

УДК 616-06.24-001

Поражения легких неинфекционного генеза после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ю.А. ЛЕРХЕНДОРФ, В.М. ДЕЛЯГИН, Е.В. СКОРОБОГАТОВА, Д.Н. БАЛАШОВ, Ю.В. СКВОРЦОВА, А.А. ДЕМУШКИНА

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава РФ
Российская детская клиническая больница Минздрава РФ

Лерхендорф Юлия Александровна

аспирант, врач отделения функциональной диагностики ФНКЦ ДГОИ

117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

тел. (495) 287-65-70, e-mail: Yuliya.Lerhendorf@fccho-moscow.ru

Приведен анализ неинфекционных легочных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, которые встречаются у подавляющего большинства реципиентов и классифицируются как ранние (в первые 100 дней после трансплантации) и поздние. Ранними неинфекционными осложнениями являются мукозит, отек легких, диффузное кровоизлияние в легкое и некоторые другие. И в ранние, и в поздние сроки после трансплантации могут развиваться синдром идиопатической пневмонии, реакция трансплантат против хозяина. В качестве поздних осложнений регистрируются облитерирующий бронхолит, веноокклюзивная болезнь.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, легкие, осложнения, дети.

Non-infectious pulmonary lesions after allogeneic stem cells transplantation

YU.A. LERCHENDORPH, W.M. DELYAGIN, E.V. SKOROBOGATOVA, D.N. BALASCHOV, YU.V. SKVORTSOVA, A.A. DEMUSHKINA

Federal Research and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after D. Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation
Russian Children's Hospital of the Ministry of Health of the Russian Federation

The article gives an analysis of non-infectious pulmonary complications of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, which are found in the vast majority of recipients and are classified as early (within the first 100 days after transplantation) and late. The early non-infectious complications are mucositis, pulmonary edema, diffuse bleeding in the lung, and some others. Both in early and late terms after transplantation may develop idiopathic pneumonia syndrome, graft versus host reaction. As of late complications are recorded bronchiolitis obliterans and venoocclusive disease.

Key words: hematopoietic stem cells transplantation, lungs, complications, children.

За последние четверть века существенно изменилась тактика лечения многих заболеваний детей и подростков, что значительно оптимизировало исходы большинства ранее фатальных состояний. К одним из наиболее радикальных вмешательств относится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Ежегодно в

мире совершается до 60 тыс. ТГСК, из них до 17% — в педиатрической практике [1, 2], что выводит проблему диспансерного наблюдения таких детей на междисциплинарный уровень. Легочные осложнения у детей после аллогенной ТГСК встречаются в 25-35% случаев и 56% из них могут завершиться фатально [3].



Поражения легких проявляются на ранних (условно до 100 дня) и поздних (после 100 дня) сроках ТГСК (трансплантации стволовых гемопоэтических клеток) и бывают инфекционного и неинфекционного генеза. К ранним осложнениям относят инфекционные (бактериального, грибкового или вирусного генеза) и неинфекционные поражения, включающие:

- эндотелиальное повреждение (синдром повышенной капиллярной проницаемости, отек легких, респираторный дистресс-синдром, синдром острого посттрансфузионного повреждения легких, диффузные альвеолярные геморрагии);
- синдром идиопатической пневмонии (СИП);
- пневмофиброз (очень редко).

Поздние легочные осложнения делятся на инфекционные (вирусные, грибковые, бактериальные, пневмоцистные) и неинфекционные: облитерирующий бронхиолит (ОБ), облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (ОБОП), синдром идиопатической пневмонии (СИП), пневмофиброз, хроническая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ), фиброз, веноокклюзивная болезнь легких, вторичный альвеолярный протеиноз, вторичная малигнизация [4, 5].

Ранние неинфекционные посттрансплантационные осложнения

Оральные и периоральные осложнения (мукозит) — результат химио- и радиотерапии, бактериальной колонизации слизистых оболочек, продукции провоспалительных цитокинов и свободных радикалов. Мукозит регистрируется в 86% случаев, как правило, в первую же неделю после лучевой терапии, достигая максимальной выраженности на 1-2 неделе после ТГСК и проявляется поражением верхних и нижних дыхательных путей с вероятным развитием синусита, дисфагией, отеком гортани и надгортанника, ротоглоточным кровотечением, аспирационной пневмонией [6, 7]. Облегчение приносят анальгетики, диетотерапия, обработка слизистых монохромным светом и применение фактора роста кератиноцитов [8].

Отек легких в посттрансплантационном периоде встречается в 8% случаев, развивается на 2-3 неделе после ТГСК и развивается быстро. Стремительное повышение гидростатического давления в капиллярах легких с пропотеванием жидкости в альвеолы и интерстициальное пространство обусловлено сосудоповреждающим действием химио- и радиотерапии, кардиотоксичностью антрациклинов, нефротоксичностью циклофосфамида, переливанием компонентов крови, острой РТПХ, нарушением техники инфузии [9]. Регистрируются одышка, повышение массы тела, хрипы при аускультации, двусторонние инфильтраты и жидкость в плевральной полости.

Респираторный дистресс-синдром периода приживания трансплантата встречается не чаще, чем у 5% реципиентов, совпадает по времени с периодом приживания нейтрофилов (первые 14 дней после ТГСК) и требует назначения высоких доз кортикостероидов.

Диффузное альвеолярное кровотечение у детей встречается крайне редко (0,01%), обычно в первые 30 дней после ТГСК, совпадая по срокам с восстановлением костного мозга. В литературе описывается на примере взрослых [10]. Время появления осложнения совпадает по срокам с восстановлением костного мозга (первые 30

дней после ТГСК). В бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ) типичны геморрагический компонент и нейтрофилия при одновременной лейкопении на периферии. Осложнение развивается быстро, резко нарастает число дыхательных движений, гипоксемия, хрипы в легких, в анализах крови — анемия. Показаны высокие дозы кортикостероидов. Вероятность рецидивов и у детей, и у взрослых велика, а летальность при диффузном альвеолярном кровотечении среди взрослых достигает 80%.

Веноокклюзивная болезнь легких (ВОБ) встречается у 3%, чаще регистрируется у детей [11], нередко сочетается с ВОБ печени. Проявляется одышкой, легочной гипертензией, правосторонней сердечной недостаточностью, легочными инфильтратами.

Синдром идиопатической пневмонии (СИП), он же — идиопатический интерстициальный пневмонит, типичное раннее осложнение аллогенной ТГСК, встречается у 10-12% взрослых реципиентов, развивается на 2-3 или после 6-7 недели после трансплантации. Летальность достигает 87% [12, 13]. СИП является результатом токсического влияния миелоабляции, иммунных реакций и скрытых инфекций. Патоморфологически возможны интерстициальное воспаление или диффузное поражение альвеол. Клиническая картина СИП неспецифична. При проведении функциональных легких тестов выявляются рестриктивные изменения. Рентгенологически обнаруживаются диффузные междолевые инфильтраты. Верификация диагноза СИП должна исключать инфекции (по результатам БАЛ), кардиальную дисфункцию, острую почечную недостаточность или ятрогенную перегрузку жидкостью. В целях дифференциальной диагностики, если позволяет состояние пациента, может рассматриваться вопрос о трансбронхиальной биопсии.

Поздние неинфекционные посттрансплантационные осложнения

Заболевания, между которыми проводится дифференциальная диагностика поздних легочных осложнений, включают широкий спектр состояний [3], начиная с перечисленных в разделе ранних неинфекционных осложнений и заканчивая облитерирующим бронхиолитом (ОБ), облитерирующим бронхиолитом с организующейся пневмонией (ОБОП) и посттрансплантационной лимфопролиферативной болезнью (ПТЛБ).

Облитерирующий бронхиолит — самое распространенное позднее легочное осложнение после ТГСК. ОБ возникает в 2-14% всех трансплантаций (с гораздо большей частотой после аллогенной ТГСК, чем после аутоотрансплантации), в 2-20% случаев сочетается с признаками хронической РТПХ [14, 15]. ОБ чаще развивается у пациентов, получавших бусульфан или радиотерапию при кондиционировании или агрессивные курсы терапии по поводу хронической РТПХ. Симптоматика ОБ, возникшего после аллогенной ТГСК, неспецифична (влажный кашель, затрудненное дыхание, одышка при физической нагрузке). Симптомы проявляются, когда бронхообструктивные изменения становятся выраженными и необратимыми, приводя к развитию терминальной стадии поражения легких с диффузными участками бронхоэктазов и фиброза. При бессимптомном течении клинические проявления могут вовсе отсутствовать, и бронхиальная обструкция выяв-

Таблица 1.

Дифференциально-диагностические признаки облитерирующего бронхита (ОБ) и облитерирующего бронхита с организуемой пневмонией (ОБОП)

Диагностические признаки ОБ	Диагностические признаки ОБОП
Диспноэ	Лихорадка
Крепитация	Хрипы
-	Повышение концентрации С-реактивного белка и числа нейтрофилов
Обструкция	Рестрикция
По данным КТ: «ловушки воздуха», мозаицизм, бронхоэктазы, утолщение стенок бронхов	По данным КТ: участки консолидации, «матовое стекло», мелкие очаги

ляется при скрининговом определении функции внешнего дыхания (ФВД). В целом до 10% реципиентов аллогенных трансплантатов имеют ОБ и хроническую обструкцию дыхательных путей той или иной степени выраженности [16, 17, 18]. После аллогенной ТГСК обструктивные нарушения проявляются снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) <80% от нормы и отношения ОФВ1 к форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) <70% от нормы. У большинства пациентов ОБ диагностируется при выраженном снижении ОФВ1 на 30-40%. На КТ-снимках высокого разрешения могут отмечаться гетерогенность рисунка с пятнистым усилением воздушности, участками дилатации бронхов и участками пониженного ослабления или повышенной плотности («мозаичная перфузия»). Такая картина не патогномична для ОБ, но она с высокой степенью достоверности указывает на это заболевание. Степень нарушений, выявленных по данным КТ, может коррелировать с изменениями легочной функции. Отсутствие прямых данных, указывающих на воспаление мелких дыхательных путей, приводящих к ОБ, наводит на мысль об аллореактивности донорских Т-хелперов, вызывающих повреждение эпителиальных клеток дистальных дыхательных путей [19]. Лечение ОБ основано на усилении иммуносупрессии. Обсуждается эффективность применения ингибиторов кальциневрина, моноклональных антител к TNF- α , азитромицина, высоких доз кортикостероидов или сочетания монтелукаста с низкими дозами кортикостероидов [20-23].

Облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией (2% реципиентов) отличается от ОБ рентгенологической картиной и ответом на лечение. По данным функциональных методов исследования — рестрикция. На КТ в легких выявляется мелкосетчатый рисунок интерстиция с очагами инфильтрации и участками консолидации. Гистологическая обнаруживаются воспаленные различной степени, от слабого до умеренного, и организуемая соединительная ткань в бронхиолах и альвеолярных протоках [24]. В отличие от многих других посттрансплантационных осложнений, ОБОП часто улучшается на фоне стероидной терапии [25], что используется и для

дифференциальной между ОБ и ОБОП (табл. 1). Важно исключить другие осложнения аллогенной ТГСК, в частности инфекции, которые могут приводить к развитию схожих симптомов и легочных радиологических изменений. Для выявления потенциальных инфекционных агентов и гистопатологических изменений, нередко требуются бронхоскопия с БАЛ и открытая биопсия легких [26].

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ), зарегистрированная у 9% реципиентов, длительное время течет бессимптомно и по результатам функциональных проб характеризуется рестрикцией со снижением жизненной емкости легких и диффузионной способности в итоге естественного течения СИП, инфекционного пневмонита, ОБОП, повреждающего влияния химио- и радиотерапии (рис. 1, 2). На фоне стероидной терапии возможны эпизоды клинического улучшения. Факторы риска развития ИБЛ неизвестны, точно так же, как и вероятная связь ИБЛ с синдромом поздней легочной токсичности, описанным у взрослых [27].

Вено-окклюзивная болезнь легких характеризуется пролиферацией интимы и фиброзом легочных венул [28]. В качестве провоцирующих факторов ссылаются на облучение и химиотерапию в составе подготовительного режима, но этиология посттрансплантационной ВОБ легких не известна. Клиническая картина схожа с другими поздними неинфекционными осложнениями, проявляется одышкой, гипоксемией и пятнистыми инфильтратами на рентгенограммах грудной клетки [29]. ВОБ может приводить к легочной артериальной гипертензии, отеку легких и кардиоomeгалии. Универсальных эффективных схем лечения нет, а попытки стероидной терапии являются скорее стремлением что-то сделать даже тогда, когда делать что-то уже невозможно [30].

Пневмофиброз — (5% реципиентов, рис. 3) необратимый исход вышеперечисленных состояний, проявление поздней токсичности тотального облучения тела или химиотерапии во время кондиционирования перед аллогенной ТГСК, результат поражения легких вследствие вирусной инфекции или РТПХ.

Успешности аллогенной ТГСК до сих пор мешает высокая частота легочных осложнений. Патогенез и диагностические критерии многих из них

Рисунок 1.

На аксиальных КТ сканах в режиме «легочное окно» отмечается утолщение интерстиция, общее снижение прозрачности легочной ткани — развитие интерстициальной пневмонии

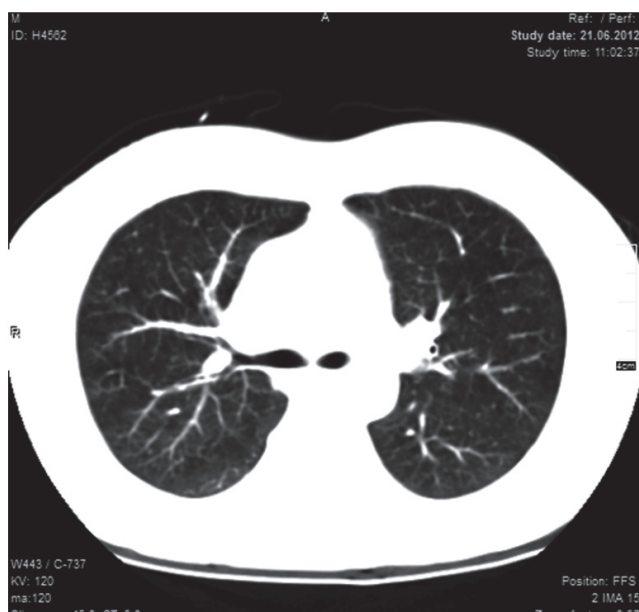
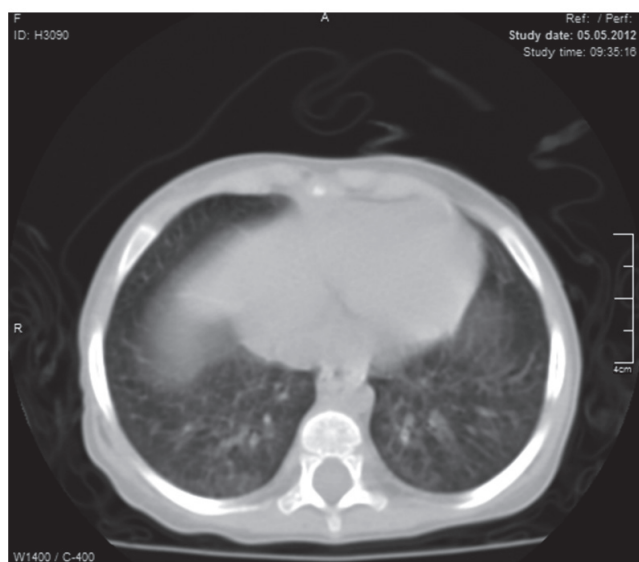


Рисунок 2.

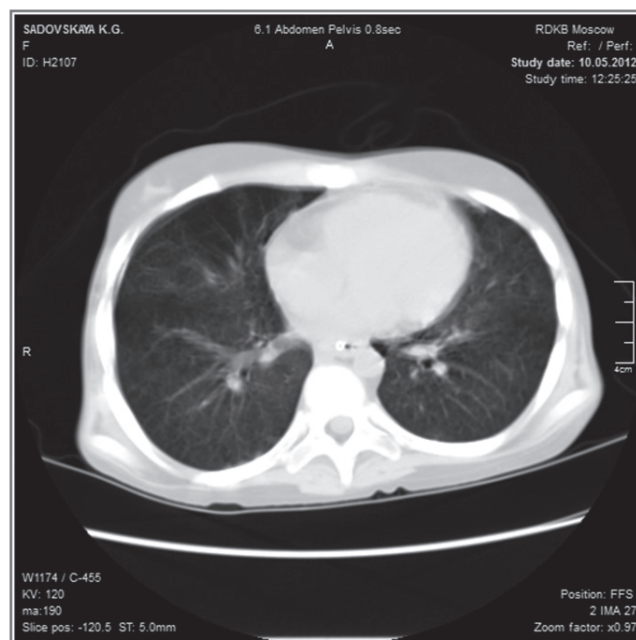
На аксиальных КТ сканах в режиме «легочное окно» определяется снижение пневматизации медиальных отделов S2 верхней доли правого легкого, сопряженное со сгущением легочного рисунка, инфильтрацией «матового стекла» — сегментарная интерстициальная пневмония



до конца не изучены. Например, считается, что СИП на поздних сроках — просто гистологически не подтвержденная легочная РТПХ, а само понятие легочной РТПХ подвергается критике со стороны многих исследователей. Ни один из применявшихся ранее многочисленных препаратов не способен эффективно снизить частоту ассоции-

Рисунок 3.

На аксиальных КТ сканах в режиме «легочное окно» отмечаются полиморфные нарушения. В верхних отделах легких мозаичная пневматизация (развитие облитерирующего бронхиолита), в задних отделах верхних долей — мелкие внутридольковые ателектазы, в нижних отделах легких интерстициальное поражение: снижение пневматизации, мелко-сетчатый интерстициальный рисунок, развитие фиброза



рованных с РТПХ легочных осложнений. Для снижения частоты легочных осложнений после аллогенной ТГСК крайне важны знания о факторах риска, совершенствование режимов кондиционирования и поиски препаратов предотвращения хронической РТПХ. Тщательное диагностическое обследование пациентов, использование менее токсичных режимов кондиционирования, как можно более раннее распознавание и лечение инфекционных и неинфекционных осложнений, улучшение лечения и профилактики РТПХ, уменьшение времени восстановления костного мозга будет иметь решающее значение для снижения заболеваемости и смертности, связанной с аллогенной ТГСК. Для ранней диагностики и надлежащей терапии легочных осложнений после аллогенной ТГСК, требуется проведение регулярного мониторинга (даже при отсутствии клинической манифестации поражения), с учетом факторов риска у каждого конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hollingsworth C., Frush D., Kurtzburg J., Vinod P. Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Role of Imaging // Radiology. — 2008. — Vol. 248. — P. 348-365.
2. Horowitz M. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Appelbaum F., Forman S., Negrin R., Blume K. (Eds). Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 4th ed. West Sussex, Wiley. — P. 15-21.
3. Afessa B., Abdulai M., Kremers K. et al. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant // Chest. — 2012. — Vol. 141. — P. 442-450.
4. Bacigaluppo A., Chien J., Barrison C., Palvetic S. Late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: diagnosis, monitoring, prevention, and treatment // Semin. Hematol. — 2012. — Vol. 49. — P. 15-24.
5. Michelson P., Goyal R., Kurland G. Pulmonary complications of

haematopoietic cell transplantation in children // *Paediatric Respir. Rev.* — 2007. — Vol. 8. — P. 46-61.

6. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management // *Bone Marrow Transplant.* — 2001. — Vol. 27. — (Suppl. 2). — S3-S11.

7. Sonis S. The pathobiology of mucositis // *Nat. Rev. Cancer.* — 2004. — Vol. 4. — P. 277-284.

13. Whelan H., Buchmann E., Dhokalia A. et al. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on molecular changes for wound healing in diabetic mice // *J. Clin. Laser Med. Surg.* — 2003. — Vol. 21. — P. 67-74.

8. Cahill R., Spitzer T., Mazumder A. Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome // *Bone Marrow Transplant.* — 1996. — Vol. 18. — P. 177-184.

9. Heggen J., West C., Olson E. et al. Diffuse alveolar hemorrhage in pediatric hematopoietic cell transplant patients // *Pediatrics.* — 2002. — Vol. 109. — P. 965-971.

10. Trobaugh-Lotrario A., Greffe B., Deterding R. et al. Pulmonary venoocclusive disease after autologous bone marrow transplant in a child with stage IV neuroblastoma: case report and literature review // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2003. — Vol. 25. — P. 405-409.

11. Zhu E., Hu J., Zhang T. et al. Incidence, risks, and outcome of idiopathic pneumonia syndrome early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Eur. J. Haematol.* — 2008. — Vol. 81. — P. 461-466.

12. Keates-Baleeiro J., Moore P., Koyama T. et al. Incidence and outcome of idiopathic pneumonia syndrome in pediatric stem cell transplant recipients // *Bone Marrow Transplant.* — 2006. — Vol. 38. — P. 285-289.

13. Au K., Au A., Chien J. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* — 2011. — Vol. 17. — P. 1072-1078.

14. Dudek A., Mahaseth H., DeFor T., Weisdorf D. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes // *Biol. Blood Marrow Transplant.* — 2003. — Vol. 9. — P. 657-666.

15. Patriarca F., Poletti V., Costabel U. et al. Clinical presentation, outcome and risk factors of late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* — 2009. — Vol. 4. — P. 161-167.

16. Kurland G., Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children // *Pediatr. Pulmonol.* — 2005. — Vol. 39. — P. 193-208.

17. Santo Tomas L., Loberiza F., Klein J. et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia // *Chest.* — 2005. — Vol. 128. — P. 153-161.

18. Marras T., Chan C. Obliterative bronchiolitis complicating bone marrow transplantation // *Semin. Respir. and Crit. Care Medicine.* — 2003. — Vol. 24. — P. 531-542.

19. Lemonnier F., Dhedin N., Catherinot E. et al. Bronchiolitis obliterans post allogeneic stem cell transplantation: what is new? // *Rev. Pneumol. Clin.* — 2011. — Vol. 67. — P. 258-266.

20. Sanchez J., Torres A., Serrano J. et al. Long-term follow-up of immunosuppressive treatment for obstructive airways disease after allogeneic bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.* — 1997. — Vol. 20. — P. 403-408.

21. Fullmer J., Fan L., Dishop M. et al. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor-alpha blockade // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 116. — P. 767-770.

22. Khalid M., Saghir A., Saleemi S. et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25. — P. 490-493.

23. Lynch D., Travis W., Muller N. et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features // *Radiol.* — 2005. — Vol. 236. — P. 10-21.

24. Hayes-Jordan A., Benaim E., Richardson S. et al. Open lung biopsy in pediatric bone marrow transplant patients // *J. Pediatr. Surg.* — 2002. — Vol. 37. — P. 446-452.

25. Ratjen F., Rjabko O., Kremens B. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children // *Bone Marrow Transplant.* — 2005. — Vol. 36. — P. 135-138.

26. Marras T., Chan C., Lipton J. et al. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.* — 2004. — Vol. 33. — P. 509-517.

27. Wilczynski S., Erasmus J., Petros W. et al. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer // *Am. J. Respir. & Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157. — P. 565-573.

28. Gosselin M., Adams R. Pulmonary complications in bone marrow transplantation // *J. Thorac. Imaging.* — 2002. — Vol. 17. — P. 132-144.

29. Trobaugh-Lotrario A., Greffe B., Deterding R. et al. Pulmonary venoocclusive disease after autologous bone marrow transplant in a child with stage IV neuroblastoma: case report and literature review // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2003. — Vol. 25. — P. 405-409.

30. Wolff D., Reichenberger F., Steiner B. et al. Progressive interstitial fibrosis of the lung in scleroderma chronic graft-versus-host disease // *Bone Marrow Transplant.* — 2002. — Vol. 29. — P. 357-360.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

■ Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель).

■ Резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.

■ Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.

■ Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется в **порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.