

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 12.04.2024
Принята к печати 14.05.2024



EDN: DXATV0

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-116-127

Осложнения высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями: опыт одного Центра

Т.З. Алиев¹, К.И. Киргизов¹, Е.Б. Мачнева¹, И.О. Костарева¹, К.А. Сергеенко¹, Д.С. Смирнова¹, Н.А. Бурлака¹, Ю.В. Лозован¹, И.Ю. Трушкова¹, А.Ю. Елфимова¹, К.В. Митраков¹, Т.И. Потемкина¹, М.Д. Малова¹, Р.Р. Фатхуллин¹, Н.Г. Степанян¹, О.А. Капкова¹, Г.Б. Сагоян¹, А.М. Сулейманова¹, Н.В. Матинян¹, Г.М. Муфтахова¹, А.П. Казанцев¹, О.М. Романцова¹, М.В. Рубанская¹, Т.Л. Ушакова¹, А.Д. Родина¹, В.В. Жогов¹, В.Ш. Ванесян¹, Ю.В. Скворцова², И.В. Казанцев³, А.С. Слинин², Т.В. Горбунова¹, Т.Т. Валиев¹, В.Г. Поляков¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация:

Алиев Теймур Зейнал оглы,
врач-детский онколог отделения детской
трансплантации костного мозга
и гемопоэтических стволовых клеток НИИ
детской онкологии и гематологии ФГБУ
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
Адрес: 115522, Москва,
Каширское шоссе, 23
E-mail: timaliev118@gmail.com

Высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является терапевтической опцией, которая позволяет потенцировать противоопухолевый эффект у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО), относящихся к группе высокого риска. Однако, несмотря на эффективность данного метода, более высокие по сравнению со стандартными протоколами лечения риски развития инфекционных и токсических осложнений в раннем и позднем посттрансплантационных периодах способны значительно ухудшить результаты трансплантации. Нами проведен ретроспективный анализ результатов ауто-ТГСК в когорте из 156 пациентов с солидными ЗНО группы высокого риска, получавших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2020–2023 гг. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В исследование были включены 78 (50%) мальчиков и 78 (50%) девочек, медиана возраста пациентов составила 8 лет 7 месяцев (9 месяцев – 17 лет 8 месяцев). Ауто-ТГСК была проведена 90 (57,7%) пациентам с нейробластомой, 25 (16,0%) – с саркомой Юинга, 16 (10,3%) – с герминогенноклеточными опухолями, 13 (8,4%) – с нефробластомой, 7 (4,5%) – с ретинобластомой, 3 (1,9%) – с медуллобластомой, 1 (0,6%) – с плевропульмональной бластомой и 1 (0,6%) – с сиалобластомой. Использовались режимы кондиционирования в составе: треосульфат + мелфалан ($n = 116$), карбоплатин + тиотепа + этопозид ($n = 17$), мелфалан ($n = 13$), карбоплатин + тиотепа + этопозид + циклофосфамид ($n = 10$). В зависимости от клинических показаний и используемого протокола лечения у 136 (87,2%) пациентов был проведен 1 курс ВДПХТ, а в 20 (12,8%) случаях выполнена тандемная ВДПХТ. У большинства пациентов медиана времени восстановления количества гранулоцитов и тромбоцитов составила 11 (8–19) дней и 14 (12–21) дней соответственно. Наиболее частыми инфекционными осложнениями у пациентов после ауто-ТГСК были мукозит (89,1%), нейтропенический энтероколит (76,9%), фебрильная нейтропения (71,2%), реке катетер-ассоциированная инфекция кровотока (9%), пневмония (14,1%), острый респираторный дистресс-синдром (0,6%). Среди токсических осложнений у всех пациентов отмечался эметический синдром, у 98 (62,8%) – дерматологическая токсичность, у 9 (5,8%) – геморрагический цистит, у 116 (74,3%) – печеночная токсичность, у 14 (9%) – нейротоксичность, у 102 (65,4%) – нутритивная недостаточность средней тяжести. Эпизоды геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении развивались у 44,2% пациентов. В большинстве случаев после ауто-ТГСК развиваются химиоиндуцированные (в том числе инфекционные) осложнения, которые могут не только значительно нарушать самочувствие и качество жизни пациента, но и в зависимости от степени выраженности представлять опасность для жизни. Правильный выбор режима кондиционирования, эффективный сбор гемопоэтических стволовых клеток, комплексная сопроводительная терапия, своевременная диагностика и лечение осложнений позволяют значительно улучшить результаты ауто-ТГСК у детей с солидными ЗНО высокого риска.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная химиотерапия, группа высокого риска, детская онкология, солидные опухоли, токсичность, осложнения, дети

Алиев Т.З. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 116–27.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-116-127

Complications of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with solid malignant neoplasms: a single-center experience

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 12.04.2024

Accepted 14.05.2024

T.Z. Aliev¹, K.I. Kirgizov¹, E.B. Machneva¹, I.O. Kostareva¹, K.A. Sergeenko¹, D.S. Smirnova¹, N.A. Burlaka¹, Yu.V. Lozovan¹, I.Yu. Trushkova¹, A.Yu. Elfimova¹, K.V. Mitrakov¹, T.I. Potemkina¹, M.D. Malova¹, R.R. Fatkhullin¹, N.G. Stepanyan¹, O.A. Kapkova¹, G.B. Sagoyan¹, A.M. Suleymanova¹, N.V. Matinyan¹, G.M. Muftakhova¹, A.P. Kazantsev¹, O.M. Romantsova¹, M.V. Rubanskaya¹, T.L. Ushakova¹, A.D. Rodina¹, V.V. Zhogov¹, V.Sh. Vanesyan¹, Yu.V. Skvortsova², I.V. Kazantsev³, A.S. Slinin², T.V. Gorbunova¹, T.T. Valiev¹, V.G. Polyakov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹The L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³The R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

High-dose chemotherapy (HDCT) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is a therapeutic option that allows potentiating the antitumor effect in patients with malignant neoplasms (MNs) belonging to the high-risk group. However, despite the effectiveness of this method, the risks of developing infectious and toxic complications in the early and late post-transplantation period are higher than the risks associated with treatment according to standard protocols and can significantly worsen the results of transplantation. We carried out a retrospective analysis of the results of auto-HSCT in a cohort of 156 patients with high-risk solid MNs treated at the L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation in 2020–2023. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The study included 78 (50%) boys and 78 (50%) girls, the median age of the patients was 8 years 7 months (9 months – 17 years 8 months). Auto-HSCT was performed in 90 (57.7%) patients with neuroblastoma, 25 (16.0%) – with Ewing's sarcoma, 16 (10.3%) – with germ cell tumors, 13 (8.4%) – with nephroblastoma, 7 (4.5%) – with retinoblastoma, 3 (1.9%) – with medulloblastoma, 1 (0.6%) patient with pleuropulmonary blastoma and 1 (0.6%) patient with sialoblastoma. We used the following conditioning regimens: treosulfan + melphalan ($n = 116$), carboplatin + thiotepa + etoposide ($n = 17$), melphalan ($n = 13$), carboplatin + thiotepa + etoposide + cyclophosphamide ($n = 10$). Depending on the clinical indications and the treatment protocol used, 136 (87.2%) patients underwent one course of HDCT, and 20 (12.8%) patients underwent tandem HDCT. In most patients, the median recovery time for granulocytes and platelets was 11 (8–19) days and 14 (12–21) days, respectively. The most common infectious complications in patients after auto-HSCT were mucositis (89.1%), neutropenic enterocolitis (76.9%), febrile neutropenia (71.2%), less often: catheter-associated bloodstream infection (9%), pneumonia (14.1%), acute respiratory distress syndrome (0.6%). As regards toxic complications, all patients had emetic syndrome, 98 (62.8%) had dermatological toxicity, 9 (5.8%) had hemorrhagic cystitis, 116 (74.3%) had hepatic toxicity, 14 (9%) had neurotoxicity, 102 (65.4%) had moderate nutritional insufficiency. Episodes of hemorrhagic syndrome due to thrombocytopenia were observed in 44.2% of patients. After auto-HSCT, most patients develop chemotherapy-induced (including infectious) complications, which can not only significantly disrupt the patients' well-being and quality of life, but also, depending on the severity, pose a threat to their life. The correct choice of conditioning regimen, effective collection of hematopoietic stem cells, complex accompanying therapy, timely diagnosis and treatment of complications can significantly improve the results of auto-HSCT in children with high-risk solid MNs.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation, high-dose chemotherapy, high-risk group, pediatric oncology, solid tumors, toxicity, complications, children

Aliev T.Z., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 116–27.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-116-127

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным и нередко единственным радикальным методом терапии ряда злокачественных и тяжелых неопухолевых заболеваний. Аутологичная (ауто-ТГСК) и аллогенная (алло-ТГСК) ТГСК улучшают исходы лечения у пациентов с рядом солидных злокачественных новообразований (ЗНО) и гемобластозов [1].

Улучшение показателей выживаемости у пациентов с солидными ЗНО высокой группы риска возможно благодаря более выраженному противоопухолевому эффекту высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с последующей ауто-ТГСК по сравнению со стандартными режимами химиотерапии. Однако помимо противоопухолевого и миелоаблативного эффекта у подобной терапии более выражены и токсические проявления, которые нередко носят тяжелый характер и могут приводить к жизнеугрожающим осложнениям [1–3].

Согласно рекомендациям Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society of Blood and Marrow Transplantation, EBMT) 2019 г., использование ВДПХТ с последующей ауто-

ТГСК является стандартной терапевтической опцией при таких ЗНО, как нейробластома, саркома Юинга, рецидив лимфомы Ходжкина (при условии достижения повторной ремиссии заболевания), герминогенноклеточные опухоли, неходжкинские лимфомы, саркомы мягких тканей, нефробластома, а также опухоли центральной нервной системы (ЦНС) [4]. Данный метод терапии приводит к достижению лучших показателей как общей, так и бессобытийной выживаемости, однако сопровождается достаточно высокими рисками тяжелых инфекционных осложнений, токсичности в раннем и позднем посттрансплантационных периодах [4].

В настоящее время чрезвычайно актуальным остается вопрос выбора тактики противоопухолевой терапии у пациентов детского возраста с ЗНО высокой группы риска (с факторами неблагоприятного прогноза), при этом сохраняется тенденция к расширению показаний к ее интенсификации с использованием методов агрессивной полихимиотерапии, ВДПХТ с ауто-ТГСК, а также новых таргетных препаратов и иммунотерапии. Ограничивающими факторами являются достаточно высокая токсич-

Correspondence:

Teymur Z. Aliev, a pediatric oncologist at the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 23 Kashirskoe Highway, Moscow 115522, Russia E-mail: timaliev118@gmail.com

ность метода ВДПХТ с ауто-ТГСК, сопряженная как с развитием инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, так и отсроченной токсичности со стороны различных органов и систем, в ряде случаев препятствующей продолжению специфической противоопухолевой терапии [5].

Согласно международному опыту, предпочтительным источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при выполнении ауто-ТГСК являются периферические стволовые клетки (ПСК). К преимуществам их использования по сравнению со стволовыми клетками костного мозга можно отнести меньшую инвазивность метода получения ПСК с использованием процедуры афереза, получение материала более высокой клеточности, а также более ранние сроки приживления гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения [6]. Ограничивающими факторами к использованию ПСК могут являться ранний возраст и низкая масса тела пациентов, сопряженные с техническими сложностями проведения процедуры афереза, а также неудовлетворительные результаты мобилизации ПСК с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [7, 8]. В указанных клинических ситуациях выполнение миелоэкспузии является методом выбора. Для успешного проведения ауто-ТГСК необходимо предварительно заготовить достаточное количество CD34⁺ ГСК, получаемых при успешно выполненной мобилизации и процедуре афереза. Нередко даже при интенсивном режиме стимуляции собрать должное число ГСК не представляется возможным, что требует отказа от данного этапа терапии. Достаточным числом CD34⁺-клеток в трансплантате для ауто-ТГСК считается не менее 2×10^6 /кг, что требует эффективной мобилизации и достаточного уровня CD34⁺ в периферической крови в день афереза [9].

Скорость восстановления функции трансплантата после ВДПХТ с последующей ауто-ТГСК зависит от возникших осложнений, гистогенеза ЗНО, объема и токсичности предшествующей терапии. В среднем время восстановления составляет 1,5–2 нед при стимуляции лейкопоза Г-КСФ. Однако иммунная реконституция занимает не менее нескольких месяцев из-за длительного процесса восстановления лимфоцитов, и у некоторых пациентов иммунный дефицит сохраняется в течение нескольких лет после ТГСК [10].

Среди всех осложнений у пациентов, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК, наиболее частыми и значимыми являются инфекционные, преимущественно бактериальной этиологии. Вероятность возникновения и степень тяжести инфекционного процесса во многом зависят от возраста пациента, его соматического статуса на момент проведения ВДПХТ, сопут-

ствующей патологии, объема терапии в индукции, а также используемого режима кондиционирования [11]. Частота развития инфекционных осложнений обуславливает необходимость тщательного клинического и лабораторного мониторинга в период проведения ВДПХТ и в раннем посттрансплантационном периоде в целях своевременной диагностики инфекционного процесса и раннего старта противомикробной терапии [11]. Согласно представленным публикациям, целесообразно превентивное назначение антибиотиков широкого спектра действия с момента развития постцитостатического агранулоцитоза [11–15].

Инфекции кровотока являются одной из частых бактериальных инфекций у пациентов после ВДПХТ, развиваются в 5–10% случаев при ауто-ТГСК и в 20–50% при алло-ТГСК [16]. В раннем посттрансплантационном периоде, в период аплазии кроветворения и нарушения анатомических барьеров (повреждение слизистой оболочки и сосудистого эндотелия) вероятность развития инфекционных осложнений является наиболее высокой. Основными инфекционными возбудителями являются грамположительные кокки (*Coagulase-negative Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococci*, *Streptococcus viridans*), грамотрицательные палочки (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*). Клинические проявления варьируют от бактериемии/сепсиса до пневмонии, синусита, диареи, проктита и целлюлита [17, 18]. При использовании режимов ВДПХТ со сниженной миелотоксичностью и мукозальной токсичностью, например при применении немиелоаблативных протоколов, риск инфицирования в посттрансплантационном периоде снижается. Напротив, риск инфекционных осложнений выше при более медленном восстановлении функции трансплантата и иммунной реконституции [16, 19].

Мукозит относится к одному из наиболее частых проявлений острой эпителиальной токсичности, связанной с химиотерапией, которая возникает в раннем посттрансплантационном периоде. Проявлениями химиоиндуцированного поражения слизистой оболочки полости рта могут быть ее воспаление, кровотечение из десен, боль на фоне воспаления, изменение вкусовых ощущений, и, как следствие, затруднение приема пищи и жидкости [20]. Частота встречаемости орального мукозита составляет в среднем от 20 до 40% среди пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию в стандартных дозах, и достигает 80% у пациентов после ТГСК, особенно при использовании миелоаблативного препаративного режима, лучевой терапии [21].

По данным международной литературы, частота реактивации цитомегаловируса (ЦМВ) у реципиентов ауто-ТГСК составляет от 30 до 50%, что коррели-

рует с частотой реактивации при алло-ТГСК, но при этом частота возникновения ЦМВ-болезни после ауто-ТГСК не превышает 1% [22]. В работе Hussein и соавт. у детей с солидными опухолями группы высокого риска и лимфомами частота реактивации ЦМВ составила 31% [23]. Факторами, влияющими на развитие данного осложнения, являются объем предшествующей терапии, источник ГСК, количество CD34⁺-клеток на 1 кг веса реципиента, режим кондиционирования, режим вирусной профилактики, сроки приживления трансплантата и серологический статус пациента на момент ВДПХТ [24]. ЦМВ-болезнь также представляется как неблагоприятный фактор развития костномозговой недостаточности [25].

Кровотечения и тромботические осложнения являются важной причиной смерти у пациентов после ВДПХТ с ауто-ТГСК. Основные тромботические осложнения включают в себя венозную тромбоэмболию, в том числе тромбоз, связанный с наличием центрального венозного катетера, синдром синусоидальной обструкции и ассоциированную с трансплантацией тромботическую микроангиопатию, в то время как кровотечение может затрагивать желудочно-кишечный тракт или дыхательные пути и чаще всего встречается у пациентов с тромбоцитопенией [26]. К числу факторов, предрасполагающих к развитию как тромбозов, так и кровотечений в посттрансплантационном периоде относятся особенности течения основного заболевания и объем терапии в индукции, состояние тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, высокие дозы химиопрепаратов, инфекции, сосудистые катетеры и длительная иммобилизация [27, 28].

Химиотерапевтические препараты, входящие в режимы кондиционирования перед ТГСК, могут вызывать токсические осложнения, затрагивающие различные органы и системы [29–31]. Часто встречаются поражения кожи, начиная от аллергических реакций и заканчивая инфекционными осложнениями, сопутствующими химиоиндуцированной иммуносупрессии и нейтропении. Существует несколько теорий относительно патофизиологии токсических поражений кожи (например, влияние трения кожи, травматизации, градиента температур), однако основным механизмом развития признано токсическое повреждение клеток протока эккринных (потовых) желез и эпидермиса. У более 50% больных наблюдается диффузная эритема с последующей десквамацией эпителия и гиперпигментацией. Характерные места локализации токсических поражений, ассоциированных с химиотерапией, могут быть частично объяснены высокой плотностью эккринных желез на ладонях, подошвах, в естественных складках кожи. Согласно данным EBMT, практически у каждого пациента после ТГСК

развиваются осложнения, затрагивающие кожу и ее придатки [4, 31–35].

Геморрагический цистит (ГЦ) является одним из значимых осложнений после ВДПХТ. Отмечается как ранняя (на момент ВДПХТ или через 48 ч от окончания кондиционирования), так и поздняя (в период восстановления гранулоцитарного роста на 2–4-й неделе от начала ВДПХТ) манифестация. В основе ранних проявлений лежит токсическое воздействие метаболитов химиопрепаратов и лучевой терапии на слизистую оболочку мочевого пузыря. Одновременное наличие коагулопатии, тяжелой тромбоцитопении и воспаления слизистой оболочки является предрасполагающим фактором для любого типа ГЦ [36]. Основным фактором риска для позднего начала ГЦ является инфицирование полиомавирусом ВК, значительно реже аденовирусом, ЦМВ и другими герпесвирусами [37].

Повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками), также нередко встречается при ВДПХТ у пациентов с солидными ЗНО. Частой причиной гепатотоксичности является лекарственное поражение печени. Поскольку гепатотоксичность на фоне противоопухолевой терапии чаще всего обусловлена идиосинক্রазией, возможности лекарственной коррекции и/или лечения ее весьма ограничены [38]. В большинстве клинических ситуаций коррекция/лечение лекарственно-индуцированной гепатотоксичности невозможны без редукции доз противоопухолевых химиопрепаратов. Разработка более эффективных стратегий предотвращения синдрома синусоидальной обструкции оказала заметное влияние на клиническую переносимость режимов кондиционирования. Использование профилактики противовирусными и противогрибковыми препаратами значительно снизило заболеваемость наиболее распространенными инфекциями печени [39, 40].

Неинфекционные осложнения со стороны дыхательной системы как в раннем, так и в позднем посттрансплантационных периодах (частота встречаемости 25–55%) могут привести к летальному исходу. Ранее было отмечено, что около 50% всех легочных осложнений, наблюдаемых после ВДПХТ, имели инфекционный генез, но использование антимикробных средств широкого спектра действия позволило обратить внимание специалистов на неинфекционные причины поражения легких. С диагностической целью используются как инструментальные методы исследования, так и инвазивные/неинвазивные методы поиска [41]. При ауто-ТГСК и алло-ТГСК нередко развиваются неинфекционные осложнения со стороны легких, 20% из которых представлены отеком легких в 1-ю неделю после трансплантации [42, 43], чаще связанным с течением инфекционного процесса в первые 2 нед от ауто-ТГСК [44].

Ряд химиотерапевтических агентов, включаемых в режимы предтрансплантационного кондиционирования, способны вызывать различные проявления нейротоксичности. Наибольшей нейротоксичностью обладают такие препараты, как бусульфан, тиотепа, флударабин, треосульфан, карбоплатин, этопозид и др. [4, 45]. В сравнении с бусульфаном нейротоксичность у пациентов, получающих треосульфан, встречается реже за счет более низкого потенциала треосульфана и его активного метаболита монооксида треосульфана проникать через гематоэнцефалический барьер. Согласно данным литературы, распространенность неврологических осложнений после ТГСК колеблется от 8 до 65%. Среди неврологических осложнений трансплантации значимую роль играет нейротоксичность, в том числе препаративных режимов [45]. Основными причинами являются нейротоксические препараты в режимах кондиционирования, инфекционные патогены, цереброваскулярные заболевания, метаболическая энцефалопатия и иммуноопосредованные заболевания. К причинам также относятся рецидив основного заболевания с поражением ЦНС, тромботическая микроангиопатия [46, 47]. Поскольку клинические проявления часто неспецифичны, их причину зачастую удается выяснить не сразу. Тем не менее ранняя диагностика и лечение имеют первостепенное значение для снижения риска необратимых осложнений, ухудшения качества жизни и частоты смертельных исходов, связанных с трансплантацией.

Пациенты, проходящие этап ВДПХТ как при ауто-ТГСК, так и при алло-ТГСК, подвержены риску нутритивной недостаточности [48]. Потеря веса является результатом сложного взаимодействия токсичных, воспалительных и иммунологических механизмов, приводящих к дефициту калорий, катаболизму, длительному пребыванию в клинике. Важно отметить, что большинство пациентов имеют хороший аппетит или даже избыточный вес перед ТГСК, но испытывают быстрое снижение аппетита во время ВДПХТ. Зачастую снижение аппетита, веса отмечается у пациентов в период цитопении, что соответствует проявлениям ранних осложнений, таких как мукозит, который в зависимости от степени тяжести может приводить также к болевому синдрому при приеме пищи. Международные сообщества, такие как Европейское общество энтерального и парентерального питания (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), рекомендуют скрининг нутритивного статуса при поступлении пациента на этап ТГСК [49, 50]. Активно используется на этапе ТГСК поддержка нутритивного статуса лечебным питанием в виде самостоятельного приема или с использованием девайсов для энтерального питания (назогастральный зонд, гастростома). При невозможности применения назогастрального зонда и недостаточности желудоч-

но-кишечного тракта, включая тяжелую мальабсорбцию, рекомендовано парентеральное питание [50, 51].

В данной работе представлен опыт использования ВДПХТ с ауто-ТГСК у детей с солидными ЗНО группы высокого риска с оценкой инфекционных и токсических осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группу исследования вошли 156 пациентов с солидными ЗНО группы высокого риска, получивших ауто-ТГСК в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2020–2023 гг., из них 78 (50,0%) мальчиков и 78 (50,0%) девочек. Медиана возраста пациентов составила 8 лет 7 месяцев (9 месяцев – 17 лет 8 месяцев). Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Терапевтическая группа риска определялась с учетом возраста ребенка, гистологического типа опухоли, стадии заболевания и его статуса, прогностически значимых молекулярно-генетических факторов. Противоопухолевая терапия пациентам проводилась на основании международных рекомендаций: при нейробластоме – Children's Oncology Group, NB2004 Trial Protocol, при саркоме Юинга – Ewing's sarcoma RESTART 2017 и EURO EWING 2012, при герминогенноклеточных опухолях – MAKEI 2005, при нефробластоме – SIOP RTSG, при медуллобластоме – HIT-MED 2017, при ретинобластоме – Children's Oncology Group, при плевропульмональной бластоме – по согласованию с Pleuropulmonary blastoma registry. Критериями соответствия для проведения ауто-ТГСК считались возраст ≤ 18 лет, гистологически верифицированное ЗНО группы высокого риска, наличие показаний к ВДПХТ согласно протоколу лечения, удовлетворительный соматический статус (по шкале Лански), наличие достаточного количества заготовленных ГСК. Прогрессирование основного заболевания являлось критерием исключения для проведения ВДПХТ.

Восстановление гемопоэза в посттрансплантационном периоде в соответствии с критериями EBMT констатировалось при достижении в течение 3 дней подряд числа лейкоцитов в периферической крови $> 1 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина > 80 г/л. Оценка токсичности производилась согласно критериям нежелательных явлений Common Terminology Criteria for Adverse Events, версия 5.0 от 2017 г. Статистическая обработка данных была выполнена в программе Statistical Package for the Social Sciences.

В исследование были включены 90 (57,7%) пациентов с нейробластомой, 25 (16,0%) – с саркомой Юинга, 16 (10,3%) – с герминогенноклеточными опухолями, 13 (8,4%) – с нефробластомой, 7 (4,5%) – с ретинобластомой, 3 (1,9%) – с медуллобластомой, 1 (0,6%) – с плевропульмональной бластомой и 1 (0,6%) – с сиалобластомой (рисунк 1).

Соматический статус у 96% пациентов соответствовал удовлетворительному, индекс по шкале Лански составлял ≥ 90 . Частота использования различных схем ВДПХТ, применяемых в качестве режима кондиционирования, представлена на рисунке 2. Наиболее часто использовались режимы кондиционирования в составе: треосульфан + мелфалан ($n = 116$), карбоплатин + тиотепа + этопозид ($n = 17$), мелфалан ($n = 13$), карбоплатин + тиотепа + этопозид + циклофосфамид ($n = 10$) (рисунк 2).

Рисунок 1
Распределение пациентов в зависимости от основного заболевания

Figure 1
Distribution of patients depending on the underlying disease

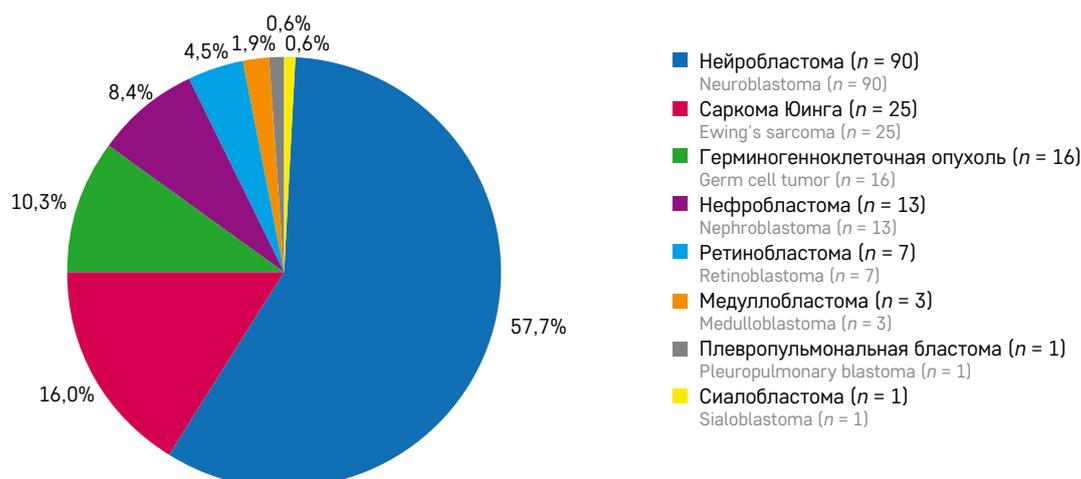
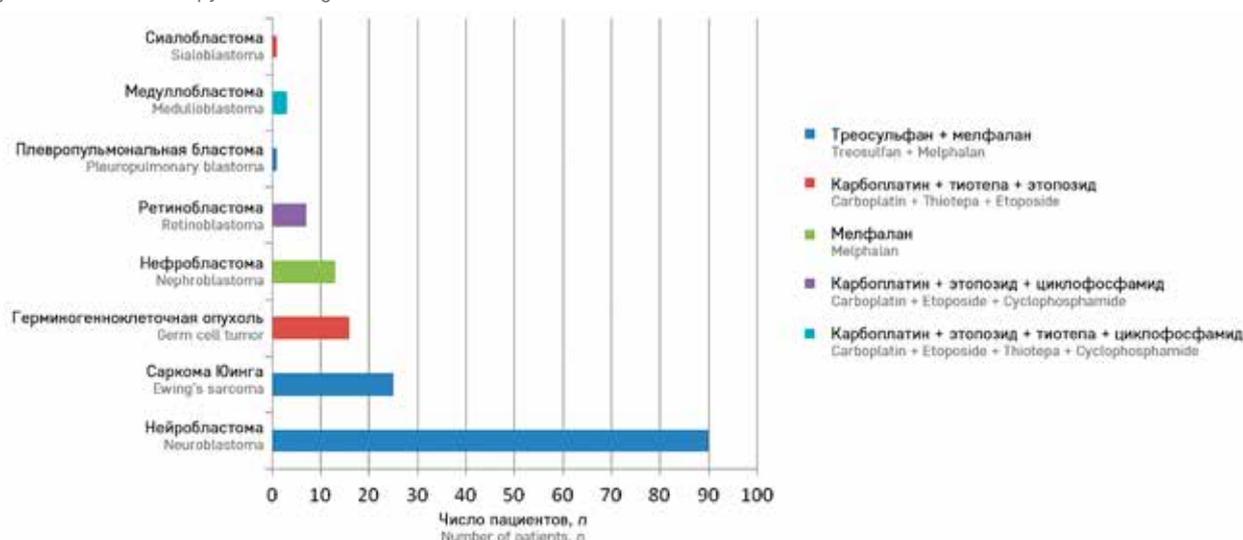


Рисунок 2
Схемы ВДПХТ

Figure 2
High-dose chemotherapy (HDCT) regimens



В зависимости от клинических показаний и используемого протокола лечения у 136 (87,2%) пациентов был проведен 1 курс ВДПХТ, а в 20 (12,8%) случаях выполнена тандемная ВДПХТ. Редукция доз проводилась пациентам согласно протоколам химиотерапии с учетом анамнеза заболевания, возраста пациента, массо-ростовых показателей. Менее интенсивный режим кондиционирования использовался у 54 (34,6%) пациентов (рисунк 3).

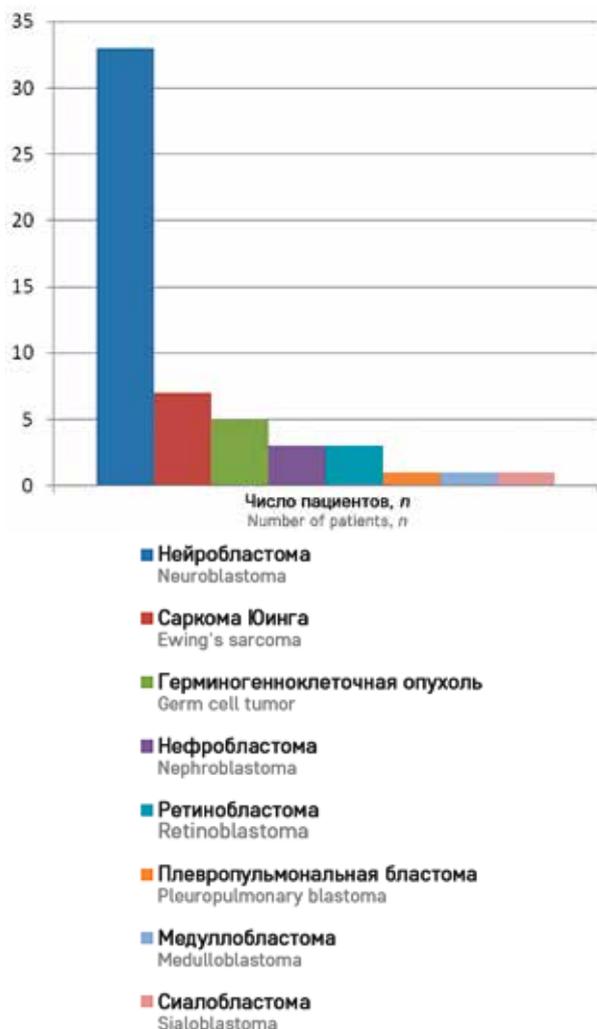
В таблице 1 представлены инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток, восстановление гемопоэза

Одним из факторов снижения риска инфекционных осложнений после проведения ауто-ТГСК

Рисунок 3
Редукция доз ВДПХТ
Figure 3
Reduction of HDCT doses



является быстрое восстановление гемопоэза после трансплантации и сокращение периода аплазии. Немаловажную роль при этом играют удовлетворительные характеристики трансплантата. Среди пациентов, включенных в наше исследование, преимущественным источником ГСК являлась периферическая кровь (99%), при этом в 4% случаев аферез проводился у пациентов в возрасте до 1 года и с низкой массой тела. По результатам аферезов у большинства пациентов удалось достичь приемлемого числа трансфузируемых CD34⁺-клеток/кг, среднее значение которого составило 5,1 (0,01–95,6) × 10⁶/кг. Важно отметить, что во всех случаях было получено оптимальное количество ГСК для проведения ВДПХТ с ауто-ТГСК, в том числе для использования в качестве буста при развитии костномозговой недостаточности. Успешными с первой попытки были 140 (89,7%) процедур афереза ГСК, 16 (10,3%) пациентам проведены повторные аферезы. В качестве дополнительного агента для стимуляции

Таблица 1
Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование

Tables 1
Initial characteristics of the patients included in the study

Показатель Characteristic	Значение Value
Пол, n (%) Gender, n (%)	
Мужской Male	78 (50,0)
Женский Female	78 (50,0)
Возраст Age	
Разброс Range	9 месяцев – 17 лет 8 месяцев 9 months – 17 years 8 months
Медиана Median	8 лет 7 месяцев 8 years 7 months
Распределение пациентов по нозологиям, n (%) Distribution of patients by disease, n (%)	
Нейробластома Neuroblastoma	90 (57,7)
Саркома Юинга Ewing's sarcoma	25 (16,0)
Герминогенноклеточная опухоль Germ cell tumor	16 (10,3)
Нефробластома Nephroblastoma	13 (8,4)
Ретинобластома Retinoblastoma	7 (4,5)
Медуллобластома Medulloblastoma	3 (1,9)
Плевропульмональная бластома Pleuropulmonary blastoma	1 (0,6)
Сиалобластома Sialoblastoma	1 (0,6)
Режим кондиционирования, n (%) Conditioning regimen, n (%)	
Треосульфат + мелфалан Treoosulfan + Melphalan	116 (74,4)
Карбоплатин + тиотепа + этопозид Carboplatin + Thiotepa + Etoposide	17 (10,8)
Мелфалан Melphalan	13 (8,4)
Карбоплатин + тиотепа + этопозид + циклофосфамид Carboplatin + Thiotepa + Etoposide + Cyclophosphamide	10 (6,4)
Количество курсов ВДПХТ, n (%) Number of HDCT courses, n (%)	
Один курс One course	136 (87,2)
Тандемный курс Tandem course	20 (12,8)
Редукция доз химиопрепаратов, n (%) Number of patients receiving reduced chemotherapy doses, n (%)	
Кондиционирование с полными дозами химиопрепаратов Full-dose conditioning regimens	102 (65,4)
Кондиционирование с редукцией доз химиопрепаратов Reduced-dose conditioning regimens	54 (34,6)

гемопоэза вводились антагонисты рецептора CXCR4 (плериксафор) у 15 пациентов, у которых отмечен недостаточный прирост CD34⁺-стволовых клеток в контрольные дни стимуляции.

После трансплантации в целях сокращения периода аплазии кроветворения пациентам вводился Г-КСФ (внутривенно или подкожно) в дозе 5–10 мкг/кг/сут ежедневно, начиная с +1-го или

+5-го дня до достижения целевого числа гранулоцитов в периферической крови. Среднее время достижения количества гранулоцитов $> 500 \times 10^6/\text{л}$ на фоне стимуляции Г-КСФ составило 6 (4–17) дней. Медиана времени восстановления гранулоцитов и тромбоцитов была 11 (8–19) и 14 (12–21) дней соответственно. В таблице 2 представлены данные по сбору ГСК и восстановлению гемопоэза у пациентов, включенных в исследование.

Инфекционные осложнения

В нашем исследовании в посттрансплантационном периоде у пациентов доминировали инфекционные осложнения бактериальной этиологии с преобладанием грамотрицательной микрофлоры (*Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*). У 44% пациентов имело место выделение 2 возбудителей и более. Наиболее часто у пациентов диагностировали мукозит (89,1%), нейтропенический энтероколит (76,9%), фебрильную нейтропению (71,2%), реже катетер-ассоциированную инфекцию кровотока (9,0%), пневмонию (14,1%), острый респираторный дистресс-синдром (0,6%). В 8,3% случаев были зарегистрированы тяжелые инфекционные осложнения, потребовавшие лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с проведением гемодиализации с антибактериальным адсорбентом (2,8%). Проводимая противомикробная терапия в 98,0% случаев позволяла купировать проявления инфекционного процесса. В посттранс-

плантационном периоде у 1,3% пациентов была диагностирована реактивация ЦМВ-инфекции, из них в 1 (0,6%) случае имела место ЦМВ-болезнь с поражением легких. Все пациенты получали профилактическую противовирусную терапию ацикловиром. С тяжелыми инфекционными осложнениями, приведшими к полиорганной недостаточности, был связан и 1 летальный исход в раннем посттрансплантационном периоде (до 30-х суток после ауто-ТГСК) (рисунок 4).

Кровотечения и тромботические осложнения

Среди пациентов, включенных в исследование, в раннем посттрансплантационном периоде эпизоды нетяжелых кровотечений на фоне тромбоцитопении развивались у 44,2%. Наиболее часто отмечались носовые (34,0%) и маточные кровотечения, связанные с менструальным циклом (10,0%). Тромботические осложнения зарегистрированы у 10,2% пациентов, которые были обусловлены наличием центральных венозных катетеров.

Негематологическая токсичность

Тошнота и рвота наблюдались у всех пациентов, несмотря на проводимую плановую антиэметическую терапию. Учитывая высокий потенциал эметогенности препаратов, используемых в режимах кондиционирования, рвота у пациентов отмечалась как в первые 24 ч от введения высоких доз химиопрепаратов (острая рвота), так и через 2–5 сут (отсроченная рвота). Наличие орофарингеального мукозита также способствовало проявлениям эметического синдрома. Зачастую проводилась терапия блокаторами NK1- и 5-HT₃-рецепторов, редко использовались глюкокортикоиды [29, 30].

Дерматологическая токсичность, включающая эритематозную сыпь, гиперпигментацию и шелушение кожи, наблюдалась у 98 (62,8%) пациентов. Зачастую данное токсическое осложнение было связано с применением таких химиопрепаратов, как тиотепа и тресульфан. Достаточно высокая распространенность дерматологической токсичности указывает на значительную уязвимость кожного эпителия в отношении воздействия химиотерапевтических агентов, что диктует необходимость ранней профилактики и начала терапии поражений кожи [31–35].

ГЦ отмечен у 9 (5,8%) пациентов в период с 6-го по 14-й день после трансплантации и был ассоциирован с тромбоцитопенией, при этом на фоне проводимой терапии проявления быстро разрешились без тяжелых последствий.

Печеночная токсичность I–III степени наблюдалась у 116 (74,3%) пациентов, тяжелого синусоидального синдрома обструкции согласно модифицированным Сизтлским критериям не было отмечено ни в одном

Таблица 2

Мобилизация, сбор ГСК и восстановление гемопоэза у пациентов, включенных в исследование

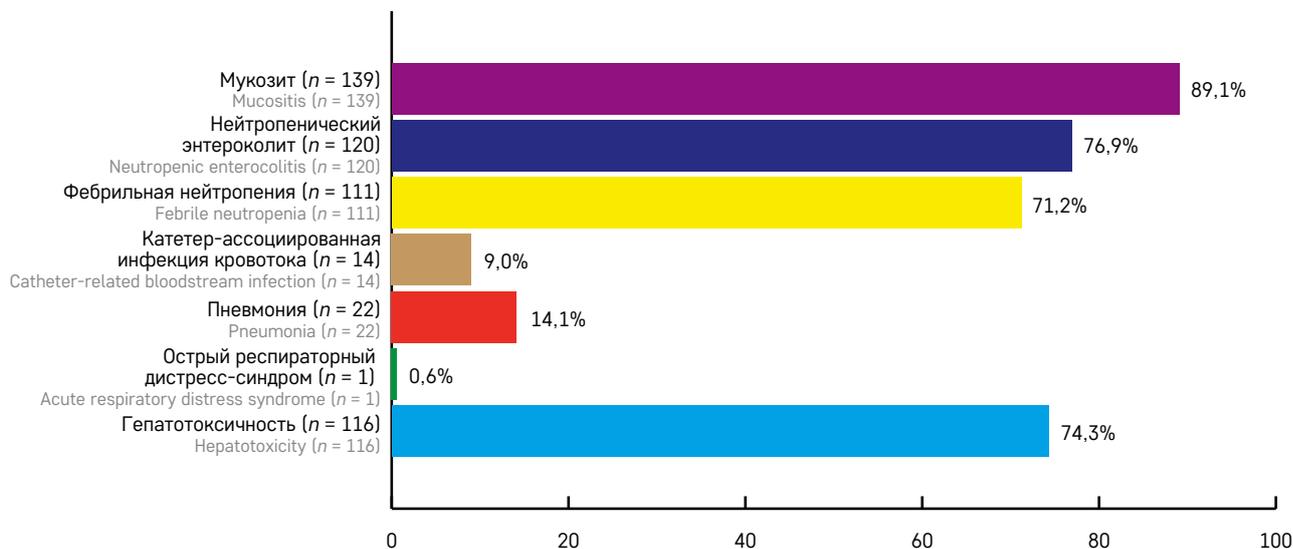
Tables 2

Mobilization, collection of hematopoietic stem cells (HSCs) and restoration of hematopoiesis in the study patients

Показатель Characteristic	Значение Value
Количество аферезов для сбора достаточного количества ГСК, n (%) Number of apheresis procedures yielding sufficient number of HSCs, n (%)	
Одна процедура One procedure	140 (89,7)
Две процедуры Two procedures	16 (10,3)
Количество CD34 ⁺ в трансплантате, $\times 10^6/\text{кг}$ массы тела пациента Number of CD34 ⁺ in the graft, $\times 10^6/\text{kg}$ of patient's body weight	
Разброс Range	0,01–95,6
Медиана Median	5,1
Время восстановления лейкопоэза, дни White blood cell engraftment, days	
Среднее значение Mean value	6 (4–17)
Медиана Median	11 (8–19)
Восстановление тромбоцитопоэза, дни Platelet engraftment, days	
Медиана Median	14 (12–21)

Рисунок 4
Частые осложнения на этапе ВДПХТ

Figure 4
Frequent complications of HDCT



случае. У всех пациентов функция печени нормализовалась через 1–2 нед.

В нашем исследовании нетяжелая неврологическая симптоматика была отмечена у 14 (9,0%) пациентов, при этом все проявления разрешились после прекращения воздействия токсических агентов и не требовали специального лечения.

У 102 (65,4%) пациентов в связи с сохраняющейся нутритивной недостаточностью средней степени тяжести на этапе ВДПХТ применялось лечебное питание с использованием назогастрального зонда, а также парентеральное питание. У большинства пациентов данная поддержка была продолжена до 30-х суток после трансплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Консолидация в объеме ВДПХТ с последующей ауто-ТГСК при ЗНО высокой группы риска у пациентов детского возраста способна повысить показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости, однако сопряжена с повышенным риском развития посттрансплантационных инфекционных и токсических осложнений. Подобные осложнения не только значительно нарушают самочувствие и качество жизни пациентов, но и могут быть крайне опасными для их жизни. В нашем исследовании продемонстрирован сравнимый с опубликованными данными других исследований уровень осложнений у пациентов после ауто-ТГСК.

Для достижения приемлемого профиля токсичности метода необходима тщательная профилактика (в том числе сопроводительная терапия, контроль доз химиопрепаратов), эффективный сбор ГСК для

Таблица 3
Посттрансплантационные осложнения у пациентов, включенных в исследование

Table 3
Post-transplant complications in the study patients

Показатель Characteristic	Значение, n (%) Value, n (%)
Инфекционные осложнения Infectious complications	
Мукозит Mucositis	139 (89,1)
Нейтропенический энтероколит Neutropenic enterocolitis	120 (76,9)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	111 (71,2)
Пневмония Pneumonia	22 (14,1)
Катетер-ассоциированная инфекция кровотока Catheter-associated bloodstream infection	14 (9,0)
Реактивация ЦМВ Cytomegalovirus (CMV) reactivation	2 (1,3)
ЦМВ-болезнь CMV disease	1 (0,6)
Острый респираторный дистресс-синдром Acute respiratory distress syndrome	1 (0,6)
Токсические и геморрагические осложнения Toxic and hemorrhagic complications	
Кровотечения Bleeding	69 (44,2)
Носовые кровотечения Nosebleeds	53 (34,0)
Маточные кровотечения Uterine bleeding	16 (10,2)
Дерматологическая токсичность Dermatological toxicity	98 (62,8)
ГЦ Hemorrhagic cystitis	9 (5,8)
Печеночная токсичность Liver toxicity	116 (74,3)
Неврологическая токсичность Neurological toxicity	14 (9,0)
Нутритивная недостаточность Nutritional deficiency	102 (65,4)

обеспечения удовлетворительных характеристик трансплантата, сокращение сроков периода аплазии, своевременная диагностика и лечение осложнений после ауто-ТГСК. Взаимодействие разных трансплантационных центров, обмен опытом, статистический учет, своевременная профилактика, диагностика и лечение данных осложнений могут способствовать повышению эффективности ауто-ТГСК при лечении ЗНО у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Aliiev T.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Kirgizov K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

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

Kostareva I.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

Sergeenko K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

Smirnova D.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

Burlaka N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3289-223X>

Lozovan Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

Trushkova I.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5828-8041>

Elfimova A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8143-5791>

Mitrakov K.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2010-5534>

Potemkina T.I. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>

Malova M.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9112-5973>

Fatkhullin R.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8428>

Stepanyan N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

Kazantsev A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

Matinyan N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

Rubanskaya M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

Romantsova O.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>

Valiev T.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Gorbunova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5805-726x>

Slinin A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>

Kazantsev I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

Sagoyan G.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

Suleymanova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Kapkova O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>

Muftakhova G.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>

Vanesyan V.Sh. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0138-3379>

Zhogov V.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8755-486x>

Ushakova T.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>

Rodina A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>

Klyukova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Polyakov V.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Литература / References

1. Michel R.P., Berry G.J. (eds.). Pathology of transplantation. Cham: Springer; 2016. Pp. 401–40.
2. Maziarz R.T. Blood and marrow transplant handbook. 2nd ed. Cham: Springer; 2015. Pp. 3–11, 29–33.
3. Galgano L., Hutt D. HSCT: How Does It Work? In: Kenyon M., Babic A. (eds.). The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses. Springer, Cham; 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-50026-3_2
4. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (eds.). The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. Cham: Springer; 2019.
5. Диникина Ю.В., Моргачева Д.А., Смирнова А.Ю., Тошина Ю.К., Лапаева С.И., Егоров А.С. и др. Опыт применения интенсивных режимов химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями группы высокого риска. Российский журнал персонализированной медицины 2022; 2 (1): 104–16. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-104-116 [Dinikina Yu.V., Morgacheva D.A., Smirnova A.Yu., Toshina Yu.K., Lapaeva S.I., Egorov A.S., et al. Intensive regimens of chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in paediatric patients with high-risk malignant tumors. Russian Journal for Personalized Medicine 2022; 2 (1): 104–16. (In Russ.)].
6. Diaz M.A., Kanold J., Vincent M.G., Halle P., Madero L., Deméocq F. Using peripheral blood progenitor cells (PBPC) for transplantation in pediatric patients: a state-of-art review. Bone Marrow Transplant 2000; 26 (12): 1291–8.
7. To L.B., Haylock D.N., Simmons P.J. The biology and clinical use of blood stem cells. Blood 1997; 89: 2233–58.
8. Orbach D., Hojjat-Assari S., Doz F., Pacquement H., Guillaume A., Mathiot C., et al. Peripheral blood stem cell collection in 24 low-weight infants: experience of a single centre. Bone Marrow Transplant 2003; 31 (3): 171–4.
9. Sevilla J., Plaza S.F., González-Vicent M., Lassaletta A., Ramírez M., Madero L., Angel Díaz M. PBSC collection in extremely low weight infants: a singlecenter experience. Cytotherapy 2007; 9 (4): 356–61.
10. Mackall C., Fry T., Gress R., Peggs K., Storek J., Toubert A.; Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); National Marrow Donor Program (NMDP); European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT); American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG); Infectious Disease Society of America (IDSA); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI); Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. Bone Marrow Transplant 2009; 44: 457–62. DOI: 10.1038/bmt.2009.255. p.458
11. Nucci M., Anaissie E. Infections After High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Infections in Hematology. 2014; 49–61. Published 2014 Nov 27.
12. Lehrnbecher T., Fisher B.T., Phillips B., Alexander S., Ammann R.A., Beauchemin M., et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and

- Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (1): 226–36.
13. Choi Y.B., Yi E.S., Kang J.M., Lee J.W., Yoo K.H., Kim Y.-J., et al. Infectious Complications during Tandem High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Children with High-Risk or Recurrent Solid Tumors. *PLoS One* 2016; 11 (9): e0162178.
 14. Falcon C.P., Broglie L., Phelan R., Choi S.W., Auletta J.J., Chewing J.H., et al. Infection prophylaxis patterns following pediatric autologous hematopoietic stem cell transplantation: A survey of Pediatric Transplant and Cell Therapy Consortium centers. *Pediatr Transplant* 2020; 24 (8): e13821.
 15. Barone A. Antibacterial prophylaxis in neutropenic children with cancer. *Pediatr Rep* 2011; 3 (1): e3.
 16. Mikulska M., Viscoli C., Orasch C., Livermore D.M., Averbuch D., Cordonnier C., et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014; 68: 321–31.
 17. Averbuch D., Tridello G., Hoek J., Mikulska M., Akan H., Yanez San Segundo L., et al. Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: intercontinental prospective study of the infectious diseases working party of the European bone marrow transplantation group. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1819–28.
 18. Mikulska M., Raiola A.M., Galaverna F., Balletto E., Borghesi M.L., Varaldo R., et al. Pre-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation: impact of T cell-replete transplantation from a haploidentical donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 109–18.
 19. Girmenia C., Bertaina A., Piciocchi A., Perruccio K., Algarotti A., Busca A., et al. Incidence, risk factors and outcome of pre-engraftment gram-negative bacteremia after allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation: an Italian prospective multicenter survey. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1884–96.
 20. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401.e1.
 21. Epstein J.B., Schubert M.M. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17: 1767.
 22. Ljungman P., de la Camara R., Robin C., Crocchiolo R., Einsele H., Hill J.A., et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19 (8): e260–72.
 23. Hussein A.A., Al-Antary E.T., Najjar R., Al-Hamdan D.S., Al-Zaben A., Frangoul H., et al. Incidence and risk factors for cytomegalovirus (CMV) reactivation following autologous hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (6): 1099–101.
 24. Jain T., John J., Kotecha A., Deol A., Saliminia T., Revankar S., Chandrasekar P. Cytomegalovirus infection in autologous stem cell transplant recipients in the era of rituximab. *Ann Hematol* 2016; 95 (8): 1323–7.
 25. Randolph-Habecker J., Iwata M., Torok-Storb B. Cytomegalovirus mediated myelosuppression. *J Clin Virol* 2002; 25 Suppl 2: S51–6.
 26. Gerber D.E., Segal J.B., Levy M.Y., Deol A., Saliminia T., Revankar S., Chandrasekar P., et al. The incidence and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood* 2008; 112: 504–10.
 27. Chaturvedi S., Neff A., Nagler A., Savani U., Mohty M., Savani B.N., et al. Venous thromboembolism in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 473–8.
 28. Nadir Y., Brenner B. Hemorrhagic and thrombotic complications in bone marrow transplant recipients. *Thromb Res* 2007; 120 (Suppl 2): 592–8.
 29. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. [Electronic resource] URL: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (accessed 28.05.2024).
 30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Antiemesis. Version 2.2017. March 28, 2017. [Electronic resource] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf (accessed 28.05.2024).
 31. Алиев Т.З., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Киргизов К.И. Поражение кожных покровов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (2): 184–92. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192 [Aliiev T.Z., Machneva E.B., Sidorova N.V., Belysheva T.S., Valiev T.T., Kirgizov K.I. Skin damage after the hematopoietic stem cell transplantation. Literature review. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020; 19 (2): 184–92. (In Russ.)].
 32. Wachowiak J., et al. Intravenous treosulfan in conditioning before allogeneic HSCT from MSD in children with high risk of toxic complications related to conventional preparative regimen. *Bone Marrow Transplant* 2002; (30): S12.
 33. Główka F.K., Romański M., Wachowiak J. High-dose treosulfan in conditioning prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 1275–95.
 34. Алиев Т.З., Мачнева Е.Б., Костарева И.О., Сергеенко К.А., Бурлака Н.А., Кудаева Л.М. и др. Токсические осложнения высоких доз треоосульфана у детей: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2023;

- 10 (3): 55–62. DOI: 10.21682/2311-1267-2023-10-3-55-62 [Aliev T.Z., Machneva E.B., Kostareva I.O., Sergeenko K.A., Burlaka N.A., Kudaeva L.M., et al. Toxic complications of high doses of triésulfan in children: experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2023; 10 (3): 55–62. (In Russ.)].
35. Алиев Т.З., Потемкина Т.И., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Сергеенко К.А., Костарева И.О. и др. Дерматологическая токсичность высоких доз тиотепы у детей. Описание клинического случая. *Педиатрическая фармакология* 2023; 20 (2): 134–40. DOI: 10.15690/pf.v20i2.2543 [Aliev T.Z., Potemkina T.I., Belysheva T.S., Valiev T.T., Sergeenko K.A., Kostareva I.O., et al. Dermatologic toxicity of high doses of thiotepa in children. Case report. *Pediatric pharmacology*. 2023;20(2):134–140. (In Russ.)].
36. Cooke K.R., Yanik G.A. Lung injury following hematopoietic cell transplantation. In: Forman S.J., Negrin R.S., Antin J.H., Appelbaum F.R. (eds.). *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. 5th ed. Hoboken: Wiley; 2016. Pp. 1090–104, 1157–70.
37. Cesaro S., Dalianis T., Hansen Rinaldo C., Koskenvuo M., Pegoraro A., Einsele H., et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 12–21.
38. Hockenbery D.M., Strasser S.I., McDonald G.B. Gastrointestinal and hepatic complications. In: Forman S.J., Negrin R.S., Antin J.H., Appelbaum F.R. (eds.). *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. 5th ed. Hoboken: Wiley; 2016. Pp. 1140–56.
39. Carreras E. How I treat sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2015; 168: 481–91.
40. Костарева И.О., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В., Киргизов К.И. Веноокклюзионная болезнь печени при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и высокодозных режимах химиотерапии. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (3): 94–101. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-94-101 [Kostareva I.O., Machneva E.B., Sidorova N.V., Kirgizov K.I. Veno-occlusive liver disease after hematopoietic stem cell transplantation and high-dose chemotherapy regimens. Literature review. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2020; 7 (3): 94–101. (In Russ.)].
41. Cooke K.R., Yanik G.A. Lung injury following hematopoietic cell transplantation. In: Forman S.J., Negrin R.S., Antin J.H., Appelbaum F.R. (eds.). *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. 5th ed. Hoboken: Wiley; 2016. Pp. 1157–70.
42. Lucena C.M., Torres A., Rovira M., Marcos M.A., de la Bellacasa J.P., Sánchez M., et al. Pulmonary complications in hematopoietic SCT: a prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 1293–9.
43. Rondón G., Saliba R.M., Chen J., Ledesma C., Alousi A.M., Oran B., et al. Impact of fluid overload as new toxicity category on hematopoietic stem cell transplantation outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 2166–71.
44. Panoskaltsis-Mortari A., Griese M., Madtes D.K., Belperio J.A., Haddad I.Y., Folz R.J., Cooke K.R.; American Thoracic Society Committee on Idiopathic Pneumonia Syndrome. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1262–79.
45. Maffini E., Festuccia M., Brunello L., Boccadoro M., Giaccone L., Bruno B., et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23 (3): 388–97.
46. Denier C., Bourhis J.-H., Lacroix C., Koscielny S., Bosq J., Sigal R., et al. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology* 2006; 67: 1990–7.
47. Eberly A.L., Anderson G.D., Bubalo J.S., McCune J.S. Optimal prevention of seizures induced by high-dose busulfan. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 1502–10.
48. Fuji S., Mori T., Lee V., et al. A multi-center international survey related to the nutritional support after hematopoietic stem cell transplantation endorsed by the ASIA Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT). *Food Nutr Sci* 2012; 3: 417–21.
49. Baumgartner A., Bargetzi A., Zueger N., Bargetzi M., Medinger M., Bounoure L., et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation – a systematic review. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 506–13.
50. Bozzetti F., Arends J., Lundholm K., Micklewright A., Zurcher G., Muscaritoli M. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28: 445–54.
51. Duro D., Bechard L.J., Feldman H.A., Klykov A., O'Leary A., Guinan E.C., Duggan C., et al. Weekly measurements accurately represent trends in resting energy expenditure in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Parenter Enter Nutr* 2008; 32: 427–32.