

*На правах рукописи*

**ЩЕКИНА АНТОНИНА ЕВГЕНЬЕВНА**

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ  
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

3.1.28 – гематология и переливание крови

3.1.12 – анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук **Галстян Геннадий Мартинович**

Кандидат медицинских наук **Дроков Михаил Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Грицаев Сергей Васильевич** – доктор медицинских наук, руководитель Научно-исследовательской лаборатории трансплантации костного мозга федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

**Царенко Сергей Васильевич** – доктор медицинских наук, директор федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

**Ведущая организация:** «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена» – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 24 мая 2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д 208.135.01) при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.blood.ru](http://www.blood.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

**Сысоева Елена Павловна**

### Актуальность темы исследования

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является методом лечения, позволяющим добиться длительных ремиссий или даже полного излечения при многих заболеваниях системы крови. Однако летальность, связанная с алло-ТГСК, остаётся значимой проблемой [Савченко В.Г. и соавт., 2020]. Летальность вне рецидива составляет 9,5 % при сроке наблюдения после алло-ТГСК 1 год. Основные причины летальности вне рецидива после алло-ТГСК: инфекционные осложнения, реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и органная токсичность [Penack O. и соавт., 2020]. Для лечения жизнеугрожающих осложнений, возникающих в перитрансплантационном периоде, до половины реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК) нуждаются в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [Saillard C. и соавт., 2018]. При выполнении алло-ТГСК причинами развития острой дыхательной недостаточности (ОДН), нарушений сознания, шоковых состояний, угрожающих жизни кровотечений, острой печеночной недостаточности и острой почечной недостаточности являются не только инфекции, но и такие редкие для медицины критических состояний осложнения, как синдромы эндотелиального повреждения (тромботическая микроангиопатия (ТМА), синдром «приживания трансплантата», веноокклюзионная болезнь (ВОБ) печени), аллоиммунные и лекарственные реакции [Mayer S. И соавт., 2017; Lueck C. и соавт., 2018; Orvain C. и соавт., 2018; Nakamura M. и соавт., 2018].

В 1980–1990-х гг. летальность реципиентов алло-ГСК в ОРИТ достигала 80 %, а при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) — 100 %, что подвергало сомнению целесообразность лечения этих больных [Crawford S. и соавт., 1988; Rubenfeld G. и соавт., 1996; Vach. P. и соавт., 2001]. Совершенствование алло-ТГСК, противомикробной и сопроводительной терапии позволило улучшить прогноз у реципиентов алло-ГСК, у которых возникли критические состояния [Lueck C. и соавт., 2018]. В сравнительных исследованиях было показано, что за 15-летний период с конца 1990-х гг. летальность в ОРИТ уменьшилась с 52 % до 30 % [Lengline E. и соавт., 2015], а 1-летняя общая выживаемость (ОВ) увеличилась с 23 % до 39 % [Mayer S. и соавт., 2017]. Однако частота и причины перевода в ОРИТ, возможности интенсивной терапии критических состояний у реципиентов алло-ГСК в различных трансплантационных центрах неодинаковые. Данные о результатах терапии

критических состояний у реципиентов алло-ТГСК, за исключением отдельных состояний [Осипов Ю.С. и соавт., 2019; Голощапов О.В. и соавт., 2020], в российских трансплантационных центрах отсутствуют. Немногие зарубежные авторы сообщают об отдаленном прогнозе у этих больных [Mayer S. и соавт., 2017; Lueck C. и соавт., 2018].

Таким образом, определение причин и структуры жизнеугрожающих осложнений, факторов, способствующих их развитию, а также краткосрочного и долгосрочного прогноза у реципиентов алло-ГСК, перенесших критические состояния, представляется актуальной проблемой.

### **Степень разработанности темы исследования**

Частота госпитализаций в ОРИТ при выполнении алло-ТГСК составляла от 10 до 57 % [Naеem N. и соавт., 2006; Moreau A. и соавт., 2014]. Самыми частыми причинами перевода в ОРИТ были сепсис, ОДН, нарушения сознания. Ранняя летальность после алло-ТГСК в ОРИТ в разных работах варьировала от 50 % до 90 % в зависимости от критериев перевода в ОРИТ, условий проведения интенсивной терапии [Galindo-Becerra S. и соавт., 2015; Lindgaard S. и соавт., 2016]. ОВ больных, у которых после алло-ТГСК развились критические состояния, по данным различных авторов [Mayer S. и соавт., 2017; Nakamura M. и соавт., 2018], в течение 1 года составила от 13 % до 33 %.

### **Цель исследования**

Изучить влияние интенсивной терапии жизнеугрожающих осложнений, возникших при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, на краткосрочный и отдаленный прогноз у реципиентов.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту и сроки перевода в отделение реанимации вследствие развития жизнеугрожающих осложнений, возникших у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на разных сроках трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

2. Оценить факторы риска развития жизнеугрожающих осложнений, потребовавших перевода реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в отделение реанимации.

3. Оценить структуру критических синдромов, в связи с которыми потребовался перевод в отделение реанимации при выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

4. Оценить частоту развития трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии и значимость определения мембраноатакующего комплекса комплемента для ее диагностики.

5. Оценить краткосрочные результаты лечения жизнеугрожающих осложнений у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, которым потребовался перевод в отделение реанимации, и оценить у них факторы неблагоприятного исхода.

6. Оценить отдаленный прогноз у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, перенесших лечение жизнеугрожающих осложнений в отделении реанимации.

#### **Научная новизна исследования**

1. Впервые исследованы факторы риска развития жизнеугрожающих осложнений у реципиентов алло-ГСК, потребовавших госпитализации в ОРИТ.

2. Впервые оценено влияние жизнеугрожающих осложнений у реципиентов алло-ГСК, потребовавших госпитализации в ОРИТ на краткосрочный и отдаленный прогноз.

3. Впервые изучены особенности диагностики трансплант-ассоциированной ТМА (ТА-ТМА) и значение определения плазменной концентрации sC5b-9 для диагностики ТА-ТМА.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость данной работы заключается в том, что полученные результаты диссертационного исследования дополняют представления о роли и необходимости интенсивной терапии в лечении реципиентов алло-ГСК. Установлены структура критических синдромов и потребность в их лечении у реципиентов алло-ГСК, выявлены факторы риска их развития и неблагоприятного прогноза.

Практическая значимость данной работы заключается в том, что полученные данные об эффективности проведения интенсивной терапии реципиентов алло-ГСК могут быть использованы медицинскими учреждениями, которые занимаются выполнением алло-ТГСК, при планировании и проектировании новых

трансплантационных центров в России, прогнозировании мощности отделений реанимации в трансплантационных центрах. Полученные данные о частоте и особенностях развития ТА-ТМА могут быть использованы для создания алгоритма скрининга и диагностики ТА-ТМА.

### **Методология и методы исследования**

В основу методологии и теоретической части исследования легли данные, представленные в работах отечественных и зарубежных авторов, ведущих экспертов в области интенсивной терапии больных, перенесших алло-ТГСК. Особое внимание уделялось исследованиям, в которых изучали краткосрочные исходы и долгосрочную выживаемость больных, у которых после алло-ТГСК развились жизнеугрожающие состояния. Перед началом исследования было проведено планирование работы и создана электронная база данных с информацией о включенных больных. При проведении исследования и изложении материала применялись общенаучные методы. Объективность полученных результатов и выводов обеспечена за счет анализа обширного статистического материала.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток жизнеугрожающие состояния, потребовавшие перевода в отделение реанимации, возникли у 26,8 % больных. Независимыми факторами риска их развития явились: выполнение трансплантации больным острыми лейкозами вне полной ремиссии, развитие острой реакции «трансплантат против хозяина», несостоятельность трансплантата. Большинство жизнеугрожающих состояний возникли вследствие инфекционных осложнений.

2. Независимыми факторами неблагоприятного исхода в отделении реанимации были жизнеугрожающие осложнения, возникшие после приживления трансплантата, потребность в применении терапии вазопрессорами и искусственной вентиляции легких. Отдаленный прогноз хуже у реципиентов, которым потребовался перевод в отделение реанимации.

3. В структуре трансплантационного центра, в котором выполняются трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, необходимо наличие отделения реанимации, оказывающего помощь реципиентам аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Полученные в результате исследования выводы, их обоснованность и достоверность подтверждена изучением научной литературы, использованием соответствующей методологии, а также умением анализировать и представлять полученные данные, собранные в процессе работы над диссертационным исследованием.

Полученные результаты представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на конгрессах, съездах и конференциях: XIV и XV симпозиумах памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток» (г. Санкт-Петербург, 2020 г. и 2021 г.), V и VI Конгрессах гематологов России (г. Москва, 2020 г. и 2022 г.), 34-м Конгрессе Европейского общества интенсивной и критической медицины (г. Копенгаген, 2021 г.), научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению несостоятельности/отторжения трансплантата и других осложнений при трансплантации аллогенных органов и гемопоэтических стволовых клеток» (г. Москва, 2023 г.).

Апробация работы состоялась 5 декабря 2022 года (протокол № 12) на заседании проблемной комиссии «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 10 тезисов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 260 работ (25 отечественных источников литературы и 235 зарубежных). Текст диссертации иллюстрирован 42 рисунками и 24 таблицами.

### **Материалы и методы**

Ретроспективное и проспективное одноцентровые исследования были проведены в ФГБУ «Национальный медицинский центр гематологии» Минздрава

России. В исследования были включены все пациенты в возрасте старше 18 лет и младше 65 лет, которым в период с 01.01.2012 г. по 01.01.2022 г. была выполнена алло-ТГСК. Всего 650 больных после алло-ТГСК были включены в ретроспективное и проспективное исследования, посвященные анализу результатов интенсивной терапии, 93 из них дополнительно включены в проспективное исследование, посвященное скринингу ТА-ТМА.

Исследование, посвященное изучению результатов интенсивной терапии у реципиентов алло-ГСК, носило ретроспективный характер (Рисунок 1). Все больные были разделены на две группы: I группа – больные, у которых в перитрансплантационном периоде развились жизнеугрожающие осложнения, и они были госпитализированы в ОРИТ; II группа – больные, которым при проведении алло-ТГСК госпитализация в ОРИТ не потребовалась. Пациенты, пребывавшие в ОРИТ, для дальнейшего анализа были разделены на подгруппы для сравнения результатов интенсивной терапии в зависимости от особенностей выполнения алло-ТГСК и особенностей течения жизнеугрожающих осложнений.



Рисунок 1 – Дизайн исследования, посвященного изучению результатов интенсивной терапии.

Причины и сроки госпитализации в ОРИТ, результаты лечения в ОРИТ анализировали для каждого реципиента алло-ГСК и для каждой повторной госпитализации в ОРИТ. Отдаленные результаты лечения (ОБ) анализировали для каждого реципиента алло-ГСК, госпитализированного в ОРИТ. При госпитализации в



ОРИТ больной мог иметь несколько критических синдромов, однако причиной госпитализации считали те доминирующие состояния, которые послужили непосредственным поводом для наблюдения и лечения в условиях ОРИТ. Решение о госпитализации в ОРИТ принималось реаниматологом и гематологом совместно.

Исследование, посвященное ТА-ТМА у реципиентов алло-ГСК, носило проспективный характер. В исследование включены все больные, которым в период с 01.07.2020 г. по 01.07.2021 г. была выполнена алло-ТГСК. Скрининг ТА-ТМА заключался в обследовании реципиентов алло-ГСК в контрольные сроки: -7 день до алло-ТГСК, 0 день алло-ТГСК, +7 день алло-ТГСК, +14 день, +28 день, + 2 месяца, +3 месяца, +6 месяцев, +9 месяцев после алло-ТГСК. Обследование включало в себя: определение концентраций гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов в общем анализе крови, визуальный подсчет тромбоцитов и шистоцитов в мазке периферической крови, определение сывороточной активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сывороточной концентрации креатинина, плазменной концентрации свободного гемоглобина, иммунохимическое исследование сывороточной концентрации гаптоглобина, определение концентрации растворимого мембраноатакующего комплекса терминального фрагмента системы комплемента sC5b-9. При выявлении признаков гемолиза проводили прямую пробу Кумбса. При подтверждении ТМА исследовали активность ADAMTS13. Анализировали частоту развития гемолиза после алло-ТГСК, частоту подозрений на развитие ТА-ТМА после алло-ТГСК, частоту развития клинически значимой ТА-ТМА, сроки развития, особенности клинических проявлений, длительность ТА-ТМА, результаты лечения ТА-ТМА.

*Статистический анализ* данных проводили с использованием статистического пакета R. Для описания данных были использованы методы описательной статистики. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (МКИ). Для анализа таблиц сопряженности был использован критерий  $\chi^2$  и точный тест Фишера. Для оценки ОВ был использован метод Каплана–Мейера. Для сравнения кривых применяли лог-ранк тест. Оценку кумулятивной частоты госпитализации в ОРИТ проводили с использованием методов конкурирующих рисков. Анализ прогностических факторов проводили с использованием модели Кокса. Порог статистической значимости  $p$  во всех тестах был принят равным 0,05.

## Результаты интенсивной терапии и прогноз у реципиентов алло-ТГСК

### Общая характеристика больных

С 01.01.2012 г. по 01.01.2022 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было проведено 744 алло-ТГСК у 652 больных (344 женщин, 308 мужчин), медиана возраста которых была 36 (МКИ 27–45) лет. Госпитализация в ОРИТ потребовалась 175 (26,8 %) реципиентам алло-ТГСК (82 женщины, 93 мужчины), их медиана возраста составила 37 лет. При этом один реципиент алло-ТГСК, страдавший острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), возраст которого был 62 года, был госпитализирован и умер в ОРИТ при проведении кондиционирования, до трансфузии алло-ТГСК, потому в дальнейших расчетах его данные не учитывались. Госпитализация в ОРИТ была ассоциирована с типом донора ( $p < 0,001$ ), режимами профилактики РТПХ ( $p < 0,001$ ), видом кондиционирования ( $p = 0,01$ ), развитием острой РТПХ (оРТПХ) ( $p < 0,001$ ), нарушением функции трансплантата ( $p < 0,001$ ). Наиболее частым показанием для алло-ТГСК среди госпитализированных в ОРИТ больных были ОМЛ – 50 % ( $n = 88/174$ ), острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) – 24 % ( $n = 41/174$ ), миелодиспластический синдром – 9 % ( $n = 16/174$ ), неходжкинские лимфомы – 6 % ( $n = 11/174$ ). Всего было 226 госпитализаций в ОРИТ 175 реципиентов алло-ТГСК (один больной умер до алло-ТГСК). Повторные госпитализации в ОРИТ составили 22,5 % ( $n = 51/226$ ). Наибольшее количество госпитализаций в ОРИТ было в первый год после выполнения первой алло-ТГСК – 83 %. Медиана времени от выполнения первой алло-ТГСК до первой госпитализации в ОРИТ ( $n = 174$ ) составила 100 (МКИ 28 – 192) дней. В период кондиционирования было 7 госпитализаций в ОРИТ, в день выполнения ТГСК – 4 госпитализации. Во время пребывания в ОРИТ алло-ТГСК была выполнена 11 больным, находившимся в критических состояниях. В первые 30 дней после алло-ТГСК было 40 госпитализаций в ОРИТ, с +30 по +100 день – 50, после +100 дня – 125 госпитализаций.

Общая вероятность госпитализации в ОРИТ реципиентов алло-ТГСК в течение всего времени наблюдения после первой алло-ТГСК составила 30,8 %. Для трансплантаций от неродственных частично совместимых доноров частота госпитализаций в ОРИТ была максимальной и составила 39,3 % (Рисунок 2, А).

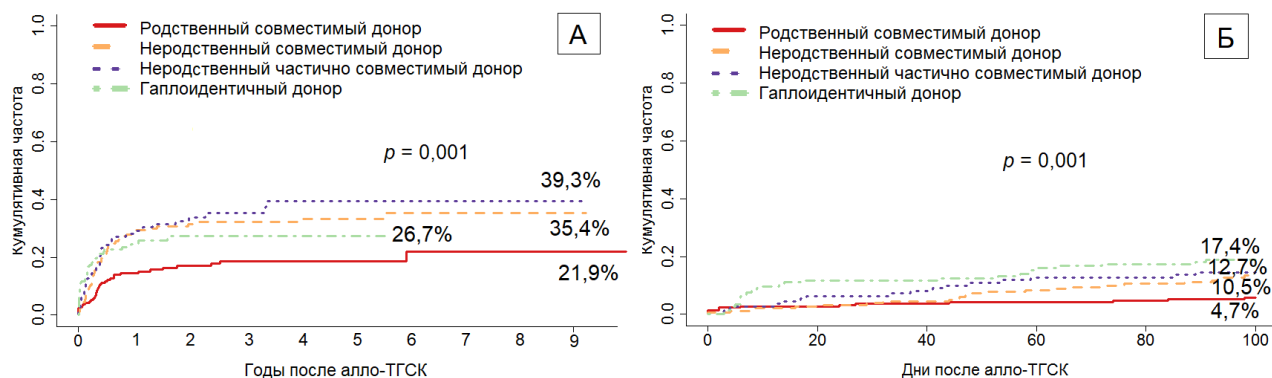


Рисунок 2 – Частота госпитализаций в ОРИТ в зависимости от типа донора: А – за весь период наблюдения; Б – в течение первых 100 дней после алло-ТГСК

При анализе госпитализаций в ОРИТ в течение первых 100 дней после первой алло-ТГСК выявлено, что кумулятивная частота госпитализаций в реанимацию больных после алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров была наибольшей в раннем посттрансплантационном периоде (Рисунок 2, Б).

Частота госпитализаций была связана не столько с различиями по системе HLA, сколько с режимами профилактики РТПХ. Поступления в ОРИТ реципиентов алло-ТГСК в раннем посттрансплантационном периоде были, в основном, у перенесших  $\alpha\beta$ TCR-деплецию (TCR, T-cellular receptor – T-клеточный рецептор) при алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров (Рисунок 3).

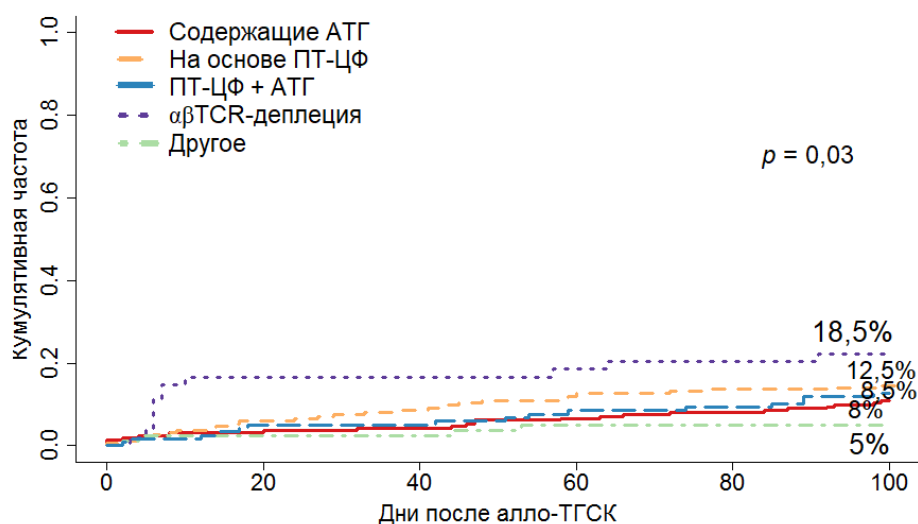


Рисунок 3 – Частота госпитализаций в ОРИТ в течение первых 100 дней после алло-ТГСК в зависимости от режима профилактики РТПХ

### **Факторы риска возникновения жизнеугрожающих осложнений**

При многофакторном анализе значимыми независимыми факторами риска перевода больных в ОРИТ были: выполнение алло-ТГСК у больных ОМЛ/ОЛЛ, у которых не была достигнута полная ремиссия (ПР), по сравнению с больными у которых алло-ТГСК была выполнена в состоянии ПР (отношение рисков (ОР) = 2,10, 95 %-й доверительный интервал (ДИ) [1,28–3,44],  $p = 0,003$ ); выполнение алло-ТГСК без предшествующего кондиционирования (из-за аплазии кроветворения после противорецидивного лечения) по сравнению с режимом кондиционирования пониженной интенсивности (Reduced intensity conditioning – RIC) (ОР = 30,63, 95 %-й ДИ [8,787–107,04],  $p < 0,001$ ), развитие оРТПХ по сравнению с теми, у кого не было оРТПХ (ОР = 2,04, 95 %-й ДИ [1,459–2,85],  $p < 0,001$ ), несостоятельность (ОР = 2,51, 95 %-й ДИ [1,58–3,97],  $p < 0,001$ ) и гипофункция трансплантата (ОР = 2,85, 95 %-й ДИ [1,6–5,05],  $p < 0,001$ ) по сравнению с отсутствием таких нарушений. Выполнение алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров в 2 раза увеличивало риск по сравнению с родственными совместимыми донорами, однако статистически незначимо (ОР = 1,74, 95 %-й ДИ [0,947–3,19],  $p = 0,075$ ). Использование режимов профилактики РТПХ без антитимоцитарного глобулина и циклофосфамида в посттрансплантационном периоде (ПТ-ЦФ) и без  $\alpha\beta$ TСR-деплеции уменьшало риск госпитализации в ОРИТ (ОР = 0,35, 95 %-й ДИ [0,159–0,78],  $p = 0,01$ ).

### **Причины госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии**

Главными причинами перевода в ОРИТ были: сепсис/септический шок (СШ) (27,9 %), ОДН (23,9 %), неврологические нарушения (17,7 %), которые возникали чаще, чем остальные причины ( $p = 0,045$ ). Наиболее частой причиной развития опасных для жизни осложнений была инфекция. Структура причин госпитализации в ОРИТ менялась в зависимости от сроков трансплантационного периода (Таблица 1). В ранних фазах основной причиной перевода в ОРИТ был сепсис и СШ. В поздней фазе после приживления увеличилась доля ОДН, причем поражения легких в этой фазе возникали не только вследствие инфекции, но и РТПХ с поражением легких (7 из 36 случаев). В фазах после приживления больные поступали в ОРИТ из-за желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) вследствие РТПХ с поражением кишечника. Среди прочих осложнений были ВОБ, синдром «приживления трансплантата», ТА-ТМА и другие (рисунок 4).

Таблица 1 – Госпитализации в ОРИТ реципиентов алло-ГСК ( $n = 226$ ) в зависимости от причин и периодов алло-ТГСК

Причина перевода	Периоды алло-ТГСК, дни				Всего, <i>n</i>
	Конд.	0–+30	+30–+100	>+100	
Сепсис/СШ, <i>n</i> (%)	3 (5)	17 (27)	15 (24)	28 (44)	63
Гипоксемическая ОДН, <i>n</i> (%)	2 (4)*	10 (19)	13 (25)	29 (54)	54
Гиперкапническая ОДН, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (100)	7
<b>Неврологические нарушения</b>					
Инфекция ЦНС, <i>n</i> (%)	0 (0)	2 (11)	0 (0)	15 (88)	17
Геморрагический инсульт, <i>n</i> (%)	0 (0)	2 (29)	3 (42)	2 (29)	7
Ишемический инсульт, <i>n</i> (%)	1 (33)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	3
Нейротоксичность, <i>n</i> (%)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	1 (33)	3
Прочее, <i>n</i> (%)	1 (10)	1 (10)	3(30)	5(50)	10
<b>Кардиологические нарушения</b>					
Аритмии, <i>n</i> (%)	0 (0)	7(58)	1 (8)	4 (34)	12
Инфаркт, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1
Гидроперикард, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	2 (67)	3
Остановка сердца, <i>n</i> (%)	0 (0)	2 (20)	2 (20)	6 (60)	10
ЖКК, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	2 (15)	11 (85)	13
Острая печеночная недостаточность, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (10)	4 (40)	5 (50)	10
Острое повреждение почек, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	2 (40)	3 (60)	5
ТМА, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	2 (67)	3
Гиповолемия, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)	4
Надпочечниковая недостаточность, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1
Всего, <i>n</i> (%)	7 (3)*	44 (20)	50 (22)	125 (55)	226*

Примечания. Конд. – кондиционирование, СШ – септический шок, ОДН – острая дыхательная недостаточность, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», остановка сердца, ЦНС – центральная нервная система, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ТМА – тромботическая микроангиопатия. \*один больной умер в ОРИТ до выполнения алло-ТГСК

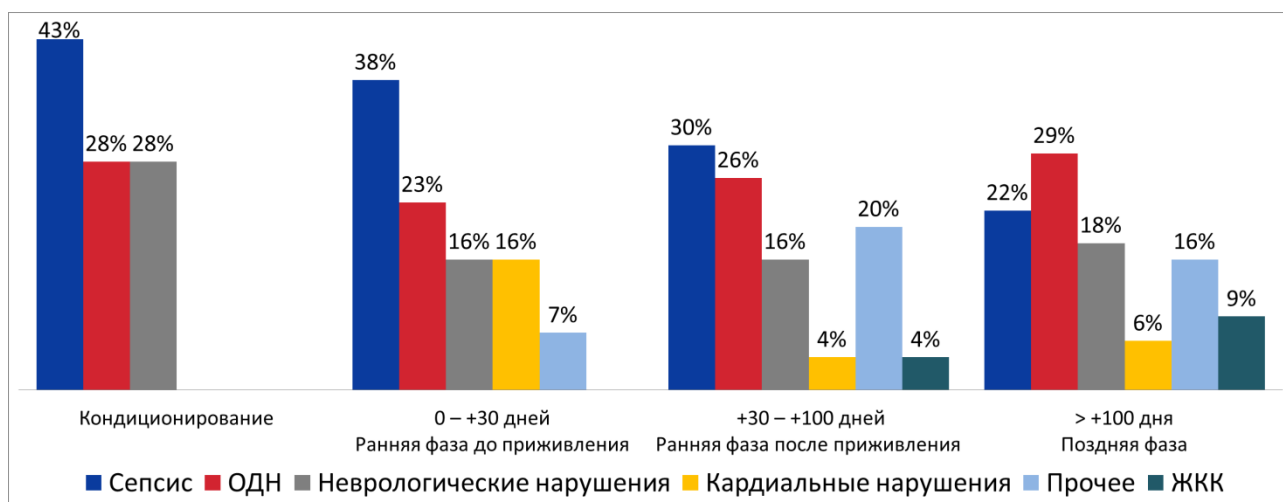


Рисунок 4 – Критические синдромы, возникающие при проведении алло-ТГСК в зависимости от ее этапов

### Методы жизнеобеспечения при проведении интенсивной терапии

В респираторной поддержке в виде неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) или ИВЛ во время первой госпитализации в ОРИТ нуждались 131 (75,3 %) из 174 реципиентов алло-ГСК. В течение пребывания в ОРИТ НИВЛ проводили 34 (19,5 %) из 174 больных: у 9 больных удалось избежать интубации трахеи, и им проводили только НИВЛ, у 8 (88,9 %) из них она завершена успешно; у 25 больных, у которых НИВЛ была неэффективна, начали ИВЛ, только 6 (24 %) из этих 25 больных были выписаны из ОРИТ. Всего ИВЛ в ОРИТ проводили 97 (55,7 %) из 174 больных, у 19 из 97 (19,6 %) ИВЛ была успешно завершена. Всего респираторная поддержка (НИВЛ и ИВЛ) в ОРИТ была завершена успешно у 27 больных (20,6 %) из 131 ее получавших. У 2 реципиентов алло-ГСК в связи с рефрактерной гипоксемией на фоне тотального легочного поражения в раннем посттрансплантационном периоде проводили экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), 1 из них был отлучен от ЭКМО, однако умер впоследствии от кардиальных осложнений.

Терапию вазопрессорами с первых суток наблюдения в ОРИТ получили 58 (33,3 %) из 174 больных, показаниями к ее проведению были СШ, острая сердечная недостаточность, остановка сердца, ЖКК. У 26 (44,8 %) из них она была завершена успешно. Всего за время пребывания в ОРИТ вазопрессоры получали 103 больных (59,2 %), только 29 (28,1 %) из них были выписаны из ОРИТ, что хуже, чем при возникновении потребности в терапии вазопрессорами с первых суток наблюдения в

ОРИТ ( $p = 0,045$ ), и хуже, чем без потребности в вазопрессорах (выписаны 66 (92,9 %) из 71 больного) ( $p < 0,001$ ).

Заместительную почечную терапию (ЗПТ) в виде гемодиализа и/или гемодильтрации проводили по почечным (олигурия, анурия, азотемия, гиперкалиемия) и внепочечным (сепсис, метаболические и/или водно-электролитные нарушения, волемиическая перегрузка и др.) показаниям у 62 (59,6 %) из 174 больных. Чаще ее начинали не в день перевода, а во время последующего лечения в ОРИТ. Выжили 12 из 62 больных (19,4 %), которым проводили ЗПТ, а среди тех, кому ЗПТ не проводили, выжили 83 (74,1 %) из 112 больных ( $p < 0,001$ ).

### Ранняя летальность реципиентов алло-ГСК, переведенных в ОРИТ

Больные наблюдались в ОРИТ от 1 до 159 сут. (медиана – 7 сут., МКИ: 3–19 сут.). От момента первой госпитализации в ОРИТ 30-дневная летальность составила 43,6 %, 100-дневная летальность – 62,3 % (рисунок 5). Среди реципиентов алло-ГСК, переведенных в ОРИТ по причине сепсиса, ОДН, неврологических нарушений, были выписаны 68 %, 48 %, 58 %, соответственно. Из 7 больных с РТПХ с поражением легких из ОРИТ был выписан только 1 больной. Среди 13 госпитализаций в ОРИТ по причине ЖКК вследствие РТПХ с поражением кишечника, выписка из ОРИТ состоялась в 5 случаях. Все случаи ТА-ТМА ( $n = 3$ ), при которых потребовался перевод в ОРИТ, являлись отражением общего неблагоприятия больных и закончились летальным исходом. Всего за все время нахождения в ОРИТ ТА-ТМА была выявлена у 16 (9,2 %) больных из 174 больных, включенных в ретроспективное исследование.

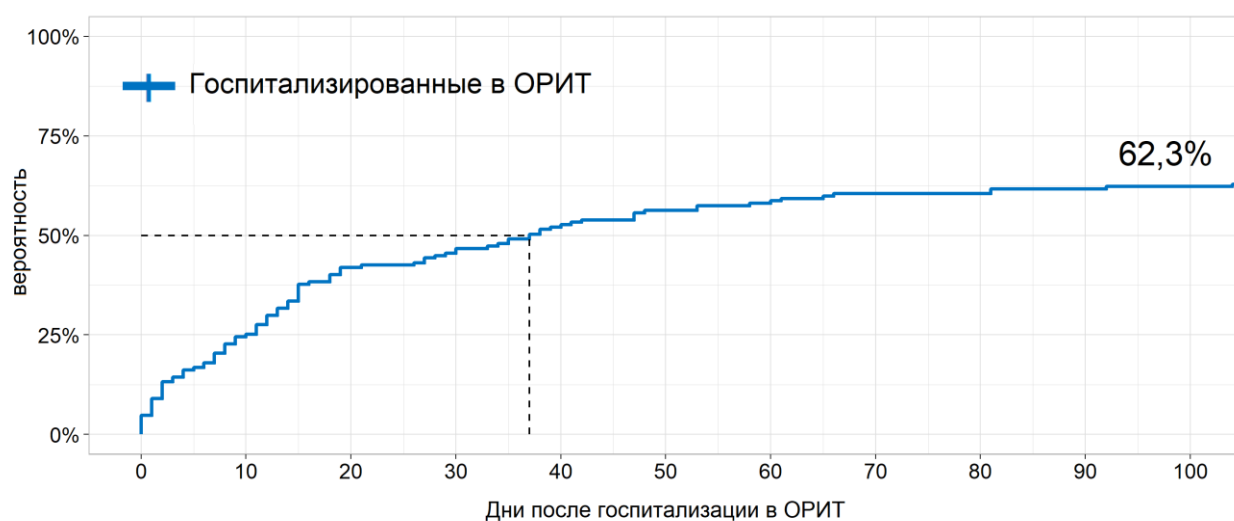


Рисунок 5 – 100-дневная летальность реципиентов алло-ГСК в ОРИТ

По мере лечения в ОРИТ структура критических синдромов менялась, регрессировали одни осложнения, возникали другие. В итоге причиной смерти больных в ОРИТ в 71 % случаев был СШ. Другими причинами смерти были острое нарушение мозгового кровообращения ( $n = 9$ ), включая инфекционное поражение головного мозга, ЖКК вследствие РТПХ с поражением кишечника ( $n = 8$ ), прогрессия ОДН ( $n = 7$ ), кардиогенный шок ( $n = 3$ ), прогрессия заболевания ( $n = 2$ ).

Прогноз в ОРИТ зависел от сроков возникновения критических состояний и от потребности в применении методов жизнеобеспечения. Развитие критических состояний после +30 дня (ОР = 3,06, 95 %-й ДИ [1,38–6,8],  $p = 0,006$ ) и после +100 дня (ОР = 3,27, 95 %-й ДИ [1,53–7,01],  $p = 0,002$ ) в 3 раза увеличивало риск летального исхода в ОРИТ при многофакторном анализе. Отсутствие потребности в проведении ИВЛ (ОР = 0,54, 95 %-й ДИ [0,29–1,00],  $p = 0,048$ ) и вазопрессорной терапии (ОР = 0,35, 95 % ДИ [0,2–0,62],  $p < 0,001$ ) уменьшало летальность в ОРИТ. Выполнение алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров в 1,9 раз увеличивало риск смерти в ОРИТ по сравнению с родственными совместимыми донорами, однако статистически незначимо (ОР = 1,89, 95 %-й ДИ [0,97–3,70],  $p = 0,062$ ). Демографические характеристики и причины перевода в ОРИТ не влияли на летальность.

### Отдаленный прогноз у реципиентов алло-ГСК, переведенных в ОРИТ

ОВ всех реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ ( $n = 174$ ), от момента первой госпитализации в ОРИТ составила 15,0 % при сроке наблюдения 8 лет (Рисунок 6, А). Восьмилетняя ОВ успешно пролеченных и выписанных из ОРИТ больных ( $n = 65$ ) составила 46,7 % (Рисунок 6, Б).

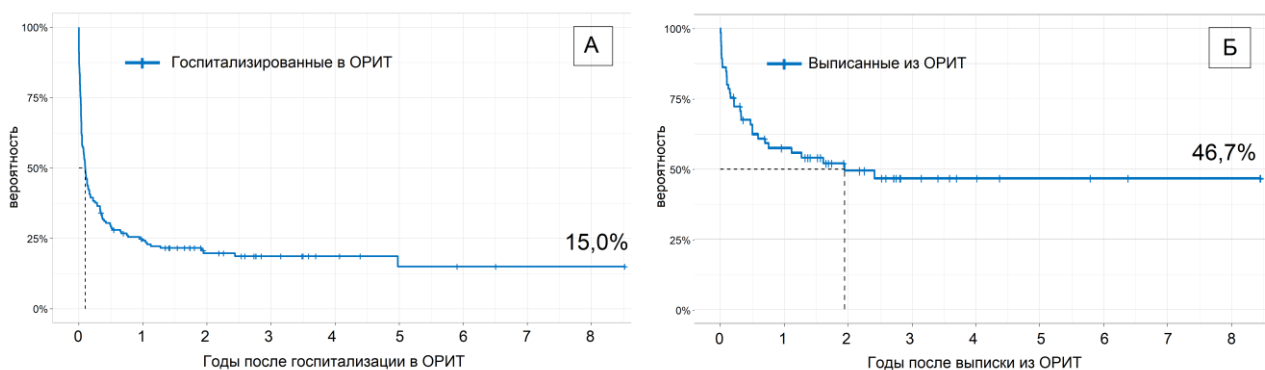


Рисунок 6 – А. ОВ реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ. Б. ОВ реципиентов алло-ГСК, выписанных из ОРИТ



Для анализа влияния перенесенных критических состояний, для лечения которых потребовался перевод в ОРИТ, на отдаленные результаты лечения реципиентов алло-ГСК и сравнения их с группой больных, которых не госпитализировали в ОРИТ, использовали лэндмарк анализ, где за время лэндмарка принимали медиану госпитализации в ОРИТ (+100 день). Обе группы реципиентов алло-ГСК были сбалансированы по диагнозу, гематологическому статусу, источнику стволовых клеток, режиму кондиционирования. Двухлетняя ОВ больных ОМЛ/ОЛЛ в ПР, которым была выполнена трансплантация алло-ГСК крови (алло-ГСКК) после R1С, госпитализированных в ОРИТ, была хуже, чем не госпитализированных в ОРИТ больных (19,7 % против 75,1 %,  $p < 0,0001$ ) (Рисунок 7).

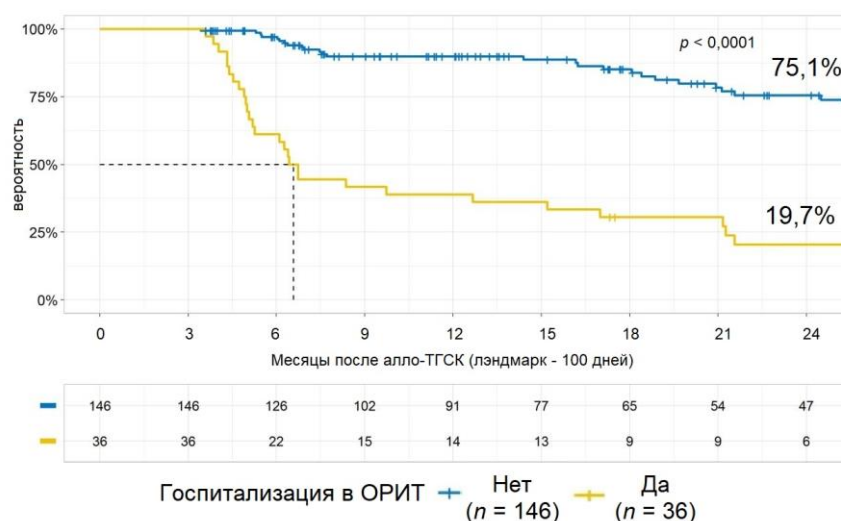


Рисунок 7 – Лэндмарк анализ 2-летней ОВ больных ОМЛ/ОЛЛ в ПР, которым выполнена трансплантация алло-ГСКК после R1С, госпитализированных в ОРИТ и не госпитализированных в ОРИТ

Отдаленные результаты лечения выписанных из ОРИТ больных были проанализированы отдельно. Двухлетняя ОВ выписанных из ОРИТ больных ОМЛ/ОЛЛ в ПР, которым была выполнена трансплантация алло-ГСКК после R1С ( $n = 15$ ) оказалась сравнима с таковой больных, которым госпитализация в ОРИТ не потребовалась ( $p = 0,26$ ) (Рисунок 8).

Медиана ОВ выписанных из ОРИТ больных ОМЛ/ОЛЛ в ПР, которым была выполнена трансплантация алло-ГСКК после R1С ( $n = 15$ ), составила 65,1 мес. Не было выявлено различий в продолжительности жизни госпитализированных в ОРИТ и затем выписанных из ОРИТ больных ОМЛ/ОЛЛ, которым была выполнена

трансплантация алло-ГСКК вне ПР ( $n = 6$ ; медиана ОВ 4,25 мес.), и больных ОМЛ/ОЛЛ вне ПР, которым госпитализация в ОРИТ не требовалась ( $n = 17$ ; медиана ОВ 5,2 мес.) ( $p = 0,483$ ).

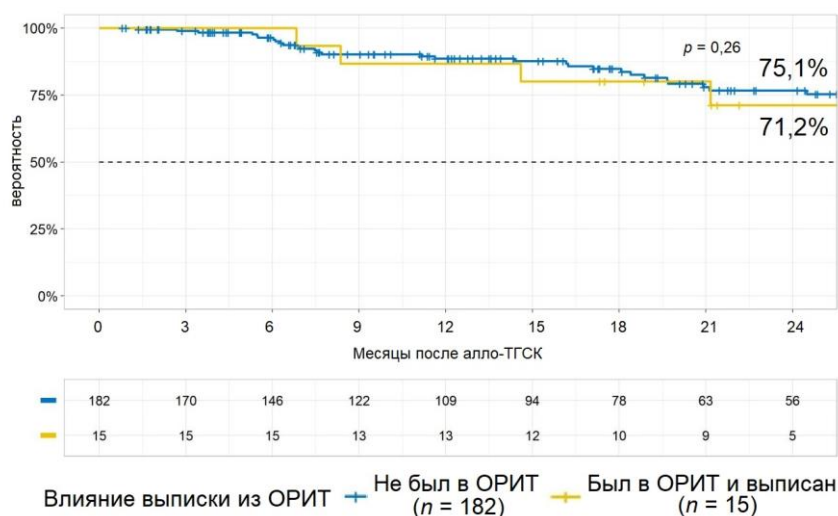


Рисунок 8 – Лэндмарк анализ 2-летней ОВ больных ОМЛ/ОЛЛ в ПР, которым выполнена трансплантация алло-ГСКК после RIC, выписанных из ОРИТ и не госпитализированных в ОРИТ

При анализе ОВ в зависимости от развития критических синдромов, которые послужили причиной перевода в ОРИТ, выявлено, что сепсис и СШ, прогностически были наиболее благоприятными – отдаленная ОВ составила 28 % (Рисунок 9).

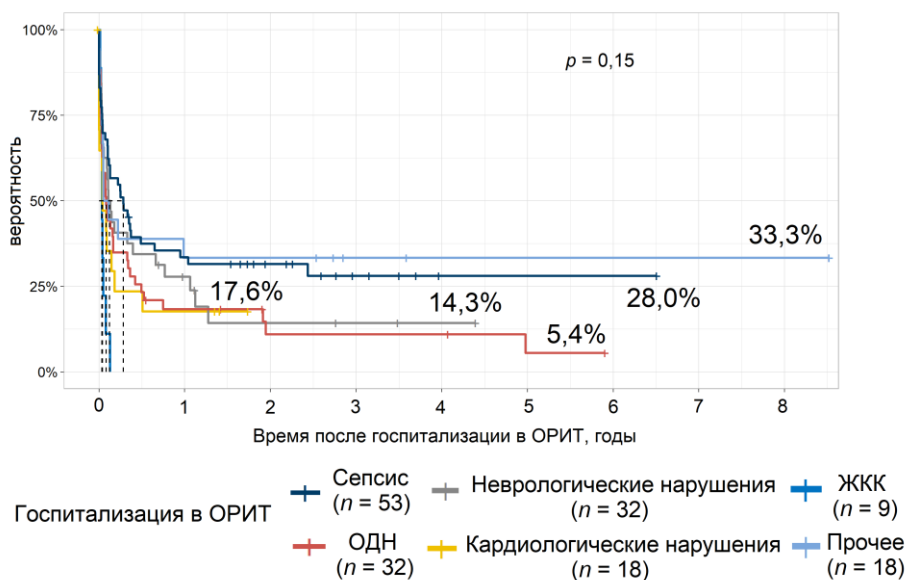


Рисунок 9 – ОВ реципиентов алло-ГСК в зависимости от критических синдромов

Причем прогноз при лечении инфекционных осложнений в ОРИТ в случае их развития до +30 дня был значимо лучше (ОВ 43,8 %), чем при их развитии после +30 дня и после +100 дня (ОВ менее 22,2 %) ( $p = 0,046$ ) (Рисунок 10).

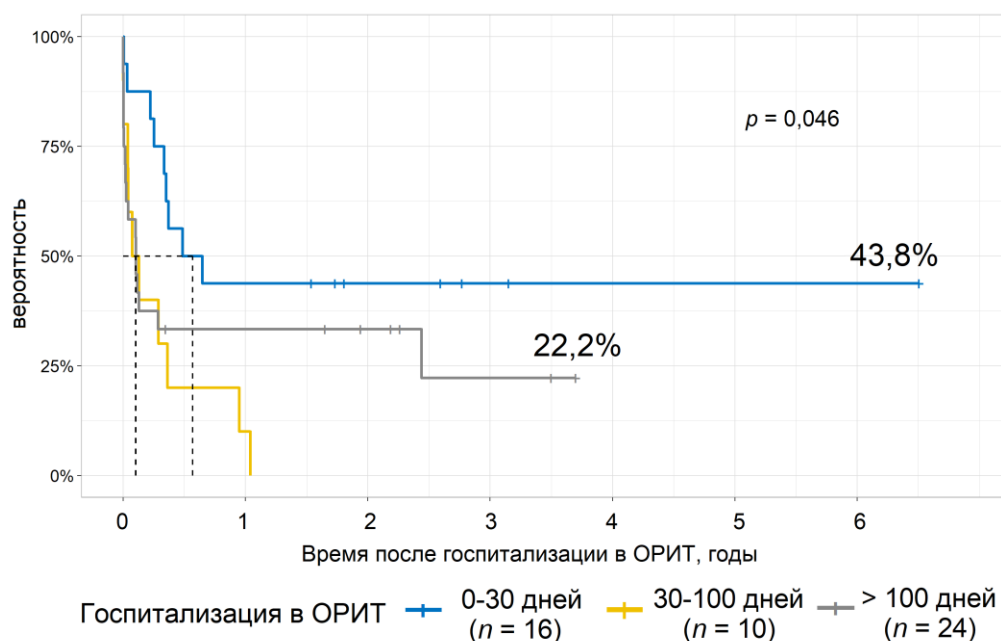


Рисунок 10 – ОВ реципиентов алло-ГСК с сепсисом/СШ в зависимости от сроков развития сепсиса и СШ

### Скрининг трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии

Скрининг ТА-ТМА провели у 93 больных (46 мужчин, 47 женщин), которым с 01.07.2020 г. по 01.07.2021 г. была выполнена алло-ТГСК. Медиана возраста реципиентов алло-ГСК составила 38 (МКИ 29–46) лет. Наиболее частым показанием для выполнения алло-ТГСК были ОЛЛ/ОМЛ в состоянии ПР (61 %). В большинстве случаев использовали RIC (88,2 %) и алло-ГСК, полученные от гаплоидентичных доноров (53,8 %). Профилактику РТПХ с ПТ-ЦФ получили 78,5 % реципиентов алло-ГСК, иммуносупрессию циклоспорином А – свыше 80 % больных. оРТПХ, хроническую РТПХ, гипофункцию/несостоятельность трансплантата выявляли с одинаковой частотой (23,7 %). Повторная алло-ТГСК была выполнена у 5,4 % больных. В ОРИТ были переведены 23,7 % больных.

У больных после алло-ТГСК на разных сроках (от +7 дня до +6 мес.) подозрение на гемолиз возникало с частотой 4,3–26,9 % (Рисунок 11), субнормальный шистоцитоз (> 0,2% и < 1%) — с частотой 2,1–27,3 %. Шистоцитоз > 2% регистрировали в единичных случаях. У 2,5–19 % больных гемолиз сочетался с микроангиопатией, в то время как шистоцитоз не всегда сопровождался гемолизом и/или органной дисфункцией, и часто оставался лабораторным феноменом. Диагноз клинически значимой ТА-ТМА был установлен 4 (4,3 %) из 93 больных.

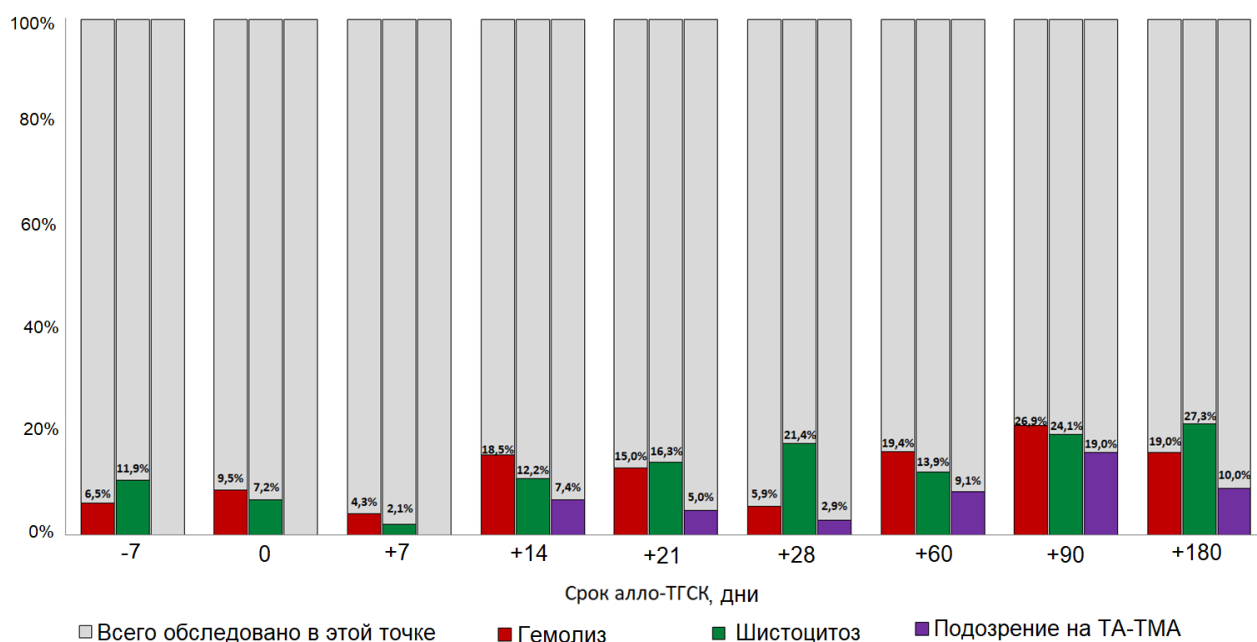


Рисунок 11 – Частота гемолиза, шистозитоза, подозрений на ТА-ТМА после алло-ТГКС

### Исследование плазменной концентрации sC5b-9

Концентрация sC5b-9 была исследована у 25 из 93 больных на разных сроках после алло-ТГСК. Концентрации sC5b-9 не различались между больными с ТА-ТМА и без ТА-ТМА ( $p = 0,82$ ). Не выявлено связи между изменением концентрации sC5b-9 с предположительно провоцирующими факторами, различий между концентрацией sC5b-9 до и после кондиционирования ( $p = 0,62$ ), до кондиционирования и при развитии таких осложнений, как инфекция, РТПХ на +30 день ( $p = 0,7$ ), до кондиционирования и при установке диагноза ТА-ТМА ( $p = 0,86$ ) (Рисунок 12). Таким образом, увеличение концентрации sC5b-9 не явилось диагностическим маркером ТА-ТМА.

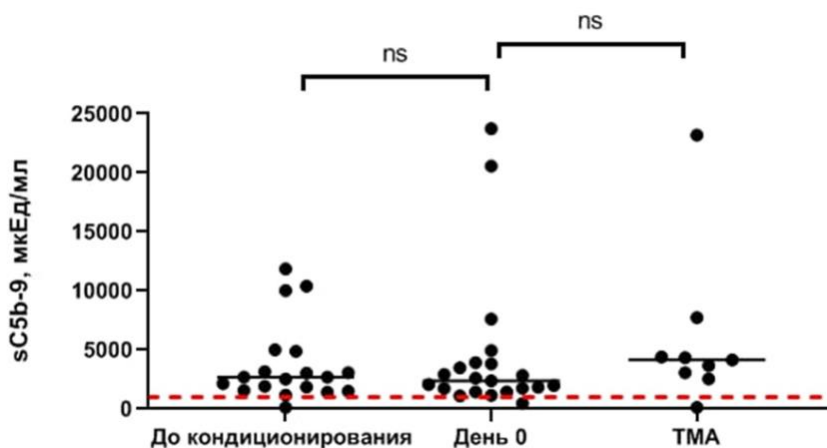


Рисунок 12 – Концентрация sC5b-9 у реципиентов алло-ГСК до и после кондиционирования и на момент развития ТА-ТМА или подозрения на ТА-ТМА

### Заключение

Установлено, что в интенсивной терапии на разных этапах перитрансплантационного периода нуждались 26,8 % реципиентов алло-ГСК. Наиболее частой причиной госпитализации в ОРИТ были сепсис/СШ 27,9 %, ОДН 23,9 %, неврологические нарушения 17,7 %. При поступлении в ОРИТ у большинства больных выявляли одновременно несколько критических синдромов. Факторами риска развития критических состояний и перевода в ОРИТ реципиентов алло-ГСК явились выполнение алло-ТГСК вне ПР острых лейкозов, развитие ОРТПХ, несостоятельности трансплантата. Медиана срока перевода в ОРИТ составила +100 дней. Критические состояния и особенности их развития определялись этапами алло-ТГСК. Основной причиной развития критических состояний были инфекционные осложнения. В проспективном исследовании определена инцидентность ТА-ТМА. Установлено, что ТА-ТМА явилась признаком общего неблагополучия состояния реципиента алло-ГСК, частота развития этого осложнения составила 4,3 %. Среди больных в ОРИТ, включенных в ретроспективное исследование, частота ТА-ТМА была выше (9,2 %). Исследование плазменной концентрации sC5b-9 не позволило выявлять ТА-ТМА у реципиентов алло-ГСК.

Определена потребность в разных методах жизнеобеспечения. В респираторной поддержке нуждались 75,2 % больных, в вазопрессорной терапии – 59,2 %, в заместительной почечной терапии – 59,6 %. От момента первой госпитализации в ОРИТ 100-дневная летальность составила 62,3 %. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза в ОРИТ были: ИВЛ, терапия вазопрессорами, поступление в ОРИТ после +30 дня. Выявлено, что развитие сепсиса в ранней фазе до приживания явилось прогностически более благоприятным событием, чем в ранней фазе после приживания и поздней фазе, особенно в сравнении с ОДН и ЖКК, возникшими в результате РТПХ. При анализе отдаленных результатов лечения ОВ составила 15,0 %. При сбалансированном анализе 2-летняя ОВ больных ОЛЛ/ОМЛ в ПР, которым выполнена трансплантация алло-ГСКК после RIC, госпитализированных в ОРИТ, составила 19,7 %, а больных, не госпитализированных в ОРИТ, – 75,1 % ( $p < 0,0001$ ). Но в случае выписки таких больных из ОРИТ их отдаленная ОВ была сравнима с ОВ не госпитализированных в ОРИТ больных ( $p = 0,26$ ).

Таким образом, при алло-ТГСК критические состояния возникали у 26,8 % больных, особенности их развития и течения определялись этапами алло-ТГСК. Это диктует необходимость наличия специализированного ОРИТ в структуре трансплантационного центра. На результаты лечения критических состояний в ОРИТ влияли тяжесть органных дисфункций и сроки посттрансплантационного периода. Реципиенты алло-ГСК, у которых инфекционные осложнения развились в ранний период до приживления, имели благоприятный прогноз. Отдаленный прогноз у госпитализированных в ОРИТ больных был хуже, чем у реципиентов алло-ГСК, которым госпитализация в ОРИТ не потребовалась. ОВ успешно пролеченных и выписанных из реанимации больных достигала 46,7 %.

### **Выводы**

1. При проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток жизнеугрожающие осложнения, потребовавшие госпитализации в отделение реанимации, возникли у 26,8 % больных. Большая часть реципиентов поступила в реанимацию в течение первого года после первой трансплантации. Медиана госпитализации в отделение реанимации составила +100 день после первой трансплантации.

2. При трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток большинство жизнеугрожающих осложнений возникло вследствие инфекции. Самыми частыми причинами перевода в реанимацию были сепсис/септический шок (27,9 %), острая дыхательная недостаточность (23,9 %), неврологические нарушения (17,7 %).

3. Независимыми факторами риска развития жизнеугрожающих осложнений у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток были выполнение трансплантации при острых лейкозах вне полной ремиссии, несостоятельность и гипофункция трансплантата, острая реакция «трансплантат против хозяина».

4. Частота трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии составила 4,3 %. Среди больных в ОРИТ инцидентность ТА-ТМА выше. Увеличение плазменной концентрации sC5b-9 не явилось диагностическим маркером трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии.

5. У поступивших в реанимацию реципиентов 100-дневная летальность составила 62,3 %. Независимые факторы неблагоприятного прогноза в отделении реанимации: развитие жизнеугрожающих осложнений после +30 дня, потребность в проведении искусственной вентиляции легких и вазопрессорной терапии. Среди осложнений сепсис/септический шок, возникшие на ранних сроках после трансплантации, характеризовались наиболее благоприятным отдаленным прогнозом (общая выживаемость 43,8 %).

6. Отдаленный прогноз у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, госпитализированных в ОРИТ хуже, чем у реципиентов, которые не поступали в реанимацию, за исключением успешно пролеченных и выписанных из ОРИТ больных острыми лейкозами, которым трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови выполнили при достижении полной ремиссии после режима кондиционирования пониженной интенсивности. ОВ всех успешно пролеченных и выписанных из реанимации больных при сроке наблюдения 8 лет составила 46,7 %.

### **Практические рекомендации**

1. Алло-ТГСК следует выполнять в трансплантационных центрах, в которых имеется ОРИТ с врачами-реаниматологами, имеющими опыт работы с этой категорией больных. Персонал такого отделения должен быть знаком с особенностями лечения больных с агранулоцитозом и РТПХ, должен обладать навыками лечения СШ, инвазивных манипуляций у больных с тромбоцитопенией, респираторной поддержки при РТПХ с поражением легких.

2. В переводе в ОРИТ нуждается 26,8 % реципиентов алло-ГСК, что позволяет рассчитать необходимое количество реанимационных коек для трансплантационного центра, в котором выполняются алло-ТГСК.

3. В связи с высокой вероятностью развития критических состояний у реципиентов алло-ГСК необходимо регулярно оценивать тяжесть состояния больных с целью своевременного выявления жизнеугрожающих осложнений, в особенности при использовании неродственных и HLA-несовместимых доноров, при развитии оРТПХ, несостоятельности трансплантата, при выполнении алло-ТГСК больным острыми лейкозами вне ПР.

4. При развитии критических состояний у реципиентов алло-ГСК, при которых необходимо применение методов жизнеобеспечения, необходим перевод больных в ОРИТ до развития полиорганной дисфункции.

5. У реципиентов алло-ГСК необходимо проводить скрининг ТА-ТМА, используя измерение общего анализа крови, мочи, ЛДГ, артериального давления. При подозрении на ТА-ТМА необходим подсчет шистоцитов.

#### **Список опубликованных работ по теме**

1. Щекина, А.Е. Роль интенсивной терапии при проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / А.Е. Щекина, Г.М. Галстян, М.Ю. Дроков // Гематология и трансфузиология – 2022 – Т. 67 – №1 – С.216-239.

2. Щекина, А.Е. Интенсивная терапия жизнеугрожающих осложнений у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / А.Е. Щекина, Г.М. Галстян, М.Ю. Дроков, Л.А. Кузьмина, Е.Н. Денисова, Н.М. Арапова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология – 2022 – Т. 67 – №3 – С.308-327.

3. Щекина, А.Е. Экстракорпоральная сорбция цитокинов при синдроме высвобождения цитокинов у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором. Клиническое наблюдение / А.Е. Щекина, Г.М. Галстян, О.А. Гаврилина, Н.М. Арапова, С.Ю. Бронякина, Е.С. Котова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова, М.А. Масчан, В.Г. Савченко // Терапевтический архив – 2021 – Т. 93 – №7 – С.811-817.

4. Щекина, А.Е. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями / О.А. Гаврилина, Г.М. Галстян, А.Е. Щекина, Е.С. Котова, М.А. Масчан, В.В. Троицкая, Д.А. Королева, Е.Е. Звонков, З.Т. Фидарова, А.А. Васильева, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология – 2022 – Т. 67 – №1 – С.8-28.

5. Щекина, А.Е. Комбинация ибрутиниба и венетоклакса с последующей терапией Т-клетками с химерным антигенным рецептором в первой линии лечения у пожилого больного лимфомой из клеток мантии с гиперлейкоцитозом и мутацией в гене TP53 / Е.Е. Звонков, Д.А. Королева, Н.Г. Габеева, А.Е. Щекина, М.А. Теляшов, О.А. Алешина, Б.В. Бидерман, А.Б. Судариков, Т.Н. Обухова, И.В. Гальцева, В.Н. Двирный, В.В. Троицкая, Г.М. Галстян, М.А. Масчан, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология – 2022 – Т. 67 – №3 – С.441-452.



6. Щекина, А.Е. Структура критических состояний и характеристики пациентов, потребовавшие перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) / А.Е. Щекина, М.Ю. Дроков, Е.Н. Паровичникова, Л.А. Кузьмина, Г.М. Галстян // Гематология и трансфузиология – 2020 – Т. 65 - №S1 – С.112–113.
7. Щекина, А.Е. Результаты лечения критических состояний у больных, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) / А.Е. Щекина, М.Ю. Дроков, Е.Н. Паровичникова, Л.А. Кузьмина, Г.М. Галстян // Гематология и трансфузиология – 2020 – Т. 65 – №S1 – С.113.
8. Щекина, А.Е. Трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия. (ТА-ТМА) у больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) / Е.Е. Клебанова, Г.М. Галстян, А.Е. Щекина, М.Ю. Дроков, Л.А. Кузьмина, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология – 2020 – Т. 65 – №S1 – С.75.
9. Щекина, А.Е. Исходы лечения пациентов с жизнеугрожающими осложнениями в отделении реанимации и интенсивной терапии после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / А.Е. Щекина, Г.М. Галстян, М.Ю. Дроков // Клеточная терапия и трансплантация – 2020 – Т. 9 – №3 – С.119-121.
10. Щекина, А.Е. Синдром высвобождения цитокинов и другие осложнения после терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором у взрослых с В-клеточными лимфомами и лейкозами / А.Е. Щекина, Г.М. Галстян, О.А. Гаврилина, З.Т. Фидарова, В.В. Троицкая, В.А. Васильева, Е.Н. Паровичникова, М.А. Масчан // Гематология и трансфузиология – 2022 – Т. 67 – № S2 – С.88.
11. Щекина, А.Е. Исходы лечения жизнеугрожающих осложнений в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / А.Е. Щекина, Г.М. Галстян, М.Ю. Дроков // Гематология и трансфузиология – 2022 – Т. 67 – №S2 – С.87-88.
12. Щекина, А.Е. Есть ли жизнь после лечения в отделении и интенсивной терапии (ОРИТ) пациента с заболеваниями системы крови? / Г.М. Галстян, А.Е. Щекина, А.В. Баженов // Гематология и трансфузиология – 2022 – Т. 67 – №S2 – С.184.
13. Щекина, А.Е. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / А.Е. Щекина, Г.М. Галстян, М.Ю. Дроков, Л.А. Кузьмина, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология – 2022 – Т. 67 – №S2 – С.184.

14. Щекина, А.Е. Применение комбинированной таргетной терапии первой линии у больного лимфомой из клеток мантии (ЛКМ) с гиперлейкоцитозом / Д.А. Королева, Д.С. Рогожкина, Н.Г. Габеева, А.Е. Щекина // Гематология и трансфузиология – 2022 – Т. 67 – №S2 – С.115-116.
15. Shchekina, A. Prognosis in critically ill patients with various life-threatening complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / A. Shchekina, G. Galstyan, M. Drovkov // Intensive Care Medicine Experimental – 2020 – V. 9 – №1 – P.193.

### **Список сокращений и условных обозначений**

- Алло-ГСК – аллогенные гемопоэтические стволовые клетки
- Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
- ВОб – веноокклюзионная болезнь
- ДИ – доверительный интервал
- ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МКИ – межквартильный интервал
- НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких
- ОВ – общая выживаемость
- ОДН – острая дыхательная недостаточность
- ОЛЛ – острые лимфобластные лейкозы
- ОМЛ – острые миелоидные лейкозы
- ОР – отношение рисков
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОРТПХ – острая реакция «трансплантат против хозяина»
- ПР – полня ремиссия
- ПТ-ЦФ – циклофосфамид в посттрансплантационном периоде
- РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
- СШ – септический шок
- ТА-ТМА – трансплант-ассоциированная тромботическая микроангиопатия
- ADAMTS13 – A Disintegrin and Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, member 13
- RIC – Reduced intensity conditioning
- TCR – T-cellular receptor