

Микрососудистые осложнения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

И.С. Моисеев, Б.В. Афанасьев

РЕФЕРАТ

Microvascular complications after haematopoietic stem cell transplantation

I.S. Moiseev, B.V. Afanasyev

SUMMARY

Microvascular complications after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are classified into several clinical syndromes, including veno-occlusive disease, posttransplantation thrombotic microangiopathy, idiopathic pneumonia syndrome and capillary leak syndrome. This is a rather uncommon group of clinical entities emerging after HSCT, but they are not uniformly recognized and are associated with high mortality rate. Up to 20-25% of early transplant-related mortality could be associated with these complications, depending on type of donor and conditioning regimen. This review focuses on current data about pathogenesis, diagnosis and current therapeutic strategies for microvascular complications.

Keywords: haematopoietic stem cell transplantation, veno-occlusive disease, posttransplantation thrombotic microangiopathy, idiopathic pneumonia syndrome, capillary leak syndrome.

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology

and Transplantation, St. Petersburg State Medical I.P. Pavlov University

Контакты: moisiv@mail.ru

Принято в печать: 13 июня 2011 г.

Микрососудистые осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) подразделяют на веноокклюзионную болезнь повышенной проницаемости капилляров. Это относительно редкая группа клинических состояний, возникающих после аллоТГСК, однако зачастую остающихся недиагностированными и связанными с высокой летальностью. В структуре причин ранней посттрансплантационной смертности данные осложнения могут составлять до 20-25% в зависимости от типа трансплантации и режима кондиционирования. В этом обзоре систематизируются имеющиеся на настоящий момент данные о патогенезе, обозначены критерии диагностики и характерные лабораторно-инструментальные признаки, рассмотрены различные тактики лечения микрососудистых осложнений и экспериментальные методы терапии.

Ключевые слова

аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, веноокклюзионная тромботическая микроангиопатия, идиопатический пневмонический синдром, синдром повышенной проницаемости капилляров.

ВВЕДЕНИЕ

Микрососудистые осложнения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК)- группа относительно редких, мало изученных клинических состояний, в основе патогенеза которых лежит повреждение микроциркуляторного русла. Сложность постановки диагноза микрососудистых осложнений связана с отсутствием специфических лабораторных маркеров, частым сочетанием с другими осложнениями трансплантации, неспецифичностью клинических проявлений.

В зависимости от преимущественного поражения органов-мишеней и основных клинических синдромов выделяют следующие варианты микрососудистых осложнений:

веноокклюзионная болезнь (ВОБ), посттрансплантационная тромботическая микроангиопатия (ТМА), идиопатический пневмонический синдром (ИПС) и синдром повышенной проницаемости капилляров (СППК). Эти осложнения аллоТГСК часто диагностируются поздно, что сопровождается высокой летальностью. В связи с этим особенно важно знание и четкое использование критериев диагностики данных состояний.

В данном обзоре будут подробно освещены патогенез, критерии и особенности диагностики, существующие методы лечения перечисленных выше микрососудистых осложнений аллоТГСК.

ВЕНООККЛЮЗИОННАЯ БОЛЕЗНЬ

ВОО впервые описана одним из основоположников метода аллогенной трансплантации костного мозга Е.Д. Томасом еще в конце 1970-х годов [1]. В дальнейшем вместо термина «веноокклюзионная болезнь», особенно в гастроэнтерологической литературе, стал также использоваться термин «синусоидальный обструктивный синдром», т. к. он более точно отражает патогенез данной патологии: повреждение печени на уровне синусоид с или без окклюзии печеночных венул и вен, которая не считается обязательной для развития клинической симптоматики [2]. Тем не менее термин «ВОО» по-прежнему традиционно используется в литературе.

Частота развития и летальность при ВОО варьируют, по данным разных авторов, от 0 до 70 % и от 20 до 50 % соответственно [3-5]. Наиболее масштабный проспективный анализ был проведен Европейским обществом по трансплантации костного мозга (ЕВМТ). На основании анализа более 2000 аллогенных трансплантаций костного мозга было установлено, что частота развития ВОО составила 8,9 %. Причем в 8 % случаев осложнение было квалифицировано как ВОО легкой степени, в 65 % - как ВОО средней степени, в 27 % - тяжелой степени. Летальность в группе больных с ВОО составила 18 %, причем в группе тяжелой ВОО - 67 % [6].

Патогенез ВОО до конца не изучен. Это связано с отсутствием достоверных воспроизводимых лабораторных моделей и небольшой частотой прижизненных биопсий печени из-за высокого риска кровотечения. Считается, что пусковым механизмом к развитию ВОО служит повреждение эндотелия в зоне 3 печеночного ацинуса [7]. Избирательное повреждение этой зоны, вероятно, связано с низким по сравнению с другими участками ацинуса содержанием глутатиона, что увеличивает чувствительность к оксидативному стрессу при введении химиопрепаратов [8]. Причем содержание глутатиона в эндотелиальных клетках синусоид меньше, чем в гепатоцитах, поэтому в первую очередь повреждается именно эндотелий [9-11]. Повреждение эндотелия сопровождается вовлечением в процесс печеночных синусоид и центральных венул, характеризуется субэндотелиальным отеком, кровоизлияниями, отложением фибрина и фактора Виллебранда в сосудистой стенке [7, 12]. На ранних стадиях ВОО преобладают процессы коагуляционного некроза синусоид и центральной венулы, повышенным содержанием в данных участках моноцитов. На поздних стадиях, около 7 дней от начала, развивается фиброз сосудистой стенки с частичной или полной окклюзией сосудов [13]. На моделях животных было показано, что важным звеном в патогенезе служат нарушения в системе коагуляции. В зоне повреждения эндотелия имеет место накопление и активация моноцитов, что сопровождается высвобождением и избыточной продукцией фактора Виллебранда, тромбомодулина, ингибитора активатора плазминогена-1, фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1β), эндотелина-1, P- и E-селектина, что приводит к активации тромбоцитарного звена гемостаза: увеличению тромбоцитарного тканевого фактора, адгезии и агрегации тромбоцитов и, как следствие, к тромбозу поврежденных венул [7, 9, 14-17] (рис. 1). Снижение естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III, протеин С, протеин S, также считается отличительной особенностью ВОО [18].

Основные клинические и генетические факторы риска ВОО, по мнению большинства авторов [2, 6, 19], перечислены ниже.

Факторы риска веноокклюзионной болезни:

- Предшествовавшая трансплантации патология печени (гепатит С, цирроз).
Повышение активности АлАТ до кондиционирования.
Предшествовавшее миелоаблятивное кондиционирование.
Высокодозное тотальное облучение тела.
Использование циклофосфида в режиме кондиционирования.
Миелоаблятивная доза перорального бусульфана в режиме кондиционирования.
Сочетание бусульфана и циклофосфида в режиме кондиционирования.
Веноокклюзионная болезнь в анамнезе.
Индекс Карновского менее 90 %.
Трансплантация костного мозга в период прогрессии острого лейкоза.
Предшествовавший гемохроматоз печени.
Носительство аллеля гена гемохроматоза С282Y.
Мутация гена карбамилфосфатсинтетазы 1с 4340С > А.
Мутация гена фактора V 1691G > А.
Диагноз ВОО ставится на основании клинических признаков. Были предложены следующие диагностические критерии.

Системные критерии:

1. Желтуха.
2. Гепатомегалия или боль в правом подреберье.
3. Асцит и/или необъяснимая прибавка массы тела.

Балтиморские критерии:

- Повышение билирубина на 35 мкмоль/л и более до дня +21 после ТГСК и наличие двух из трех критериев:
 1. Болезненная гепатомегалия.
 2. Прибавка массы тела на 5 % и более.
 3. Асцит.

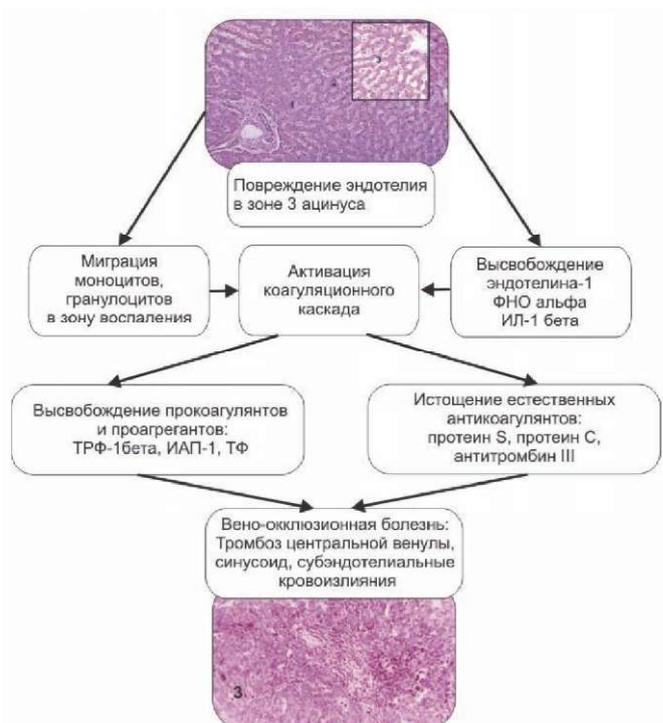


Рис. 1. Патогенез веноокклюзионной болезни
1, 2, 3 - зоны печеночного ацинуса; ИАП - ингибитор активатора плазминогена; ТФ - тромбоцитарный тканевый фактор; ТРФ - тканевый ростовой фактор; ФНО - фактор некроза опухолей.

Модифицированные Сизтлские критерии:

- Возникновение двух из трех перечисленных ниже событий в первые 20 дней после ТГСК:
 1. Гипербилирубинемия 35 мкмоль/л и более.
 2. Гепатомегалия или боль в правом подреберье.
 3. Необъяснимая прибавка массы тела ($> 2\%$ от исходной), связанная с задержкой жидкости.

Общим для всех критериев считается наличие гипербилирубинемии более 35 мкмоль/л, болезненной гепатомегалии, задержки жидкости в ранний срок после трансплантации [19]. Медиана возникновения ВОБ - 8,5 дня [20]. Наиболее часто в настоящий момент используются модифицированные Сизтлские критерии. При ретроспективном сравнении Балтиморских и Сизтлских критериев у 100 реципиентов аллогенного костного мозга было показано, что 8 % пациентов удовлетворяли Балтиморским критериям и 32 % - Сизтлским, причем 50-дневная летальность в первой группе была 75 %, во второй - 28 %. Таким образом, Балтиморские критерии учитывают преимущественно пациентов с тяжелой формой ВОБ [21].

Разделение по степени тяжести ВОБ основано на клиническом течении болезни и зачастую бывает ретроспективным. Следует отметить большое прогностическое значение определения тяжести ВОБ. Если при легкой форме ВОБ летальность составляет 10 %, то при тяжелой форме может достигать 90 %. Особо высокая летальность у больных с тяжелой ВОБ наблюдается в случае развития асцита и увеличения билирубина более 350 мкмоль/л. Основными причинами смерти у больных ВОБ бывают гепаторенальный синдром и полиорганная недостаточность.

Классификация веноокклюзионной болезни по степени тяжести [5]:

- Легкая ВОБ:
 - 1) нет ухудшения общего состояния;
 - 2) не требует терапии;
 - 3) клинические проявления исчезают без лечения.
- ВОБ средней тяжести:
 - 1) есть ухудшение общего состояния;
 - 2) требует лечения (диуретики для коррекции задержки жидкости или анальгетики).
- Тяжелая ВОБ:
 - 1) симптомы ВОБ не разрешились к дню +100;
 - 2) пациент умер от осложнений ВОБ.

Несмотря на наличие четко определенных критериев диагностики, диагноз ВОБ часто может представлять трудности для практического врача, т. к. клиническая симптоматика может быть сходна при токсическом и вирусном гепатите, сепсисе с полиорганной недостаточностью, острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), передозировке и токсичности ингибиторов кальциневрина. В связи с этим диагноз ВОБ ставится после исключения других причин развития подобного симптомокомплекса.

В проведении дифференциального диагноза в таких ситуациях могут помочь дополнительные лабораторные исследования, хотя они и не считаются определяющими. В нескольких одноцентровых исследованиях было показано, что уровень протеина С, антитромбина III (АТШ) у пациентов с ВОБ средней и тяжелой степени были статистически значимо ниже ($p < 0,0001$), а тканевый активатор плазминогена и N-терминальный пропептид проколлагена III типа (P3NP) были статистически значимо выше ($p < 0,0001$), чем у пациентов без ВОБ. Причем изменение уровня протеина С, АТШ и P3NP отмечалось до развития клинической симптоматики [18, 20]. Отличительной особенностью описанных выше маркеров при ВОБ по сравнению с тяжелым сепсисом

служит отсутствие лабораторных признаков диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Дополнением к клиническим данным могут быть ультразвуковое и доплерографическое исследования, выявляющие у больных с ВОБ асцит, утолщение стенок желчного пузыря (> 8 мм), замедление кровотока или обратный ток крови в портальной вене, повышенную извитость печеночных вен, повышенный индекс резистентности печеночной артерии [22]. Диагноз ВОБ подтверждается при тонкоигольной или трансъюгулярной биопсии печени. Трансъюгулярная катетеризация печеночных вен выявляет также изменение градиента давления между системами воротной и печеночной вены более 10 мм.

Легкая форма ВОБ не требует лечения. При среднетяжелой форме проводится симптоматическая терапия в виде ограничения объема инфузии, применения мочегонных средств, поддержания отрицательного баланса, коррекции гипоальбуминемии, заместительной почечной терапии при развитии острой почечной недостаточности, искусственной вентиляции при развитии некупируемого отека легких. Для тяжелой формы ВОБ на сегодня не существует общепризнанной эффективной терапии. Прогноз у пациентов, у которых наблюдается быстрый рост билирубина, повышение активности АЛАТ > 750 МЕ/л, развивается тромбоз печеночной вены и полиорганная недостаточность, остается крайне неблагоприятным [2].

Учитывая, что важную роль в патогенезе играют нарушения системы коагуляции, проводились многочисленные исследования препаратов, используемых при тромбозах другой этиологии. Несмотря на то что в достаточно большом количестве ретроспективных и рандомизированных исследований было показано снижение частоты ВОБ при профилактическом использовании гепарина, а профилактика гепарином признана стандартом во многих трансплантационных центрах [23-26], ряд авторов считают, что гепарин не предотвращает развитие тяжелой ВОБ, которая служит основной причиной летальности [2]. Также обнадеживающими были ранние сообщения об эффективности при ВОБ тканевого активатора плазминогена (ТАП) [27, 28]. Однако многоцентровой анализ случаев лечения ТАП показал, что при эффективности терапии около 30 % геморрагические осложнения имели 90 % пациентов, при этом 24 % осложнений были тяжелыми и 7 % - фатальными. На основании этого анализа был сделан вывод, что риск применения ТАП превосходит его терапевтические преимущества [29]. Несколько лучшие результаты были получены при использовании для лечения ВОБ рекомбинантного АТШ. В одноцентровых исследованиях I-II фазы и серии сообщений рекомбинантный АТШ статистически значимо снижал смертность, тяжесть клинических проявлений, длительность госпитализации среди пациентов с ВОБ [30-32]. Однако небольшое число пациентов в исследованиях, ретроспективный контроль и отсутствие многоцентровых исследований на настоящий момент не позволяют рекомендовать данный вид терапии в рутинной клинической практике.

Наиболее перспективным препаратом для лечения ВОБ сейчас представляется дефибротид. Дефибротид - это одноцепочечный полидезоксирибонуклеотид, получаемый из свиной слизистой оболочки методом контролируемой деполимеризации. Механизм действия данного препарата не до конца изучен, но считается, что он действует как на коагуляционное звено патогенеза, увеличивая количество эндогенного ТАП и снижая активность ингибитора активатора плазминогена-1, так и на клеточное звено, оказывая влияние на агрегацию тромбоцитов, экспрессию тромбомодулина эндотелиальными клетками, продукцию супероксида анионов моноцитами [33].

В исследованиях I-II фазы у пациентов с тяжелой ВОБ было показано значительное статистически значимое улучшение 100-дневной выживаемости. Частота полных ответов составляла 35-45 %, хотя без использования дефибротида летальность была 85-90 % [33-35]. В 2003-2004 г. препарат получил статус «орфанного» в США и Европе и стал доступен в этих странах по программам именного использования препарата. В настоящий момент проводится исследование дефибротида III фазы для профилактики и лечения ВОБ.

Таким образом, только симптоматическая терапия ВОБ общепризнана. Из экспериментальных методов лечения на настоящий момент можно рекомендовать АТШ, который зарегистрирован в России и не вызывает значимых побочных эффектов, и дефибротид в случае его получения по программе именного применения и одобрения его использования этическим комитетом учреждения.

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ

ТМА - достаточно давно описанный клинический синдром, часто связанный с терапией ингибиторами кальциневрина, проявляющийся необъяснимой почечной недостаточностью, неврологической симптоматикой [36]. Тем не менее длительное время не были четко сформулированы диагностические критерии, клинические проявления и патоморфологические особенности этого синдрома. Не существовало также единого названия для обозначения этой клинической единицы. В литературе использовались термины «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура» (ТТП), «гемолитический уремический синдром» (ГУС) или «ТТП-ГУС». Однако патогенез и клинические проявления ТМА отличаются от описанных выше синдромов, возникающих вне связи с ТГСК. На основании консенсусов Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) 2007 г. и Национального института сердца, легких и крови США (NHLBI) 2005 г. на сегодня закрепилось название «посттрансплантационная тромботическая микроангиопатия» [37].

Частота и летальность при ТМА сильно варьируют. Это связано с отсутствием единых критериев диагностики. В 5 наиболее крупных исследованиях частота ТМА составляла 6-31 %, летальность - 0-79 %. При этом ТМА редко указывалась как непосредственная причина смерти и часто была связана с другими осложнениями трансплантации, такими как сепсис, РТПХ, инвазивные микозы, реактивация вирусных инфекций. Основные факторы риска ТМА представлены ниже [38-42].

Факторы риска посттрансплантационной тромботической микроангиопатии [37]:

- Острая РТПХ II-IV степени.
- Неродственный донор.
- HLA-несовместимый донор.
- Миелоаблятивное кондиционирование.
- Пероральный прием бусульфана 16 мг/кг.
- Назначение такролимуса в качестве профилактики РТПХ.
- Назначение сиролимуса в качестве профилактики РТПХ.
- АВ0-несовместимость.
- Женский пол реципиента.
- Пожилой возраст.
- Использование антилимфоцитарного глобулина в режиме кондиционирования.
- Серонегативный по цитомегаловирусу реципиент.
- Использование метилпреднизолона.

Таблица 1. Сравнение классической тромботической тромбоцитопенической пурпуры и посттрансплантационной тромботической микроангиопатии [37]

Критерий	ТМА	ТТП
Этиология	Неизвестна	Дефицит AD-AMTS13, вызванный аутоантителами
Патологоанатомические данные	Тромботическая микроангиопатия с преимущественным поражением почечных капилляров	Системная тромботическая микроангиопатия
Факторы риска	Женский пол, острая РТПХ, неродственный или несовместимый донор	Женский пол, негроидная раса
Проявления	Гемолитическая анемия, повышение ЛДГ и креатинина, тромбоцитопения	Гемолитическая анемия, повышение ЛДГ и креатинина, тромбоцитопения
Эффективные методы лечения	Симптоматическая терапия, отмена ингибиторов кальциневрина	Обменный плазмаферез, иммуносупрессивная терапия

Патогенез ТМА до конца не выяснен. В нескольких независимых исследованиях показано, что он отличается от такового при ТТП. Так, при идиопатической ТТП основным фактором патогенеза считается значительное уменьшение количества (вероятно, аутоиммунного генеза) ADAMTS13 протеазы, расщепляющей фактор Виллебранда, что приводит к образованию мультимеров фактора Виллебранда и системной агрегации тромбоцитов [43]. При ТМА значимого снижения уровня ADAMTS13 не выявлено [44-45] (табл. 1). Вероятно, изначальным событием при ТМА бывает повреждение эндотелия за счет высокодозной химиотерапии, острой РТПХ, инфекционных агентов. Дальнейшее высвобождение цитокинов (ИЛ-1^α, ФНО-α, интерферон-γ) приводит к апоптозу эндотелиоцитов, адгезии лейкоцитов, активации тромбоцитов, запуску коагуляционного каскада [46]. Механизмы апоптоза при ТМА были исследованы *in vitro* на культуре эндотелиальных клеток. Показано, что при использовании плазмы от больных с классической ТТП апоптоз наступает посредством активации Fas-рецептора и каспазного пути с участием каспаз-1 и -3. При использовании антител к Fas-рецептору и каспазам апоптоз клеток эндотелия не отмечен [47]. Интересно, что апоптоз наступал исключительно в клетках эндотелия капилляров почек, кожи, головного мозга, но не в культурах клеток эндотелия крупных сосудов или легких. Генез такой селективности неясен, но свидетельствует о специфичности органного поражения при ТТП и ТМА [48].

Специфических лабораторных маркеров ТМА нет. Кроме того, пациенты, которым устанавливается диагноз ТМА, часто имеют полиорганную недостаточность, что затрудняет проведение дифференциального диагноза. В настоящий момент для постановки диагноза используются как критерии ЕВМТ, так и ВМТ СТН (табл. 2). При сравнительной оценке этих двух систем, выявлено, что обе имеют свои ограничения. Не все пациенты в дебюте ТМА могут иметь почечную и/или мозговую симптоматику, и эти пациенты не подпадают под ВМТ СТН критерии; также не все пациенты при развитии ТМА имеют уровень шизоцитов более 4 %, что снижает специфичность критериев ЕВМТ [51]. Таким образом, несмотря на то что большой прогресс был сделан в стандартизации диагностики ТМА, по-видимому, потребуются дальнейшая адаптация критериев диагностики к клинической практике.

Учитывая, что использование циклоспорина, такролимуса и сиролимуса - основной фактор риска ТМА, единственным эффективным методом лечения может быть снижение дозы или отмена ингибиторов кальциневрина.

Таблица 2. Диагностические критерии посттрансплантационной тромботической микроангиопатии [49, 50]

Критерии ВМТ СТН*	Критерии ЕВМТ*
1. Более 2 % шизоцитов в мазке периферической крови	1. Более 4 шизоцитов
2. Повышение ЛДГ выше норм местной лаборатории	2. Вновь возникшая длительная или прогрессирующая тромбоцитопения (< 50 000/мкл или менее 50 от исходного)
3. Наличие почечной и/или неврологической дисфункции при отсутствии другой видимой причины	3. Внезапное и стойкое повышение ЛДГ
4. Отрицательный прямой тест Кумбса	4. Снижение гемоглобина или увеличение потребности в трансфузиях
	5. Снижение гаптоглобина сыворотки

* Необходимо наличие всех критериев.

** Критерии 1-3 обязательны. Критерии 4-5 повышают вероятность диагноза.

В случае наличия сопутствующей тяжелой РТПХ оправдан переход на терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Однако остается неизвестным, показана ли полная отмена базовой иммуносупрессии или достаточно снижения дозы [50]. Самостоятельное использование ГКС для лечения ТМА остается крайне сомнительным, но их назначение может быть оправданным при ранней отмене базовых иммунодепрессантов для профилактики острой РТПХ [52]. Других доказанных методов лечения этой патологии не существует. Хотя была показана эффективность обменного плазмафереза при идиопатической ТТП [53], применение данного метода при ТМА в большинстве исследований показало либо крайне низкую эффективность, либо не было успешным ни у одного пациента [38, 40, 42]. В связи с этим использование плазмафереза в рутинной клинической практике не может быть рекомендовано [50]. Из экспериментальных методов лечения имеются единичные сообщения об эффективности терапии ритуксимабом [54] и дефибротидом [55], но требуются дополнительные исследования для ее подтверждения.

ИДИПАТИЧЕСКИЙ ПНЕВМОНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Определение ИПС было дано в 1993 г. группой экспертов Национальных институтов здоровья США. Это неинфекционное интерстициальное поражение легких, развивающееся в ранний срок после аллоТГСК [56]. Частота этого осложнения, по данным различных источников, при миелоаблативных режимах кондиционирования (МАК) составила 7-15 %, при режимах кондиционирования со сниженной токсичностью значительно меньше - около 2 %. Медиана возникновения ИПС составляет 16-22 дня после аллоТГСК в зависимости от режима кондиционирования. Прогноз у пациентов с данной патологией крайне неблагоприятный. Летальность составляет 50-80 % [57-59]. Основными факторами риска ИПС служат МАК, пожилой возраст, острый лейкоз или миелодиспластический синдром как основной диагноз, использование высокодозного тотального облучения тела [59].

Патогенез ИПС до конца не уточнен. Считается, что в основе лежит повреждающее действие на эндотелий легочных капилляров высокодозной химиотерапии или облучения [60]. В качестве модели ИПС используется модель РТПХ на мышцах с трансплантацией клеток селезенки с высоким содержанием лимфоцитов. На этой модели показано появление интерстициальной пневмонии, гистологически соответствующей ИПС, что говорит о важной роли аллоиммунного компонента в развитии этого синдрома. Показано, что наиболее важным моментом в патогенезе служит аккумуляция в легочной ткани моноцитов, Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ [61]. На нокаутированных мышцах также показано, что наиболее важными изменениями цитокинового профиля при ИПС считаются гиперпродукция ФНО-а и снижение продукции интерферона-у, что приводит к апоптозу эндотелиальных клеток и индукции NF^α-зависимого воспаления [62-64]. Тем не менее остается неясным, насколько стати-

стически значимо данные, полученные на этой лабораторной модели, соотносятся с патогенезом у пациентов с ИПС, хотя такие моменты, как, например, гиперпродукция ФНО-а, и были подтверждены клинически [65].

Диагностика ИПС часто может представлять сложность, т. к. это диагноз исключения. Появление дыхательной недостаточности и интерстициальной пневмонии на основании рентгенологического исследования в первые 1-3 нед. после ТГСК - основные симптомы, которые заставляют заподозрить ИПС. Однако необходимость длительного обследования для исключения бактериальной, грибковой, вирусной или паразитарной этиологии пневмонии или биопсии легкого затягивает установление диагноза. Большинству таких пациентов требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ), что приводит к увеличению частоты вторичных вентиляционно-ассоциированных пневмоний. Диагностические критерии были разработаны Национальными институтами здоровья США и представлены ниже [56]. Дополнительные специфических лабораторных маркеров не существует. Факторы риска ранней летальности - это необходимость ИВЛ, развитие почечной недостаточности или потребности в вазопрессорах в первые 3 дня от начала ИПС [59].

Диагностические критерии идиопатического пневмонического синдрома [56]:

1. Распространенное интерстициальное поражение легких:

- а) многодолевые инфильтраты по данным рентгенограммы грудной клетки или КТ;
- б) клинические признаки пневмонии (кашель, одышка, хрипы в легких);
- в) повышение артериально-альвеолярного градиента или потребность в поддержке кислородом.

2. Отсутствие респираторной инфекции:

- а) бронхоальвеолярный лаваж с отрицательными посевами на флору, грибы, ПЦР вирусов;
- б) биопсия легкого с отсутствием данных за инфекцию.

Общепринятых методов лечения ИПС не разработано.

В ретроспективных анализах показано, что назначение ГКС в дозе, эквивалентной 1-4 мг/кг метилпреднизолона, может оказывать положительное влияние на выживаемость [59, 66]. Также в небольшой группе пациентов был показан положительный эффект терапии ингибитором ФНО-а этанерцептом. 60-дневная выживаемость у пациентов, получавших сочетание ГКС и этанерцепта, составляла 60 %, что существенно выше полученной в исторической группе контроля [58]. Однако отсутствие проспективных рандомизированных исследований с включением достаточного количества пациентов на настоящий момент не позволяет однозначно рекомендовать определенный терапевтический подход.

СИНДРОМ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КАПИЛЛЯРОВ

СППК - наименее изученное осложнение после аллоТГСК. Оно проявляется задержкой жидкости, внезапным необъяснимым появлением генерализованных отеков, гипоальбуминемией, гипотензией или шоком из-за перераспределения жидкости. Часто СППК связан с синдромом острого приживления [67], хотя неясно, можно ли объединять эти два синдрома в одну клиническую патологию. По данным литературы, частота этого синдрома варьирует от 6 до 42 %, причем частота при неродственных аллоТГСК существенно выше. К факторам риска СППК относятся возраст, использование ростовых факторов, циклоспорина А, трансплантация

ЛИТЕРАТУРА

от неродственного донора [68]. Исследований, оценивавших летальность непосредственно от СППК, при аллотГСК практически нет. Летальность при синдроме острого приживления, который имеет много общих клинических проявлений, составляет, по данным разных авторов, 18-60 % [67].

Патогенез СППК остается малоизученным. Вероятно, важную роль, как и при других микрососудистых осложнениях ТГСК, играет повреждение эндотелия кондиционированием [67]. Дальнейшая цепочка молекулярных изменений, приводящих к основным симптомам, практически не изучена, хотя имеются исследования о повышении концентрации эндотелиального фактора роста сосудов А (VEGF-А) как в лабораторных моделях СППК [69], так и у пациентов с идиопатическим СППК [70]. VEGF-А, в свою очередь, служит известным фактором, повышающим проницаемость эндотелия [71-72].

Диагностическим критерием СППК считается возникновение следующих симптомов в первые 30 дней после ТГСК: 1) увеличение массы тела более чем на 3 % за счет задержки жидкости в течение 24 ч; 2) отсутствие эффекта от терапии петлевыми диуретиками; 3) отсутствие предшествовавшей почечной недостаточности. Дополнительные клинические симптомы - быстро прогрессирующие гипоальбуминемия и отечный синдром [68].

Терапия СППК преимущественно симптоматическая. Это диуретики и ограничение инфузии жидкости при отсутствии гипотензии, восполнение объема циркулирующей жидкости при наличии гипотензии, тщательный мониторинг и коррекция концентрации циклоспорина А и такролимуса, возможно использование гемофильтрации [67]. Имеется единичное сообщение об успешном лечении СППК антагонистом VEGF бевацизумабом [73], но клинические исследования с использованием этого препарата не проводились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что, несмотря на значительный прогресс в систематизации, диагностике и исследовании патогенеза микрососудистых осложнений после ТГСК, они до сих пор остаются «серой» зоной трансплантологии. В клинической практике микрососудистые осложнения часто остаются недиагностированными и связаны с плохим прогнозом. В патогенезе этих осложнений также многое остается неизученным. Хотя провоцирующим фактором в развитии всех этих осложнений считается токсическое воздействие режима кондиционирования на эндотелий, неизвестно, почему развивается тот или иной синдром, а такие осложнения, как ВОБ, ИПС и СППК, часто имеют общие клинические проявления: интерстициальный отек легких, генерализованный отечный синдром. Кроме того, у части пациентов имеется сочетание нескольких микрососудистых осложнений или их сочетание с тяжелой РТПХ [37, 59]. Учитывая появление сообщений, что эндотелий может быть независимой мишенью РТПХ [74, 75], в ближайшее время можно ожидать пересмотра взглядов на микрососудистые осложнения и их классификации.

Хотя частота возникновения микрососудистых осложнений значительно уменьшилась после внедрения режимов кондиционирования со сниженной токсичностью, использование новых препаратов, таких как гемтузумаб (Милотарг) или сиролimus, приводило к значительному увеличению частоты ВОБ и ТМА [76-78]. В связи с этим данное направление трансплантологии останется актуальным и в ближайшем будущем, а определение специфических маркеров для диагностики и дальнейшее исследование таргетных методов лечения позволят улучшить прогноз для этой группы пациентов.

1. Shulman H.M., McDonald G.B., Matthews D. et al. An analysis of hepatic venoocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 1980; 79(6): 1178-91.
2. McDonald G.B. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology* 2010; 51(4): 1450-60.
3. Carreras E., Granena A., Rozman C. Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplant. *Blood Rev.* 1993; 7(1): 43-51.
4. Shulman H.M., Hlinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease-liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992; 10(3): 197-214.
5. McDonald G.B., Hinds M.S., Fisher L.D. et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 255.
6. Carreras E. et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: A prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1998; 92(10): 3599-604.
7. Wadleigh M., Ho V., Momtaz P., Richardson P. Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr. Opin. Hematol.* 2003; 10(6): 451-62.
8. el Mouelhi M., Kauffman F.C. Sublobular distribution of transferases and hydrolases associated with glucuronide, sulfate and glutathione conjugation in human liver. *Hepatology* 1986; 6(3): 450-6.
9. Coppell J.A., Brown S.A., Perry D.J. Veno-occlusive disease: cytokines, genetics, and haemostasis. *Blood Rev.* 2003; 17(2): 63-70.
10. DeLeve L.D. Dacarbazine toxicity in murine liver cells: a model of hepatic endothelial injury and glutathione defense. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 268(3): 1261-70.
11. DeLeve L.D. Glutathione defense in non-parenchymal cells. *Semin. Liver Dis.* 1998; 18: 403-13.
12. Shulman H.M., Gown A.M., Nugent D.J. Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules. *Am. J. Pathol.* 1987; 127(3): 549-58.
13. DeLeve L.D., McCuskey R.S., Wang X. et al. Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology* 1999; 29(6): 1779-91.
14. Castenskold E.C., Kelsey S.M., Collins P.W. et al. Functional hyperactivity of monocytes after bone marrow transplantation: possible relevance for the development of post-transplant complications or relapse. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 15(6): 879-84.
15. Collins P.W., Gutteridge C.N., O'Driscoll A. et al. von Willebrand factor as a marker of endothelial cell activation following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1992; 10(6): 499-506.
16. Spelser W., Kaplotts S., Kopp C.W. et al. Effect of intradermal tumor necrosis factor-alpha-induced inflammation on coagulation factors in dermal vessel endothelium. An in vivo study of human skin biopsies. *Thromb. Haemost.* 2001; 85(2): 362-7.
17. Ho V.T., Revta C., Richardson P.G. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(3): 229-37.
18. Tanikawa S., Mori S., Ohhashi K. et al. Predictive markers for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a prospective single center study. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26(8): 881-6.
19. Senzolo M., Germani G., Cholongitas E. et al. Veno occlusive disease: update on clinical management. *W. J. Gastroenterol.* 2007; 13(29): 3918-24.
20. Lee J.H., Lee K.H., Kim S. et al. Relevance of proteins C and S, antithrombin III, von Willebrand factor, and factor VIII for the development of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation: a prospective study. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(9): 883-8.
21. Bostein M.D., Paltiel O.B., Thibault A. et al. A comparison of clinical criteria for the diagnosis of veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992; 10(5): 439-43.
22. Coy D.L., Ormazabal A., Godwin J.D. et al. Imaging evaluation of pulmonary and abdominal complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Radiographics* 2005; 25(2): 305-17.
23. Simon M., Hahn T., Ford L.A. et al. Retrospective multivariate analysis of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: possible beneficial use of low molecular weight heparin. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27(6): 627-33.
24. Cahn J.Y., Flesch M., Brilon A. et al. Prevention of veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation: heparin or no heparin? *Blood* 1992; 80(8): 2149-50.
25. Attal M., Huguet F., Ruble H. et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood* 1992; 79(11): 2834-40.
26. Or R., Nagler A., Shpilberg O. et al. Low molecular weight heparin for the prevention of veno-occlusive disease of the liver in bone marrow transplantation patients. *Transplantation* 1996; 61(7): 1067-71.
27. Goyal R.K., Wall D.A., Yu L.C. Identification of patients with hepatic veno-occlusive disease likely to respond to r-TP therapy. *Blood* 1993; 10: 632a.

28. Bajwa R.P., Cant A.J., Abinun M. et al. Recombinant tissue plasminogen activator for treatment of hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation in children: effectiveness and a scoring system for initiating treatment. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 591-7.
29. Bearman S.I., Lee J.L., Baron A.E., McDonald G.B. Treatment of hepatic venoocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood* 1997; 89(5): 1501-6.
30. Budingier M.D., Bouvier M., Shah A., McDonald G.B. Results of a phase 1 trial of anti-thrombin III as prophylaxis in bone marrow transplant patients at risk for venoocclusive disease. *Blood* 1996; 88: 172a [abstract].
31. Morris J.D., Harris R.E., Hashmi R. et al. Antithrombin-III for the treatment of chemotherapy-induced organ dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20(10): 871-8.
32. Haire W.D., Ruby E.I., Stephens L.C. et al. A prospective randomized double-blind trial of antithrombin III concentrate in the treatment of multiple-organ dysfunction syndrome during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 1998; 4(3): 142-50.
33. Richardson P.G., Elias A.D., Krishnan A. et al. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood* 1998; 92(3): 737-44.
34. Richardson P.G., Soiffer R.J., Antin J.H. et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(7): 1005-17.
35. Richardson P.G., Murakami C., Jin Z. et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood* 2002; 100(13): 4337-43.
36. Powles R.L., Clink H.M., Spence D. et al. Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation. *Lancet* 1980; 1(8164): 327-9.
37. Kojouri K., George J.N. Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr. Opin. Oncol.* 2007; 19(2): 148-54.
38. Hahn T., Alam A., Lawrence D. et al. Thrombotic microangiopathy after allogeneic blood and marrow transplantation is associated with dose-intensive myeloablative conditioning regimens, unrelated donor, and methylprednisolone T-cell depletion. *Transplantation* 2004; 78: 1515-22.
39. Martinez M., Bucher C., Stussi G. et al. Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 993-1000.
40. Cutler C., Henry N., Magee C. et al. Sirolimus and thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 551-7.
41. Hale G., Bowman L., Rochester R. et al. Hemolytic uremic syndrome after bone marrow transplantation: clinical characteristics and outcome in children. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 912-920.
42. Nakamae H., Yamane T., Hasegawa T. et al. Risk factor analysis for thrombotic microangiopathy after reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Hematol.* 2006; 81: 525-31.
43. George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1927-35.
44. van der Plas R.M., Schiphorst M.E., Huizinga E.G. et al. von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1999; 93: 3798-802.
45. Peyvandi F., Siboni S., Lambertenghi-Delliers G. et al. Prospective study on the behavior of the metalloprotease ADAMTS13 and of von Willebrand factor after bone marrow transplantation. *Br. J. Haematol.* 2006; 134: 187-95.
46. Daly A.S., Xenocostas A., Lipton J.H. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30(11): 709-15.
47. Mitra D., Kim J., MacLow C. et al. Role of caspases 1 and 3 and Bcl-2-related molecules in endothelial cell apoptosis associated with thrombotic microangiopathies. *Am. J. Hematol.* 198; 59: 279-87.
48. Mitra D., Jaffe E., Weksler B. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 1996; 88: 1224-34.
49. Ruutu T., Barosi G., Benjamin R.J. et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007; 92(1): 95-100.
50. Ho V.T., Cutler C., Carter S. et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 571-5.
51. Kennedy G.A., Bleakley S., Butler J. et al. Posttransplant thrombotic microangiopathy: sensitivity of proposed new diagnostic criteria. *Transfusion* 2009; 49(9): 1884-9.
52. Crowther M.A., George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2008 update. *Cleve Clin. J. Med.* 2008; 75(5): 369-75.
53. Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A. et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 393-7.
54. Marr H., McDonald E.J., Merriman E. et al. Successful treatment of transplant-associated microangiopathy with rituximab. *N. Z. Med. J.* 2009; 122(1292): 72-4.
55. Corti P., Uderzo C., Tagliabue A. et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29(6): 542-3.
56. Clark J.G., Hansen J.A., Hertz M.I. et al. NHLBI workshop summary: idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1601-6.
57. Kantrow S.P., Hackman R.C., Boeckh M. et al. Idiopathic pneumonia syndrome: changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 1079-86.
58. Yanik G., Hellerstedt B., Custer J. et al. Etanercept (Enbrel) administration for idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002; 8: 395-400.
59. Fukuda T., Hackman R.C., Guthrie K.A. et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 2777-85.
60. Shankar G., Cohen D.A. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation: the role of pre-transplant radiation conditioning and local cytokine dysregulation in promoting lung inflammation and fibrosis [review]. *Int. J. Exp. Pathol.* 2001; 82: 101-13.
61. Shankar G., Bryson J.S., Jennings C.D. et al. Idiopathic pneumonia syndrome in mice after allogeneic bone marrow transplantation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1998; 18(2): 235-42.
62. Hildebrandt G.C., Olkiewicz K.M., Corion L.A. et al. Donor-derived TNF-alpha regulates pulmonary chemokine expression and the development of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2004; 104(2): 586-93.
63. Shukla M., Yang S., Milla C. et al. Absence of host tumor necrosis factor receptor 1 attenuates manifestations of idiopathic pneumonia syndrome. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005; 288(5): L942-9.
64. Mauermann N., Burian J., von Garnier C. et al. Interferon-gamma regulates idiopathic pneumonia syndrome, a Th17+CD4+ T-cell-mediated graft-versus-host disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178(4): 379-88.
65. Hauber H.P., Mikkila A., Erich J.M. et al. TNFalpha, interleukin-10 and interleukin-18 expression in cells of the bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary complications following bone marrow or peripheral stem cell transplantation: a preliminary study. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30(8): 485-90.
66. Kantrow S.P., Hackman R.C., Boeckh M. et al. Idiopathic pneumonia syndrome: changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. *Transplantation* 1997; 63(8): 1079-86.
67. Spitzer T.R. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27(9): 893-8.
68. Nurnberger W., Willers R., Burdach S. et al. Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation. *Ann. Hematol.* 1997; 74(5): 221-4.
69. Carpenter T.C., Schomberg S., Stenmark K.R. Endothelin-mediated increases in lung VEGF content promote vascular leak in young rats exposed to viral infection and hypoxia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005; 289(6): L1075-82.
70. Kinoshita Y., Kasaoka S., Fujita M. et al. Synchronized changes in serum vascular endothelial growth factor during the clinical course of chronic systemic capillary leak syndrome. *Intern. Med.* 2010; 49(8): 791-4.
71. Becker P.M., Alcasabas A., Yu A.Y. et al. Oxygen-independent upregulation of vascular endothelial growth factor in ventilated pulmonary ischemia in isolated ferret lungs. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000; 22(3): 272-9.
72. Kaner R.J., Crystal R.G. Pathogenesis of high altitude pulmonary edema: does alveolar epithelial lining fluid vascular endothelial growth factor exacerbate capillary leak? *High Alt. Med. Biol.* 2004; 5(4): 399-409.
73. Yabe H., Yabe M., Koike T. et al. Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab. *Blood* 2010; 115(13): 2723-4.
74. Zhou H., Li Q., Zou P., You Y. Endothelial cells: a novel key player in immunoregulation in acute graft-versus-host disease? *Med. Hypotheses* 2009; 72(3): 387-9.
75. Tichelli A., Gratwohl A. Vascular endothelium as novel target of graft-versus-host disease. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2009; 22(2): 147-57.
76. Nabhan C., Rundhaugen L., Jatoti M. et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg TM) is infrequently associated with sinusoidal obstructive syndrome/venoocclusive disease. *Ann. Oncol.* 2004; 15(8): 1231-6.
77. Rodriguez R., Nakamura R., Palmer J.M. et al. A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens. *Blood* 2010; 115(5): 1098-105.
78. Rosenbeck L.L., Kiel P.J., Kalsekar I. et al. Prophylaxis with sirolimus and tacrolimus ± antithymocyte globulin reduces the risk of acute graft-versus-host disease without an overall survival benefit following allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010 Dec 2.