацией гидроцефально-гипертензионного синдрома. Слепота и двусторонняя атрофия зрительного нерва отмечались у 4 из 5 пациентов. У всех больных наблюдались среднетяжелая анемия, тромбоцитопения, омоложение лейкоцитарной формулы, фиксировались очаги экстрамедуллярного кроветворения и гиперспленизм. Этот статус сохранялся перед ТГСК.

Аллогенная ТГСК от полностью совместимого неродственного донора была выполнена 4 пациентам, 1 больному проведена трансплантация периферических стволовых клеток от полностью совместимого родственного донора.

Для всех пациентов перед трансплантацией использовался миелоаблативный режим кондиционирования: треосульфан 42 г/м², флударабин 150 мг/м², мельфалан 140 мг/м² ($n = 4$) или тиофосфамид 10 мг/кг ($n = 1$). При неродственных аллогенных ТГСК при кондиционировании с иммуносупрессивной целью вводился антитимоцитарный глобулин. Большинство исследователей отмечают высокий риск миелоаблативного кондиционирования при данной нозологии [1] из-за высокого риска развития синдрома эндотелиального повреждения с поздним, отсроченным дебютом [10, 11]. В то же время при использовании режимов сниженной интенсивности отмечается высокий процент отторжения или первичного неприживления трансплантата [1]. По нашим данным, использование алкилирующей терапии не привело к увеличению краткосрочной токсичности или повышенной смертности, связанной с ТГСК. Орофарингеальный мукозит до II степени тяжести отмечен у 5 пациентов, энтероколит до II степени – у 4 и до III–IV степени тяжести – у 1 больного. Грамотрицательный сепсис отмечался у 1 пациента (*рисунк 2*) и у 1 – транзиторная виремия цитомегаловируса. При оценке долгосрочных данных при используемом режиме кондиционирования в период от 3 до 6 лет пациенты не имели отсроченных токсических посттрансплантационных эффектов, связанных с режимом кондиционирования.

Вторичным критерием оценки исхода, связанного с трансплантацией, было развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Профилактика РТПХ проводилась с использованием ритуксимаба, метотрексата, такролимуса/циклоспорина А. При данном режиме профилактики в 3 случаях было отмечено развитие острых форм РТПХ. У 2 пациентов эпизоды острой РТПХ носили кратковременный характер до II степени кожной и интестинальной форм и были успешно купированы до +30-го дня после ТГСК. Однако у 1 пациента после аллогенной ТГСК, выполненной от неродственного HLA-совместимого

Рисунок 2
Пациент №4 с грамотрицательным сепсисом (*Klebsiella pneumoniae*)

Figure 2
Patient №4 with gram-negative sepsis (*Klebsiella pneumoniae*)



донора в возрасте 1 года 7 месяцев, в раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие тяжелой РТПХ III–IV степени с поражением кожи II степени и кишечника III–IV степени, сопровождаемой гемоколитом. Состояние расценивалось как развитие вторичной тромботической микроангиопатии с поражением кишечника, печени, головного мозга с развитием токсико-дисметаболической энцефалопатии, снижением белково-синтетической функции печени. Терапия осложнений потребовала длительной многофакторной терапии в течение 6 мес. В течение последующих 3 лет наблюдения у пациента сформировалось хроническое состояние по типу симптоматической эпилепсии с эпизодами «обмякания» 2–3 раза в месяц, что требует медицинского контроля и госпитализации 1 раз в 2–3 мес. У этого пациента отмечается сохраняющаяся задержка психоречевого развития, сниженный потенциал к социальной адаптации, способности к самостоятельности и эмоциональная лабильность.

Несмотря на миелоаблативный режим кондиционирования у 1 пациента наблюдался смешанный химеризм с +60-го дня с нарастанием количества собственных клеток к +90-му дню. Проводилась терапия флударабином 90 мг/м², дополненная

3 трансфузиями донорских лимфоцитов (максимальная доза – 6,5 × 10⁶/кг), после чего зафиксировано полное восстановление донорского химеризма в течение последующих 2 мес. В дальнейшем все пациенты имели полный донорский химеризм в течение всего последующего времени наблюдения.

Наблюдение в раннем посттрансплантационном периоде показало, что до 5–6 мес после трансплантации у всех 5 пациентов сохранялась трансфузионная зависимость на фоне гипофункции трансплантата из-за сниженного плацдарма гемопоза. Также на сроке наблюдения 2–5 мес после ТГСК был зафиксирован недлительный период умеренной гиперкальциемии, отмечавшийся у всех пациентов. Осложнения купированы на фоне стандартной терапии и не имели рецидивов при последующем наблюдении. В течение первых 150 дней после ТГСК у всех пациентов были нормализованы показатели гемограммы и на протяжении всего дальнейшего периода наблюдения остаются полностью трансфузионно-независимыми. Также в течение первого года у всех пациентов отмечены сокращение размеров печени и селезенки и разрешение симптомов гиперспленизма.

По данным рентгенологических исследований отмечена медленная постепенная редукция скелетных изменений, характерных для МИОР, на фоне роста ребенка. Редукция более выражена у пациентов, трансплантированных в раннем возрасте. У всех больных отмечен рост осевого скелета, который, согласно возрастной таблице роста, находится в границах низких возрастных норм у 4 пациентов и средних значений у 1 больного. Редукция костных изменений происходит поэтапно: первыми уменьшались проявления в длинных трубчатых костях, значительно медленней они происходили в ребрах, костях таза и черепа. Значения обхвата груди и головы соответствовали средним значениям возрастных норм. На фоне роста ребенка отмечались ремоделирование лицевого скелета и уменьшение фенотипических проявлений остеопетроза.

У всех детей зрение сохранилось на уровне до ТГСК: 3 пациента – светоощущение, 1 – предметное, 1 больной сохранил зрение на 1 глаз полностью.

В период от 1 до 2 лет после ТГСК у 2 пациентов отмечено развитие хронической посттрансплантационной патологии. Первый пациент с развитием токсико-дисметаболической энцефалопатии и формированием симптоматической эпилепсии. Во втором случае больной перенес риносинтициальную вирусную инфекцию через 1,5 года после ТГСК, что спровоцировало развитие легочной формы РТПХ по типу облитерирующего бронхиолита с формированием симптомокомплекса дыхательной недостаточности I–II степени в периоды обострения. Этот

пациент нуждается в продолжении иммуносупрессивной терапии до настоящего времени с госпитализациями 2–3 раза в год, отмечена повышенная эмоциональная лабильность в период пубертата.

Последующий период наблюдения от 3 до 6 лет не обнаружил формирования новых хронических патологических процессов у данной группы пациентов. Больные проходили плановый динамический мониторинг с частотой 1–2 раза в год.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные опроса показали, что все пациенты отмечают лучшие показатели здоровья, чем до ТГСК, и более высокое качество жизни. Имеется значительное количество данных, что после успешно проведенной аллогенной ТГСК у всех пациентов нормализовалась функция костного мозга, произошла редукция вторичного гемопоэза и проявлений гиперспленизма. У всех детей отмечены рост осевого скелета и сглаживание фенотипических проявлений остеопетроза. Однако у 4 из 5 пациентов показатели роста остаются на уровне низких значений. Общая оценка физического развития и навыков, по данным опроса, показала хороший уровень физиологической реабилитации после ТГСК.

Степень потери зрения в значительной степени определяет показатели качества жизни. Наилучшую социальную реабилитацию имеет ребенок, сохранивший зрение на 1 глаз: он успевает в средней школе, имеет друзей и пользуется авторитетом среди сверстников. Пациенты, имеющие выраженное нарушение зрения, находятся на домашнем обучении или обучаются в специализированных школах.

Основной причиной нарушения нейрокогнитивных функций связано с перцепционной обработкой из-за потери зрения, другие параметры, такие как концентрация внимания, абстрактное мышление, моторная функция и эмоции не страдали или были вовлечены вторично.

Вторым значимым фактором, определяющим качество жизни, было наличие хронического заболевания после ТГСК, в нашем случае течение эпилепсии и наличие хронической формы легочной РТПХ. У этих пациентов имели место более частые госпитализации, сохранялась необходимость постоянного приема препаратов. У ребенка 14 лет были нарушения преимущественно эмоциональной сферы и у пациента 4 лет отмечались нарушения как неврологического, так и эмоционального характера. Интересно отметить, что у больных, трансплантированных в более старшем возрасте, социальная адаптация и общение со сверстниками были лучшими по сравнению с ребенком, имевшим задержку нейропсихического развития на фоне эпилепсии после ТГСК,

выполненной в возрасте до 2 лет. На рисунках 3–5 показаны фотографии пациентов, сделанные в разные сроки после ТГСК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аутосомно-рецессивный остеопетроз симптоматически проявляется в ранние сроки после рождения. Симптомы остеопетроза прогредиентно нарастают на фоне роста ребенка. У большинства пациентов развивается нисходящая атрофия зрительного нерва в ранние сроки после рождения. Сужение канала зрительного нерва приводит к полной или частичной потере зрения. Существенный вклад в развитие слепоты вносит повышение внутричерепного давления из-за сдавления вен при краниостенозе с нарушением венозного оттока из полости черепа. Также в отдельных случаях скелетные аномалии, такие как сужение соустьев придаточных пазух носа развитием мукоцеле решетчатого лабиринта, могут стать дополнительной причиной компрессии орбиты, повышения внутриглазного давления и развития экзофтальма. В нашей выборке у всех пациентов отмечены разные степени проявления атрофии зрительного нерва. Гипотетически можно предположить, что при сужении канала зрительного нерва разрыв волокон происходит частично с сохранением

Рисунок 3
Пациент №1 через 6 лет после ТГСК

Figure 3
Patient №1, 6 years after HSCT



передачи импульса по волокнам зрительного нерва. При данной патологии недооценен вклад повышенного внутричерепного давления в условиях сужения канала зрительного нерва, приводящего к венозному полнокровию и отеку диска зрительного нерва с вторичной потерей ганглиозных клеток сетчатки. В настоящее время разрабатываются технологии проведения регенерации потерянной функции [12].

ТГСК – единственное известное средство радикального лечения при МНОР. У всех пациентов на момент проведения терапии наблюдались тяжелая степень нарушения зрения по типу нисходящей атрофии зрительного нерва, имелись трансфузионно-зависимый дефицит кроветворной функции костного мозга, гепатоспленомегалия, были выражены скелетные аномалии и дефицит роста. Когнитивные нарушения после ТГСК состоят из 2 частей: когнитивные нарушения до ТГСК, обусловленные основным заболеванием, слепотой, и посттрансплантационные нарушения, обусловленные осложнениями посттрансплантационного периода, которые, по-видимому, сокращают компенсаторные механизмы.

Все пациенты после проведенной ТГСК отмечают лучшее состояние здоровья, чем до ТГСК. Частота госпитализаций составляет от 1 раза в 2–3 мес у 2 пациентов с посттрансплантационными осложне-

ниями: хроническая легочная РТПХ и эпилепсия до 1 раза в год для проведения контрольного обследования у 3 пациентов.

Нарушения, имеющие функциональный характер, могут быть полностью или частично компенсированы: кроветворение, иммунный статус, рост и развитие костей, особенно при условии раннего проведения аллогенной ТГСК. Наблюдение и оценка возможных поздних посттрансплантационных эффектов должны быть направлены на предупреждение формирования стойких хронических осложнений и не приводить к сокращению реабилитационного потенциала.

По результатам опроса у всех пациентов сохранена способность к социальной адаптации, самостоятельности и самообслуживанию. Все больные имеют возможности к реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественный остеопетроз (МНОР) – это тяжелое заболевание у детей, при котором в течение первых лет жизни наблюдаются нарушение зрения, задержка психомоторного развития, недостаточность костного мозга, рецидивирующие инфекции полости рта, а на поздних стадиях – неврологический дефицит и в конечном счете смерть. В нашем исследовании показано, что после успешной ТГСК у пациентов с

Рисунок 4
Пациентка №3 через 4 года 6 мес после ТГСК

Figure 4
Patient №3, 4 years 6 months after HSCT



Рисунок 5
Пациент №4 через 2 года после ТГСК

Figure 5
Patient №4, 2 years after HSCT



сохраненным зрением купируются признаки задержки психомоторного развития, а в других случаях задержка развития сохраняется согласно степени потери зрения и имеет сниженный реабилитационный потенциал. Значительное влияние на качество жизни в нашем случае имело развитие поздних осложнений, таких как симптоматическая эпилепсия и хроническая форма легочной РТПХ, которые требуют постоянного медицинского мониторинга и соответствуют снижению реабилитационному потенциалу.

Необходимы дальнейшие исследования с использованием надежной методологии и большей

выборки пациентов, трансплантированных в раннем возрасте.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Burya A.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

Machneva E.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Melnikova M.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3616-1976>

Skorobogatova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Литература

- Schulz A., Moshous D., Steward C.G., Villa A. Osteopetrosis – Consensus Guidelines of the ESID and the EBMT Working Party Inborn Errors. 2011.
- Bliznetz E.A., Tverskaya S.M., Zinchenko R.A., Abrukova A.V., Savaskina E.N., Nikulin M.V., et al. Genetic analysis of autosomal recessive osteopetrosis in Chuvashiya: the unique splice site mutation in TCIRG1 gene spread by the founder effect. *Eur J Hum Genet* 2009; 17 (5): 664–72.
- Bhatia S., Armenian S.H., Landier W. How I monitor long-term and late effects after blood or marrow transplantation. *Blood* 2017; 130 (11): 1302–14.
- Inamoto Y., Lee S.J. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica* 2017; 102 (4): 614–25.
- Holmqvist A.S., Chen Y., Wu J., Battles K., Bhatia R., Francisco L., et al. Assessment of late mortality risk after allogeneic blood or marrow transplantation performed in childhood. *JAMA Oncol* 2018; 4 (12): e182453.
- Buchbinder D., Lynch Kelly D., Duarte R.F., Auletta J.J., Bhatt N., Byrne M., et al. Neurocognitive dysfunction in hematopoietic cell transplant recipients: expert review from the late effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53 (5): 535–55.
- Буря А.Е., Киргизов К.И., Пристанкова Е.А., Мельникова М.Б., Пальм В.В., Михайлова С.В., Скоробогатова Е.В. Опыт проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при аутосомно-рецессивном остеопетрозе у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (2): 43–52.
- Кочетков П.А., Ордян А.Б., Луничева А.А. Мукоцеле решетчатого лабиринта как осложнение трансэктоидальной эндоскопической декомпрессии орбиты. *Клинический случай. Consilium Medicum* 2018; 20 (11).
- Lobo B.L.V., Francelino Dias N.F., de Carvalho Lemos M.L., de Albuquerque L.C. Acute maxillary osteomyelitis in a patient affected by malignant infantile osteopetrosis: report of a rare case of survival. *Rev Med (São Paulo)* 2020; 99 (4): 405–10.
- Kuroyanagi Y., Kawasaki H., Noda Y., Ohmachi T., Sekiya S., Yoshimura K., et al. A fatal case of infantile malignant osteopetrosis complicated by pulmonary arterial hypertension after hematopoietic stem cell transplantation. *Tohoku J Exp Med* 2014; 234 (4): 309–12.
- Bahr T.L., Lund T., Sando N.M., Orchard P.J., Miller W.P. Haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide following reduced-intensity conditioning for osteopetrosis: outcomes in three children. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (11): 1546–8.
- Rabesandratana O., Goureau O., Orioux G. Pluripotent stem cell-based approaches to explore and treat optic neuropathies. *Front Neurosci Frontiers* 2018; 12: 651.