

Ю.В. Скворцова¹, Д.Н. Балашов¹, Е.В. Скоробогатова²,
Ж.Б. Шеховцова¹, К.А. Воронин¹, А.А. Масчан¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация

² Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одноцентровое когортное исследование

Контактная информация:

Скворцова Юлия Валериевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-гематолог, заместитель заведующего отделением ТГСК № 2 ННПЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1., тел.: +7 (915) 069 3743, e-mail: yuscvo@mail.ru

Статья поступила: 29.11.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Нарушения костного минерального обмена являются поздними осложнениями аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей. **Цель исследования** — определить частоту и факторы риска нарушений костного минерального обмена у детей после аллогенной ТГСК. **Методы.** Использовали данные, извлеченные из медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты) детей (0–17 лет), госпитализированных в 1994–2011 гг. и проживших минимум 1 год после аллогенной ТГСК. Определяли кумулятивную (до мая 2017 г.) частоту и факторы риска развития остеопении, остеопороза и аваскулярных некрозов. Остеопению/остеопороз устанавливали рентгенологически (1994–2002 гг.) и по результатам ежегодной (на протяжении 5 лет начиная с 2003 г.) компьютерной рентгеновской остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника. Критерии остеопении — z-score плотности костной ткани $\geq -2,0$, остеопороза — z-score $\leq -2,0$ и перенесенные переломы костей ног, компрессионные переломы позвоночника и/или ≥ 2 переломов трубчатых костей рук. Аваскулярные некрозы устанавливали (при наличии жалоб на боли или нарушения функций конечностей) рентгенологически и по данным магнитно-резонансной томографии. **Результаты.** Нарушения костного минерального обмена в течение (медиана) 7,5 (6; 9) лет развились у 48 (16%) из 294 детей, перенесших аллогенную ТГСК. С развитием остеопении/остеопороза были ассоциированы возраст ≥ 10 лет (частота 23,2% против 12% у детей младше 10 лет; $p=0,014$), острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) II–IV стадии (24,2 против 8,7% при РТПХ 0–I стадии; $p=0,001$), хроническая РТПХ (36,0% при экстенсивной форме против 14,5% при ограниченной форме и 8,4% при отсутствии хронической РТПХ; $p<0,001$), иммуносупрессивная терапия >12 мес (31,9 против 6,9% при длительности <3 мес; $p<0,001$), прием глюкокортикостероидов >3 мес (93,8 против 8,1% при приеме ≤ 3 мес и 3,2% без терапии; $p<0,001$). **Заключение.** Нарушения костного минерального обмена встречаются в 16% случаев после аллогенной ТГСК у детей, определение факторов риска их развития позволяет проводить своевременную диагностику и улучшать результаты терапии. **Ключевые слова:** дети, аллогенная трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, поздние осложнения, остеопения, остеопороз, аваскулярные некрозы.

(Для цитирования: Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В., Шеховцова Ж.Б., Воронин К.А., Масчан А.А. Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одноцентровое когортное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 459–468. doi: 10.15690/pf.v14i6.1829)

ОБОСНОВАНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в последние 25–30 лет стала актуальным методом лечения в детской гематологии/онкологии. Сегодня, по нашим данным, в России производится более 350 аллогенных и 100 аутологичных трансплантаций у детей в год. Как результат, увеличивается и количество пациентов, выживших от основного заболевания и переживших трансплантацию [1]. Однако, вследствие этого увеличивается частота поздних осложнений ТГСК, снижающих качество жизни пациентов и требующих наблюдения и лечения не только в трансплантационных центрах, но и по месту жительства. Среди множества отдаленных осложне-

ний аллогенной ТГСК явная или латентная патология опорно-двигательного аппарата встречается у каждого четвертого ребенка [1, 2]. Преобладают метаболические костные поражения — остеопороз с высоким риском переломов и аваскулярные некрозы. Потеря плотности костной ткани, ассоциированная с ТГСК, является мультифакторным, быстро прогрессирующим и длительным нарушением [3]. Снижение костной плотности диагностируется у 24–50% пациентов в период от 2 до 12 мес после аллогенной ТГСК [4–6], а кумулятивная частота аваскулярных некрозов составляет от 6 до 19% за 3 года после ТГСК [2].

Остеопороз характеризуется потерей костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани,

сопровождающихся увеличением хрупкости костей и риска переломов [7]. Развитие остеопороза происходит в результате дисбаланса между формированием и разрушением костной ткани, приводящего к избыточной резорбции костей остеокластами и снижению функции остеобластов [8].

Аллогенная ТГСК обуславливает множество факторов риска снижения костной плотности и аваскулярных некрозов. Патология почек, применение ингибиторов кальциневрина, химиопрепаратов, глюкокортикостероидов (ГКС), тотальное облучение тела и краниоспинальное облучение вызывают нарушение регуляции различных гормонов и цитокинов, вовлеченных в процесс костного ремоделирования (инсулиноподобного фактора роста-1, трансформирующего фактора роста β , морфогенных костных белков), что приводит к повышению резорбции костей [8, 9]. Многие вышеперечисленные факторы, а также мальабсорбция и нутритивный дефицит в результате ТГСК и развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) способствуют снижению формирования костной ткани [9]. Основной причиной посттрансплантационной потери костной ткани у детей выступает снижение образования костей в результате гипо-/акинезии и гиподинамии [8].

Аваскулярный некроз обычно развивается в сроки от 13 до 26 мес после трансплантации [10]. Наиболее распространенной локализацией является головка бедренной кости, зачастую в виде двустороннего поражения [11]. Другими локализациями могут быть кости, формирующие коленный и плечевой суставы, голеностопные суставы, в редких случаях — метакарпальные кости [2]. При этом не выявлено связи между снижением костной плотности и формированием аваскулярного некроза [12]. Аваскулярный некроз формируется в результате временного или постоянного прекращения кровотока в костной ткани [13]. При вовлечении кост-

ной ткани вблизи сустава происходит повреждение суставной поверхности и развитие артрита [13]. Чаще всего страдают концы длинных трубчатых костей с формированием симптомокомплекса, подобного синдрому Лега–Кальве–Пертеса [13]. Аваскулярные некрозы могут протекать малосимптомно до момента возникновения некроза в кортикальном слое кости, при котором возникают боли и нарушение ее функции. Аваскулярный некроз приводит к инвалидизации с частотой от 4 до 19% [14]. Прогноз зависит от степени вовлечения эпифизов. Так, неблагоприятный прогноз с необходимостью протезирования суставов связан с вовлечением на 30% и более поверхности эпифиза, несущей нагрузку [15]. Максимальное количество костной массы формируется к возрасту 20–30 лет [16]. Пациенты, которые не достигли оптимальной костной плотности в детстве, особенно в подростковом периоде, чаще подвержены переломам на протяжении жизни [16], поэтому остеопороз у детей должен быть скорректирован своевременно и адекватно.

Целями исследования были определение частоты встречаемости нарушений костного минерального обмена у детей и подростков после аллогенной ТГСК, выявление факторов риска развития остеопении/остеопороза и аваскулярных некрозов, оценка проводимой терапии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое сплошное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: дети в возрасте от 0 до 17 лет, получившие аллогенную ТГСК и прожившие минимум 1 год после операции.

Yuliya V. Skvortsova¹, Dmitriy N. Balashov¹, Elena V. Skorobogatova², Zhanna B. Shekhovtsova¹, Kirill A. Voronin¹, Alexei A. Maschan¹

¹ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

² Russian Children's Research Hospital, Moscow, Russian Federation

Bone Mineral Turnover after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Single Center Cohort Study

Bone mineral metabolism disorders are one of the most frequent late complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. The aim of the study was to detect the incidence and risk factors for bone mineral metabolism disorders in children who underwent allogeneic HSCT. **Methods.** We analyzed the data of medical charts of 294 children aged 0–17 y.o. who were hospitalized in 1994–2011, received allogeneic HSCT, and survived for at least a year after intervention. We determined the cumulative incidence and revealed risk factors for the development of osteopenia/osteoporosis and avascular necrosis. Osteopenia/osteoporosis was diagnosed after X-ray examination and annual computer X-ray osteodensitometry of the lumbar spine (during a 5-year period since 2003). The criteria for osteopenia is bone density z-score ≤ -2.0 , for osteoporosis — z-score ≥ -2.0 and suffered fractures of the bones of the legs, compression fractures of the spine and / or ≥ 2 fractures of the tubular bones of the hands (for both diagnoses). Avascular necrosis was diagnosed radiographically and basing on magnetic resonance imaging results (if there were complaints of pain or limb dysfunctions). **Results.** After the allogeneic HSCT during the median follow-up of 7.5 years bone mineral metabolism disorders developed in 48 patient (16%). Osteopenia / osteoporosis development was associated with the following factors: the age ≥ 10 years (frequency 23.2% vs. 12% in children under 10 years, $p = 0.014$), acute graft-versus-host disease (GVHD) grade II–IV (24.2 vs 8.7% at GVHD grade 0–I; $p = 0.001$), chronic GVHD (36.0% in extensive form vs. 14.5% in restricted form and 8.4% in the absence of chronic GVHD; $p < 0.001$), immunosuppressive therapy > 12 months (31.9 vs. 6.9% for therapy < 3 months; $p < 0.001$), glucocorticosteroid intake > 3 months (93.8 vs 8.1% with GCs administration ≤ 3 months and 3.2% without GCs administration; $p < 0.001$). **Conclusion.** Bone mineral metabolism disorders are revealed in 16% of cases in children who underwent HSCT. Determination of risk factors provides the possibility for timely diagnostics and improvement of therapy results.

Key words: allogeneic transplantation, hematopoietic stem cell, late effects, osteopenia, osteoporosis, avascular necrosis.

(**For citation:** Skvortsova Yuliya V, Balashov Dmitriy N, Skorobogatova Elena V, Shekhovtsova Zhanna B, Voronin Kirill A, Maschan Alexei A. Bone Mineral Turnover After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Single Center Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 459–468. doi: 10.15690/pf.v14i6.1829)

Источники данных

Использовали действующие и архивированные истории болезни, амбулаторные карты и электронную базу данных пациентов отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «РДКБ» / «НМИЦ ДГОИ». Период учета данных — с января 1994 по май 2017 г.

Исходы исследования

Основным исходом исследования считали кумулятивный риск развития остеопении/остеопороза и аваскулярного некроза с конкурирующими событиями — смерть и неприживление. Дополнительно оценивали факторы риска развития остеопении/остеопороза и аваскулярного некроза, а также ответ на проводимую терапию (нормализация показателей денситометрии поясничного отдела позвоночника, отсутствие переломов, стабилизация аваскулярного некроза).

Методы оценки исходов исследования

Наличие остеопении/остеопороза устанавливали на основании заключений в медицинской документации. У больных, госпитализированных в центр в период с 1994 по 2002 г., заключения были получены по результатам рентгенологических исследований костной ткани (показания: длительная терапия ГКС и клинические симптомы переломов костей). С 2003 г. остеопению/остеопороз устанавливали с помощью компьютерной рентгеновской остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника по стандартным критериям: остеопения — z -score костной плотности $\leq -2,0$, остеопороз — $\leq -2,0$ и наличие в анамнезе переломов костей ног, компрессионных переломов позвоночника, ≥ 2 переломов трубчатых костей рук [17]. Остеоденситометрия проводилась всем пациентам планово через год с момента ТГСК и далее ежегодно на протяжении 5 лет (при наличии хронической РТПХ и терапии ГКС — более длительно, на протяжении всего периода лечения), а также на более ранних сроках в первый год после ТГСК у пациентов, получавших ГКС в терапии длительностью более 3 мес. Для диагностики аваскулярного некроза (при наличии жалоб на боли или нарушение функции конечностей) использовали рентгенологическое исследование костей, а также магнитно-резонансную томографию (МРТ) с чувствительностью метода более 90% [18]. Критерием диагностики аваскулярного некроза считали характерные рентгенологические данные от картины отека до формирования классической зоны некроза [19].

Анализ факторов риска

Связь с развитием нарушений костного минерального обмена у детей после аллогенной ТГСК изучали для следующих показателей (получены из историй болезни): возраст на момент ТГСК (до 10 лет, ≥ 10 лет), диагноз как показание к ТГСК (злокачественное или незлокачественное заболевание), источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг, стволовые клетки крови, пуповинная кровь, комбинации), вид донора (совместимый родственник, совместимый неродственный, гаплоидентичный), режим кондиционирования (миелоаблативный и немиелоаблативный), профилактика РТПХ (применение ингибиторов кальциневрина и их переносимость), острая РТПХ (0–I стадии в сравнении со II–IV стадиями), хроническая РТПХ (отсутствие, ограниченная или экстенсивная форма), длительность комбинированной иммуносупрессивной терапии (до 3 мес, более 12 мес), применение ГКС (отсутствие, прием продолжительностью до 3 мес, более 3 мес).

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не оценивали. Для описания риска остеопении/остеопороза и аваскулярного некроза ввиду отсутствия цензурирования (датой цензурирования считали дату последнего обследования пациента) использовали анализ выживаемости с оценкой кумулятивного абсолютного риска развития новых случаев (cumulative incidence) и 95% доверительного интервала (ДИ). Количественные показатели описаны с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения рисков использовали критерий Грея. Анализ проводили с помощью статистического пакета R 3.4 (Австрия) в программе R-Studio 1.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика группы

В исследование были включены данные 294 детей, проживших минимум 1 год после аллогенной ТГСК. Пациенты наблюдались от 1 мес до 18,5 лет с момента ТГСК, медиана времени наблюдения — 7,5 года (6; 9). Случаи, потерянные для наблюдения, связаны с выбыванием пациентов в результате неявки на контрольное обследование, смены адреса и изменения другой контактной информации, невозможностью гематолога по месту жительства найти пациента или ответить на наш запрос. Для таких детей датой цензурирования служила дата последнего обследования.

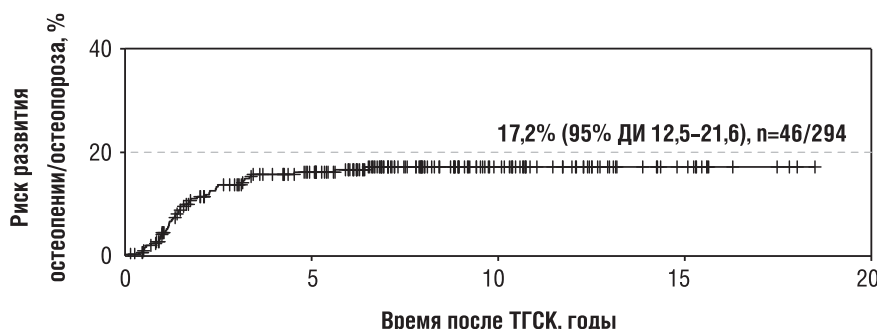
Характеристики пациентов с остеопенией/остеопорозом

Структурные и метаболические нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата выявлены у 64 (22%) пациентов; остеопения, остеопороз или аваскулярные некрозы были обнаружены у 48 (16%) пациентов. Остальными нарушениями являлись деформации костной ткани ($n=4$), дизостозы ($n=3$), контрактуры суставов ($n=3$), остеохондрозы ($n=2$), сколиозы ($n=2$), коксартроз ($n=1$), артрит ($n=1$).

В возрастной структуре снижение костной минеральной плотности чаще отмечалось у детей старше 10 лет (61%). Нозологическая структура представлена незлокачественными заболеваниями (аплазии кроветворения, нарушения обмена веществ) и гематологическими неоплазиями (лейкозы и миелодиспластический синдром) с небольшим преобладанием злокачественных заболеваний (63% пациентов). В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток использовали костный мозг (58%), стволовые клетки периферической крови (37%), пуповинную кровь (2%) и комбинации костного мозга со стволовыми клетками (2%). Доноры: совместимый родственник — 63% случаев, совместимый неродственный — 33%, гаплоидентичный — 4%. Всем пациентам, за исключением одного, проводилась профилактика РТПХ ингибиторами кальциневрина. Развитие острой РТПХ наблюдали у 83% детей, хронической — у 75%, причем 41 пациент получал комплексную иммуносупрессивную терапию, включающую в себя ГКС. Из них более половины (25 детей) принимали ГКС ежедневно более 3 мес. Остеопения задокументирована у 13 детей, остеопороз — у 20, среди этих пациентов (в 4 случаях), а также у 14 больных с признаками остеопении/остеопороза (но без инструментальных доказательств) отмечено развитие аваскулярных некрозов.

Рис. 1. Кумулятивный риск развития нарушений костного минерального обмена у детей после аллогенной ТГСК

Fig. 1. Cumulative risk of development of bone mineral metabolism disorders in children after allogeneic HSCT



Примечание. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. ТГСК [HSCT] — hematopoietic stem cell transplantation.

Основные результаты исследования

Кумулятивный риск развития нарушений минерализации костей у детей (остеопения, остеопороз, аваскулярные некрозы) после аллогенной ТГСК в исследуемой выборке составил 17,2% (рис. 1).

Дополнительные результаты исследования

Анализ факторов риска

С развитием нарушений костного минерального обмена были связаны следующие показатели (табл. 1, рис. 2): возраст ≥ 10 лет, наличие острой РТПХ 2-й стадии и более, наличие хронической РТПХ, в частности экстенсивной, продолжительность иммуносупрессивной терапии более 12 мес, прием ГКС длительностью свыше 3 мес.

Оценка ответа на терапию

Терапия всех детей, перенесших ТГСК, включала пероральные препараты кальция и витамин D (назначение данных препаратов проводилось от момента начала приема ГКС или манифестации нарушения костной минерализации и далее до нормализации результатов денситометрии). При постановке диагноза остеопении/остеопороза это лечение продолжали или назначали впервые; при наличии остеопороза в терапию добавляли препараты кальцитонина (интраназальное введение) курсами, по 14 сут каждый, как минимум 3 мес в течение года. С 2004 г. в структуру лечения введено парентеральное назначение бисфосфонатов в режиме ежемесячных введений на протяжении минимум 1 года до нормализации показателей костной минерализации по данным

Таблица 1. Анализ кумулятивного абсолютного риска снижения у детей минеральной плотности костной ткани и развития аваскулярного некроза после аллогенной ТГСК

Table 1. Analysis of the cumulative absolute risk of bone mineral density reduction and development of avascular necrosis in children after allogeneic HSCT

Параметры	Все, абс.	Случаи*, абс.	Риск	95% ДИ	p**
Возраст					
до 10 лет	153	17	12,0	6,4–17,2	0,014
10 лет и старше	141	29	23,2	15,3–30,3	
Пол					
мужской	174	24	15,1	9,3–20,6	0,239
женский	120	22	20,1	12,2–27,4	
Диагноз					
незлокачественный	137	18	14,6	8,1–20,7	0,396
злокачественный	157	28	19,1	12,4–25,3	
Донор					
совместимый родственный	184	30	18,3	12,1–24,1	0,428
совместимый неродственный	92	15	17,5	9–25,2	
гаплоидентичный	18	1	5,6	0–15,6	
Кондиционирование					
миелоаблативное	199	31	16,6	11–21,8	0,656
немиелоаблативное	95	15	18,5	9,5–26,6	
Источник стволовых клеток***					
костный мозг	173	28	17,9	11,6–23,7	0,859
периферическая кровь	94	16	18,5	9,9–26,4	

Таблица 1. Анализ кумулятивного абсолютного риска снижения у детей минеральной плотности костной ткани и развития аваскулярного некроза после аллогенной ТГСК (Окончание)

Table 1. Analysis of the cumulative absolute risk of bone mineral density reduction and development of avascular necrosis in children after allogeneic HSCT (continuation)

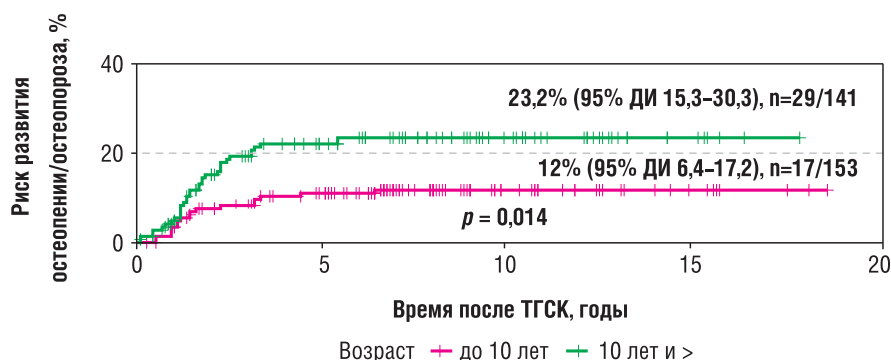
Параметры	Все, абс.	Случаи*, абс.	Риск	95% ДИ	p**
Ингибиторы кальциневрина					
не переносили	87	20	25,1	14,8–34,1	0,030
переносили	207	26	13,8	8,7–18,6	
Острая РТПХ					
0–1-й стадии	142	11	8,7	3,7–13,6	0,001
2–4-й стадии	152	35	24,2	16,8–30,9	
Хроническая РТПХ					
нет	159	12	8,4	3,7–12,8	0,001
ограниченная	58	7	14,5	3,8–23,9	
экстенсивная	77	27	36	24–46,1	
Иммуносупрессивная терапия					
до 3 мес	180	11	6,9	2,9–10,8	0,001
>3 мес	114	35	31,9	22,5–40,1	
ГКС (в составе иммуносупрессивной терапии)					
нет	83	2	3,2	0–7,4	0,001
до 3 мес	179	14	8,1	3,9–12,1	
>3 мес	32	30	93,8	76,1–98,4	

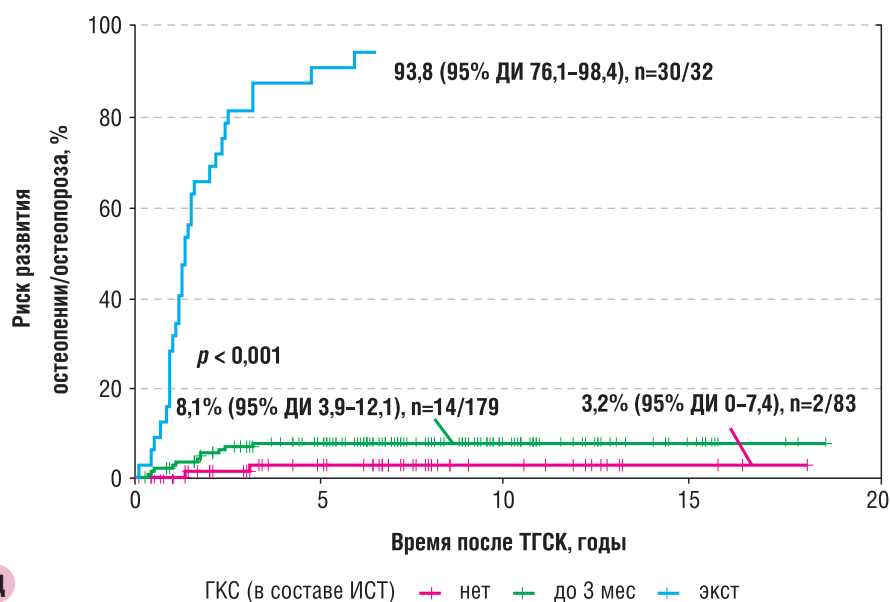
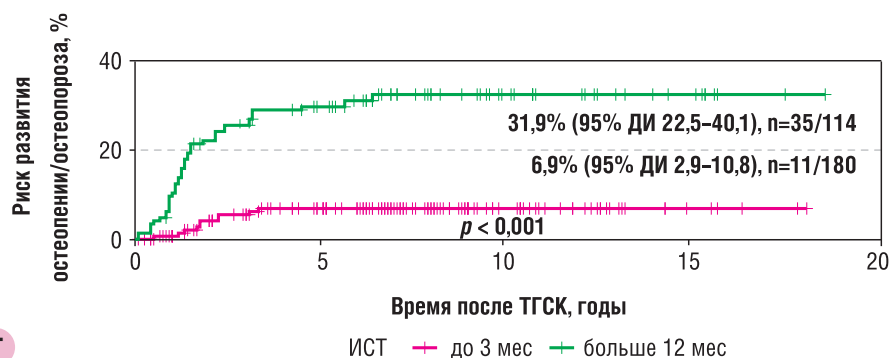
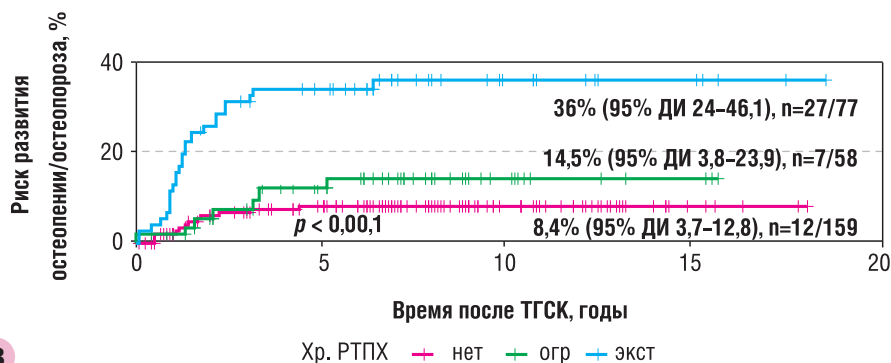
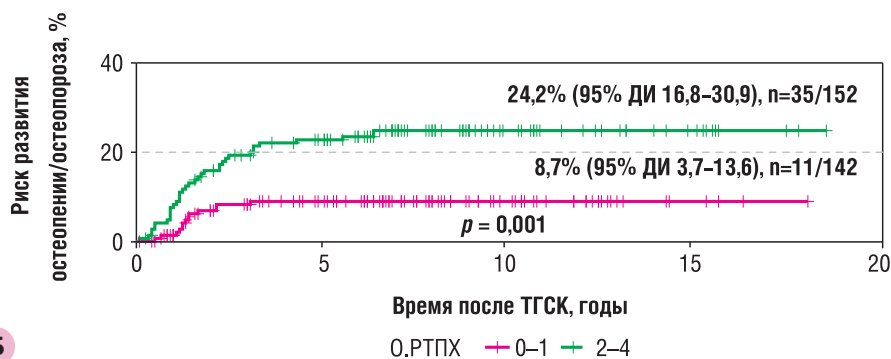
Примечание. * — пациенты, у которых были установлены нарушения плотности костной ткани (остеопения, остеопороз) и аваскулярные некрозы; ** — значение рассчитано с использованием критерия Грея; *** — не приведены данные по пуповинной крови и комбинациям стволовых клеток ввиду их малого количества. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ДИ — доверительный интервал, РТПХ — реакция «трансплантант против хозяина», ГКС — глюкокортикостероид.

Note. * — patients who was diagnosed with bone density disorders (osteopenia, osteoporosis) and avascular necrosis; ** — the value is calculated using the Gray test; *** — data on cord blood and combinations of stem cells due to their small number are not given. ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation, ДИ — confidence interval, РТПХ — graft-versus-host disease, ГКС — glucocorticosteroid.

Рис. 2. Унивариантный анализ кумулятивных рисков развития остеопении/остеопороза в зависимости от возраста (А) (до 10 лет, 10 лет и более), наличия острой РТПХ (Б) (0–1-й стадии, 2–4-й стадии), хронической РТПХ (В) (ограниченная и экстенсивная), длительности иммуносупрессивной терапии (Г) (до 3 мес и более 12 мес), срока приема глюкокортикостероидов (Д) (менее 3 мес, 3 мес и более)

Fig. 2. Univariate analysis of cumulative risks for osteopenia/osteoporosis development due to age (A) (<10 years, ≥10 years), acute GVHD (B) (0-1st stage, 2nd-4th stage), chronic GVHD (B) (limited and extensive), the duration of immunosuppressive therapy (D) (<3 months and ≥12 months), the period of glucocorticosteroid administration (D) (<3 months, ≥3 months).





Примечание. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, РТПХ — реакция «трансплантант против хозяина», ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ГКС — глюкокортикостероид.

Note. ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation, РТПХ — graft-versus-host disease, ИСТ — immunosuppressive therapy, ГКС — glucocorticosteroid.

остеоденситометрии. Побочных эффектов от введения бисфосфонатов в данной когорте пациентов в историях болезни не отмечено.

Улучшением считали нормализацию показателей двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии в отсутствии клинических проявлений, стабилизацией — отсутствием прогрессирования остеопении или аваскулярных некрозов. У 13 детей отмечена прогрессия изменений: усугубление остеопороза вследствие длительной иммуносупрессивной терапии, иммобилизации (5 случаев; двое из этих детей умерли в результате хронической РТПХ и сепсиса соответственно), формирование аваскулярного некроза (7 случаев), что потребовало оперативного вмешательства. У 9 больных изменения приняли стабильный характер, в 26 случаях отмечено повышение минерализации костной ткани.

Анализ группы пациентов с аваскулярными некрозами

Отдельно рассмотрена группа пациентов, развивших аваскулярные некрозы — 18 человек (28% в структуре патологии опорно-двигательного аппарата), 7 пациентов имели хирургическое вмешательство по этому поводу). Статистического анализа в данной группе не проводили в связи с небольшим объемом выборки. Среди 18 больных только двое были младшего возраста (1,5 года и 5 лет), остальные — в возрасте от 12 до 17 лет. Именно такая возрастная группа пациентов имеет значимый риск развития аваскулярных некрозов. Самый маленький пациент, получивший ТГСК в возрасте 1,5 лет, развил острую РТПХ 4-й стадии с прогрессией в хроническую форму, которая продолжалась несколько лет: мальчик получал ГКС в составе комбинированной иммуносупрессивной терапии ежедневно в течение ~4 лет с последующим переходом на альтернирующую схему и отменой иммуносупрессивной терапии к 5 годам после ТГСК. Все дети получали профилактику РТПХ ингибиторами кальциневрина. Острая РТПХ развилась у 16, хроническая — также у 16 пациентов (14 пациентов имели и острую, и хроническую РТПХ, 2 — только острую и 2 — только хроническую), все принимали ГКС в составе комплексной терапии. При этом длительная иммуносупрессивная терапия (свыше 1 года) потребовалась 11 больным. В структуре аваскулярных некрозов преобладало поражение головок бедренных костей (одностороннее — у 4, двустороннее — у 8 из 12 пациентов), реже поражались плечевые кости (2 случая), большеберцовые кости (у 1 ребенка); у 7 детей развитие некрозов носило множественный характер (с поражением головок бедренных костей, мыщелков бедренных костей, бугристостей большеберцовых костей, плечевых костей в различных сочетаниях). У 1 девочки с анемией Фанкони заподозрено врожденное нарушение костно-минерального обмена на фоне спондило-метафизарной дисплазии, приведшее к формированию множественных аваскулярных некрозов после аллогенной ТГСК в возрасте 5 лет.

Оперативное вмешательство потребовалось 7 больным: четверым проведены различные виды костной пластики с использованием металлоконструкций (в зарубежных клиниках), троим выполнено эндопротезирование на базе российских клиник. У двоих при этом сохраняются хромота и ограничение функций. Из 5 прооперированных девочек четверо вышли замуж, трое родили по 2 детей, одна имеет единственного ребенка (дочь). Аваскулярные некрозы в фазе стабилизации имеют 11 пациентов, и пока не требуют оперативного лечения, за исключением одной пациентки с хромотой.

Качество жизни детей и молодых взрослых с аваскулярными некрозами без хирургической коррекции, конечно, нарушено вследствие вынужденного ограничения двигательной активности и, в ряде случаев, наличия болевого синдрома. Пациенты продолжают консервативную терапию препаратами кальция и витамина D, Остеогенон, сосудистыми препаратами. Зачастую параллельно отмечаются другие отдаленные эффекты ТГСК, такие как эндокринные нарушения, вторичная полинейромиопатия, нарушена социальная адаптация.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Кумулятивный риск развития остеопении/остеопороза в когорте 294 детей после аллогенной ТГСК составил 17,2% за средний период наблюдения 7,5 лет [3, 9]. Достоверными факторами риска развития данных осложнений явились возраст старше 10 лет, наличие острой РТПХ 2-й стадии и более, наличие хронической экстенсивной РТПХ, длительная иммуносупрессивная терапия (свыше 12 мес), прием глюкокортикостероидов ежедневно в течение 3 мес и более.

Обсуждение основного результата исследования

Нарушения обмена костной ткани после аллогенных ТГСК — клинически значимые и длительно текущие осложнения. Наиболее частой проблемой остаются остеопения/остеопороз и аваскулярные некрозы — 11 и 6% детей, по данным нашей когорты пациентов, соответственно. Нельзя исключить занижение показателей в связи с недостаточной диагностикой нарушений. Так, кумулятивный риск развития снижения костной плотности в нашей выборке составил 17,2%, что ниже данных, приводимых в литературе [4–6].

К факторам риска снижения костной плотности после аллогенной ТГСК относятся высокодозные режимы кондиционирования, лечение циклоспорином А или такролимусом, гипогонадизм, возраст, пролонгированная иммобилизация, а также низкий весо-ростовой индекс и быстрая потеря веса [20, 21]. Пациенты старше 10 лет уязвимы в отношении остеопороза и формирования аваскулярных некрозов вследствие активного роста костей в данный временной период. Наиболее важным фактором риска переломов при остеопорозе остается длительное использование ГКС в ассоциации с острой или хронической РТПХ [22]. Это подтверждено и в нашем исследовании: среди факторов риска достоверно значимыми оказались возраст старше 10 лет, наличие острой РТПХ 2-й и более высоких стадий, наличие хронической экстенсивной РТПХ, длительная иммуносупрессивная терапия (свыше 12 мес), прием глюкокортикостероидов ежедневно в течение 3 мес и более. Таким пациентам необходимо в обязательном порядке проводить скрининг на патологию костного обмена (остеоденситометрия через год от момента ТГСК), а детям с длительным приемом ГКС — желателен исследование костей на более ранних сроках с целью своевременного начала терапии.

До сих пор не существует консенсуса и специального руководства по лечению снижения костной минеральной плотности у детей. Терапия остеопороза у детей включает в себя два этапа:

- 1) нефармакологическую коррекцию и устранение факторов риска;
- 2) медикаментозный подход.

К первому этапу относят повышение физических нагрузок (если это невозможно — проведение механи-

ческой стимуляции в виде вибрационной терапии), оптимизацию поступления в организм кальция и витамина D, лечение гипогонадизма или РТПХ [23, 24]. Все больные, получающие глюкокортикостероиды, должны принимать профилактически 1000 МЕ витамина D₃ (холекальциферола) и 1000–2000 мг кальция.

Возможности фармакологического лечения остеопороза у детей весьма ограничены. Наиболее безопасными являются препараты кальцитонина. Синтетический кальцитонин лосося применяют у детей в интраназальной форме выпуска. Некоторыми специалистами комбинированная (с препаратами кальция и витамином D) терапия кальцитонином рассматривается как этап лечения остеопороза у детей, предшествующий бисфосфонатам [25]. Кальцитонин обладает хорошим уровнем безопасности, не отмечено специфических для детей побочных эффектов. Однако, установлена его связь с увеличением риска онкологической патологии во взрослом возрасте, что может ограничивать применение у детей [26].

Отношение к использованию в педиатрической практике бисфосфонатов противоречиво. Бисфосфонаты вызывают подавление и апоптоз остеокластов и обычно их применяют только при средних и тяжелых формах остеопороза у детей. В качестве критериев оценки степени тяжести остеопороза предложены наличие и выраженность болевого синдрома, количество, частота, локализация переломов, наличие и выраженность костных деформаций, степень снижения костной массы и плотности, выраженность нарушений костного метаболизма, степень нарушения качества жизни [25]. Многие исследователи рекомендуют применение бисфосфонатов у детей только в случае снижения костной плотности, при повторных периферических переломах и/или симптоматической компрессии тел позвонков [27]. Предпочтение отдают памидронату (в дозе 4–9 мг/кг в год с кратностью введения каждые 2–4 мес) и золедроновой кислоте (в дозе 0,05–0,1 мг/кг в год с кратностью каждые 3–6 мес). Дозы снижают на 50% после первых 2–3 лет лечения при переходе на поддерживающие схемы терапии, чтобы снизить риск образования избыточной костной минеральной плотности [24]. По нашим данным, при ежемесячном ритме введения бисфосфонатов не отмечено значимых побочных эффектов терапии.

Другие современные эффективные препараты, используемые в лечении остеопороза у взрослых (пептиды гормона паращитовидной железы, селективный модулятор рецептора эстрогена ралоксифен, человеческие высокоаффинные моноклональные антитела к RANKL денозумаб, антитела к склеростину ромозозумаб), имеют ограничения для применения в детской популяции вследствие недостаточности клинических исследований.

Наше исследование продемонстрировало результативность комбинированной терапии снижения костной минеральной плотности с включением не только препаратов кальция и витамина D, но и сочетания кальцитонина и бисфосфонатов с высокой частотой введения последних: улучшение или стабилизация нарушений достигнуты у 35 (73%) из 48 больных, что отражает результат своевременной диагностики и важность комплексного подхода. Отсутствие значимых побочных эффектов позволяет говорить о безопасности осуществляемого лечения. Однако, необходимо проводить дальнейшие исследования с анализом введения бисфосфонатов таким пациентам с увеличением интервала между введениями с целью снижения потенциальной токсичности при сохранении желаемого эффекта.

Мы обнаружили высокую частоту встречаемости аваскулярных некрозов после аллогенных ТГСК у детей и подростков (6%) в отличие от данных литературы — от 1,1–1,8 [28, 29] до 3,9% [30]. Факторами риска развития аваскулярных некрозов считают РТПХ, лечение ГКС, иммуносупрессантами с токсическим воздействием на микроциркуляцию, химиотерапию, проведение тотального облучения тела, предшествующие гематологические заболевания, особенно острый лимфобластный лейкоз. Некоторые исследования показали повышенный риск развития аваскулярных некрозов у больных с полиморфизмом ингибитора активатора тканевого плазминогена 1 (PAI-1) [31, 32]. К патогенетическим факторам можно также отнести изменение метаболизма жиров, вызванное лекарствами повреждение стенки сосудов с нарушением питания костной ткани, васкулиты [10]. Также обнаружена корреляция со старшим возрастом к моменту ТГСК, тотальным облучением тела в кондиционировании, хронической РТПХ и длительностью лечения ГКС. При проведении трансплантации в период активного роста костей (старше 10 лет) вероятность возникновения аваскулярного некроза существенно повышается на протяжении первых трех лет после ТГСК [33]. Наша группа детей и подростков с аваскулярными некрозами также продемонстрировала подобные взаимосвязи: на формирование данной патологии преимущественно влияли РТПХ и длительная иммуносупрессивная терапия, в результате которых возникает целый комплекс травмирующих воздействий (повреждение микроциркуляторного русла иммунными комплексами и токсичными препаратами, побочные эффекты ГКС, гиподинамия). В качестве дополнительного фактора риска, по нашим данным, можно указать и старший возраст на момент ТГСК.

Описаны случаи самостоятельного разрешения аваскулярного некроза с восстановлением костной ткани (регресс процесса), особенно у пациентов, развивших патологию до момента ТГСК [33]. Поэтому изначально показана консервативная тактика с динамическим наблюдением. Такой подход использовали у большинства наших пациентов. Важной терапевтической опцией является как можно более быстрая отмена ГКС. Пациенты с высоким уровнем холестерина или триглицеридов могут потребовать назначения статинов. Экспериментальные данные показали, что назначение статинов (ловастатина) способно предупредить развитие стероидиндуцированного остеонекроза [34, 35]. Одной из целей лечения аваскулярных некрозов является облегчение боли (с помощью фармакологических или хирургических подходов). На ранней стадии заболевания пациентам рекомендуется использовать костыли, чтобы избежать нагрузки на конечности [13, 36]. Лечение поздних стадий — хирургическое, включает в себя декомпрессию пораженного участка и замену сустава (например, различные способы протезирования). В случае прогрессирующих и тяжелых аваскулярных некрозов показано проведение артродеза. Клеточные виды замещения костной ткани изучаются и могут быть применимы в обозримом будущем. Использование стромальных клеток костного мозга и мезенхимальных стволовых клеток помогает улучшить результаты хирургического лечения [37–39]. В нашем случае хирургическое лечение выполнено 7 из 18 пациентов, 11 детей имеют стабилизацию процесса, что является важным показателем значимости ранней диагностики и терапии. Важно обратить внимание на необходимость своевременной диагностики аваскулярного некроза при первых симптомах

патологии, а в идеале — путем проведения контрольных МР-исследований в группах риска. Ведь лечение поздних стадий — в основном хирургическое, зачастую травматичное, небезопасное и дорогостоящее.

Увеличение знаний о биологии костной ткани привело к открытию нескольких уникальных сигнальных путей, которые регулируют образование и резорбцию костей. Разработано множество препаратов, воздействующих на различные механизмы формирования костной ткани. Согласно рекомендациям Европейского, Международного и Американского обществ по трансплантации костного мозга для реципиентов аллогенных ТГСК рекомендуется обязательный превентивный скрининг костной плотности с помощью остеоденситометрии через 1 год после ТГСК [18]. Проведение базовой остеоденситометрии рекомендуется пациентам высокого риска — с острым лимфобластным лейкозом, а также получавшим высокие дозы ГКС перед трансплантацией. Больные с Т-показателем менее 1,5 SD перед ТГСК должны постоянно наблюдаться и получать лечение как можно раньше. В дополнение к остеоденситометрии всем пациентам перед аллогенной ТГСК необходимо определять базовые уровни кальция, фосфора, 25-гидроксид витамина D. Частота скрининга с помощью двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии точно не установлена: среди пациентов высокого риска рекомендуется выполнять исследование 1 раз в 1–2 года [18].

С целью оценки и выбора адекватного способа терапии требуется проведение дополнительных клинических исследований, особенно в детской популяции. Необходимо создание региональных государственных программ по обеспечению своевременных и адекватных диагностики и терапии остеопении/остеопороза и аваскулярных некрозов, а также осуществлению качественных хирургических вмешательств у пациентов с аваскулярными некрозами с индивидуальным подходом к выбору метода операции (костная пластика, введение стволовых клеток, протезирование).

Ограничения исследования

Исследование имеет ограничения вследствие следующих факторов: для сбора информации использовали данные медицинской документации, которые заполнялись не для целей настоящего исследования, поэтому точность полученных данных могла быть неабсолютной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, et al. NCI, NHLBI/PBMTc first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, and reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1725–1738. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.006.
2. Hautmann AH, Elad S, Lawitschka A, et al. Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int.* 2011;24(9):867–879. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01264.x.
3. Tauchmanová L, Colao A, Lombardi G, et al. Bone loss and its management in long-term survivors from allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4536–4545. doi: 10.1210/jc.2006–2870.
4. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):295–302. doi: 10.1038/bmt.2009.128.
5. Yao S, McCarthy PL, Dunford LM, et al. High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(4):393–398. doi: 10.1038/sj.bmt.1705918.
6. Petropoulou AD, Porcher R, Herr AL, et al. Prospective assessment of bone turnover and clinical bone diseases after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2010;89(11):1354–1361. doi: 10.1097/TP.0b013e3181d84c8e.
7. Czerwiński E, Badurski JE, Marcinowska-Suchowierska E, Osieleń J. Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2007;9(4):337–356.
8. Petryk A, Bergemann TL, Polga KM, et al. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):899–905. doi: 10.1210/jc.2005-1927.
9. Weillbaeche KN. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.*

Для определения остеопении/остеопороза до 2003 г. применяли данные рентгенологического исследования костей, так как проведение денситометрии было недоступно, что снижает точность оценки нарушений минерализации костной ткани.

Выборка представлена пациентами с различными клиническими диагнозами (см. описание в результатах), что ограничивает применение полученных результатов. Клинический центр располагал возможностью проводить адекватную терапию остеопении/остеопороза с использованием широкого спектра препаратов, что также может мешать применению результатов в клинических центрах, ограниченных в своих возможностях терапии больных после ТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение аллогенной ТГСК существенно повышает риск развития остеопении/остеопороза и аваскулярных некрозов у детей и подростков. Лечение нарушений костного минерального обмена представляет собой сложный и длительный процесс и требует применения комбинации препаратов и методов. Учет достоверных факторов риска, выделение групп пациентов с высоким риском развития данных осложнений и их ранняя диагностика позволяют провести своевременную терапию с целью улучшения качества жизни детей и подростков в отдаленном периоде после аллогенной ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ORCID

Y.V. Skvortsova

<http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>;

D.N. Balashov

<http://orcid.org/0000-0001-9950-2200>

E.V. Skorobogatova

<http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Z.B. Shekhovtsova

<http://orcid.org/0000-0002-9912-6572>

K.A. Voronin

<http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

A.A. Maschan

<http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

- 2000;6(2A):165–174. doi: 10.1016/s1083-8791(00)70039-5.
10. Tauchmanová L, De Rosa G, Serio B, et al. Avascular necrosis in long-term survivors after allogeneic or autologous stem cell transplantation: a single center experience and a review. *Cancer*. 2003;97(10):2453–2461. doi: 10.1002/cncr.11373.
11. Socié G, Cahn JY, Carmelo J, Vernant JP, Jouet JP, Ifrah N, et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of risk factors for 4388 patients by the Société Française de Greffe de Moëlle (SFGM). *Br J Haematol*. 1997;97(4):865–870. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.1262940.x.
12. Schulte CM, Beelen DW. Low pretransplant bone-mineral density and rapid bone loss do not increase risk for avascular osteonecrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2005;79(12):1748–1755. doi: 10.1097/01.tp.0000164353.86447.db.
13. Faraci M, Békássy AN, De Fazio V, et al. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S49–57. doi: 10.1038/bmt.2008.55.
14. Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, et al. Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;382:124–132. doi: 10.1097/00003086-200101000-00019.
15. Karimova EJ, Rai SN, Howard SC, et al. Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1525–1531. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9947.
16. McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(1):1–9. doi: 10.1038/bmt.2010.198.
17. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):6–21. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.002.
18. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(2):138–151. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.012.
19. Li X, Brazauskas R, Wang Z, et al. Avascular necrosis of bone following allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(4):587–592. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.567.
20. Schulte C, Beelen DW, Schaefer UW, Mann K. Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2000;11(4):344–353. doi: 10.1007/s001980070124.
21. Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis after blood and marrow transplantation: clinical aspects. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(2A):175–181. doi: 10.1016/s1083-8791(00)70040-1.
22. Savani BN, Donohue T, Kozanas E, et al. Increased risk of bone loss without fracture risk in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(5):517–520. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.01.085.
23. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, et al. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics*. 2008;121(3):e705–713. doi: 10.1542/peds.2007.1396.
24. Grover M, Bachrach LK. Osteoporosis in children with chronic illnesses: diagnosis, monitoring, and treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(4):271–282. doi: 10.1007/s11914-017-0371-2.
25. Лисицын А.О., Алексеева Е.И., Пинелис В.Г., и др. Опыт применения ибандроновой кислоты у больных с тяжелым течением ревматических болезней и системным остеопорозом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т.9. — №1 — С. 116–121. [Lisitsin AO, Alexeeva EI, Pinelis VG, et al. Experience of treatment with ibandronic acid in patients with severe rheumatological diseases and systemic osteoporosis. *Current pediatrics*. 2010;9(1):116–121. (In Russ).]
26. Почкайло А.С. Современные подходы к лечению остеопороза у детей // *Медицинские новости*. — 2013 — №7. — С. 42–48. [Pochkailo AS. Modern approaches to the treatment of osteoporosis in children. *Meditsinskie novosti*. 2013;(7):42–48. (In Russ).]
27. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):400–409. doi: 10.1210/jc.2008.1531.
28. Aricò M, Boccalatte MF, Silvestri D, et al. Osteonecrosis: an emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2003;88(7):747–753.
29. Bürger B, Beier R, Zimmermann M, et al. Osteonecrosis: a treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) — experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(3):220–225. doi: 10.1002/pbc.20244.
30. Faraci M, Calevo MG, Lanino E, et al. Osteonecrosis after allogeneic stem cell transplantation in childhood. A case-control study in Italy. AIEOP-SCT Group. *Haematologica*. 2006;91(8):1096–1099.
31. French D, Hamilton LH, Mattano LA Jr, et al. A PAI-1 (SERPINE1) polymorphism predicts osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111(9):4496–4499. doi: 10.1182/blood-2007-11-123885.
32. Ferrari P, Schroeder V, Anderson S, et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 genotype with avascular osteonecrosis in steroid-treated renal allograft recipients. *Transplantation*. 2002;74(8):1147–1152. doi: 10.1097/01.TP.0000035848.73883.1B.
33. Sharma S, Leung WH, Deqing P, et al. Osteonecrosis in children after allogeneic hematopoietic cell transplantation: study of prevalence, risk factors and longitudinal changes using MR imaging. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(8):1067–1074. doi: 10.1038/bmt.2011.234.
34. Pengde K, Fuxing P, Bin S, et al. Lovastatin inhibits adipogenesis and prevents osteonecrosis in steroid-treated rabbits. *Joint Bone Spine*. 2008;75(6):696–701. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.12.008.
35. Yang J, Wang L, Xu Y, et al. [An experimental osteonecrosis of femoral head induced by a combination of a single low-dose lipopolysaccharide and methylprednisone. (In Chinese).] *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2008;22(3):271–275.
36. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(7):1167–1187. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.03.024.
37. Ji WF, Ding WH, Ma ZC, et al. [Three-tunnels core decompression with implantation of bone marrow stromal cells (bMSCs) and decalcified bone matrix (DBM) for the treatment of early femoral head necrosis. (In Chinese).] *Zhongguo Gu Shang*. 2008;21(10):776–778.
38. Jones KB, Seshadri T, Krantz R, et al. Cell-based therapies for osteonecrosis of the femoral head. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(10):1081–1087. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.06.017.
39. Tzaribachev N, Vaegler M, Schaefer J, et al. Mesenchymal stromal cells: a novel treatment option for steroid-induced avascular osteonecrosis. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(3):232–234.