

СИНДРОМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ю.В. Скворцова^{1,2}, Д.Н. Балашов^{1,2}, Ю.Ю. Дьяконова^{1,3}, З.М. Дышлевая^{1,2},
Е.Е. Курникова^{1,2}, Н.В. Мякова^{1,3}, В.П. Нажимов⁴, Е.В. Скоробогатова^{1,2},
Л.Н. Шелихова^{1,2}, И.П. Шипицина^{1,2}, П.Е. Трахтман^{1,2}, А.А. Масчан^{1,2}

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития;

²отделение трансплантации костного мозга; ³отделение гематологии №3;

⁴патолого-анатомическое отделение ФГУ Российская детская клиническая больница, Москва

Ранние осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток сосудистого характера, возникающие в первые 30–60 дней после ее проведения и связанные с повреждением эндотелия, являются одними из самых тяжелых и приводят к высокой трансплантат-ассоциированной токсичности и смертности. Авторы приводят описание клинического случая, на примере которого представлено развитие нескольких синдромов эндотелиального повреждения с формированием их клинического перекреста. Обсуждаются факторы риска и подходы к лечению данных осложнений.

Ключевые слова: синдромы эндотелиального повреждения, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ENDOTHELIAL INJURY SYNDROMES AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: ANALYZING CLINICAL CASE

Y.V. Skvortsova^{1,2}, D.N. Balashov^{1,2}, Y.Y. Djakonova^{1,3}, Z.M. Dishlevaya^{1,2}, E.E. Kurnikova^{1,2}, N.V. Myakova^{1,3},
V.P. Nazhimov⁴, E.V. Skorobogatova^{1,2}, L.N. Shelikhova^{1,2}, I.P. Shipitsina^{1,2}, P.E. Trakhtman^{1,2}, A.A. Maschan^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology; ²Russian Children's Clinical Hospital, Bone Marrow Transplantation Department; ³Russian Children's Clinical Hospital, Hematological Department 3; ⁴Russian Children's Clinical Hospital, Pathological Department, Moscow

Early complications of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) of vascular origin within the first 30–60 days after HSCT, which are resulting from endothelial injury, are an important cause of transplant-associated morbidity and mortality. Authors describe a case report serving as an example of several endothelial syndromes development with overlapping clinical features. Risk factors and therapy approaches of these complications are discussed.

Key words: endothelial injury syndromes, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

ВВЕДЕНИЕ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Несмотря на то что синдромы, связанные с повреждением эндотелиальной стенки сосудов, составляющих микроциркуляторное русло, являются одними из самых тяжелых ранних осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и хорошо известны клиницистам, их патофизиологическое единство осознано сравнительно недавно. Группу синдромов эндотелиального повреждения составляют веноокклюзивная болезнь печени (ВОБП), синдром повышенной капиллярной проницаемости, синдром приживления, диффузные альвеолярные кровоизлияния, тромботическая микроангиопатия, идиопатическая пневмония и синдром полиорганной недостаточности [1, 2]. Группировка синдромов со столь различным оформлением в одну клиническую общность связана с единым патогенезом поражений, но с различной вовлеченностью сосудов той или иной анатомической области. Патогенез синдромов эндотелиального поражения, которые

могут развиваться после как аллогенной, так и аутологичной ТГСК, не вполне ясен, однако очевидно, что существенную роль в их развитии играют как прямая токсичность для клеток эндотелия высоких доз химиопрепаратов и провоспалительных цитокинов, так и повреждения, опосредуемые лимфоцитами, содержащимися в трансплантате. Попадая в организм реципиента, Т-лимфоциты трансплантата контактируют в первую очередь с клетками эндотелия сосудов реципиента. Обладая способностью выделять цитотоксические цитокины, лимфоциты повреждают эндотелий сосудов, вызывая воспалительный ответ с развитием прокоагулянтных изменений сосудистой стенки. В итоге происходят субэндотелиальный отек, экстравазация эритроцитов, отложения фибрина, экспрессия факторов VIII/vWF (плазматический фактор фон Виллебранда) в стенке венул, что приводит к микротромбированию и некрозу окружающих клеток [3] (рис. 1). Кроме того, клетки эндотелия могут представлять антиген активированным



Рис. 1. Схема повреждения эндотелия сосудов [2]

Т-лимфоцитам [3, 4]. Существует множество маркеров эндотелиального повреждения [5]. К ним относятся: vWF, молекулы тканевой адгезии, экспрессируемые клетками эндотелия (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin), способствующие лейкоцитарной адгезии и трансмиграции форменных элементов крови, цитокины (интерлейкин-1 — ИЛ-1, фактор некроза опухоли- α — ФНО α , интерферон- γ — ИФН- γ) [6], ангиогенные факторы роста, циркулирующие эндотелиальные клетки [5], тромбомодулин. В процессе эндотелиального повреждения большую роль играет экспрессия рецептора CD40 на лимфоцитах [3]. Происходит высвобождение растворимого лиганда CD40 из стимулированных лимфоцитов с последующей активацией тромбоцитов в сосудистом русле и усилением воспалительного ответа.

Несмотря на то что в настоящее время многие исследователи склонны расценивать синдромы эндотелиального повреждения в качестве своеобразного эквивалента реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) [7], развитие их классических форм после аутологичной трансплантации свидетельствует против такого однозначного толкования. Ниже приведена краткая характеристика основных сосудистых осложнений после ТГСК [1].

Веноокклюзивная болезнь печени

ВОБП является весьма своеобразным проявлением печеночной токсичности препаратов, входящих в миелоаблативные режимы кондиционирования, проявляемой в отношении эндотелия печеночных венозных синусов [8]. В результате возникают экстравазация жидкой части плазмы и субинтимальный отек, приводящие к обструкции синусов и резкому падению кровотока в портальной системе. Микротромбирование и фиброз — поздние проявления ВОБП. Именно преимущественное поражение синусов с блокадой кровотока в пор-

тальной системе послужило основанием для переименования ВОБП в синдром синусовой обструкции (ССО) [9, 10]. Классическими признаками ВОБП являются желтуха, болезненная гепатомегалия и прибавка в весе, вызванная задержкой жидкости. Возникает ВОБП чаще в первые 35—40 дней после ТГСК. Различают классическую ВОБП, появляющуюся в первые 14 дней после ТГСК, позднюю ВОБП и ВОБП с полиорганной недостаточностью.

Согласно диагностическим критериям Центра Фреда Хатчинсона, ВОБП диагностируется при наличии 2 из следующих признаков и более (в первые 20 дней после ТГСК): билирубин >20 мкмоль/л, гепатомегалия и/или боль в правом подреберье, увеличение массы тела ($>2\%$ от базального уровня). Балтиморские критерии включают (в первый 21 день после ТГСК): билирубин >2 мг% в сочетании с не менее чем двумя признаками таких симптомов, как болезненная гепатомегалия, асцит, увеличение массы тела $>5\%$. Недостатком обеих систем является исключение ВОБП, встречающейся в более поздние сроки, которая кроме сроков дебюта имеет все признаки классической ВОБП. Встречаемость ВОБП варьирует в широких пределах — от 3 до 54%.

Выделяют следующие факторы риска развития ВОБП: повышение уровней аланин- (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) перед началом миелоаблативного режима кондиционирования до ТГСК, повторные трансплантации, предшествующее облучение печени, применение гемтузама озогомицина, реактивация цитомегаловируса (ЦМВ), лихорадка во время проведения кондиционирования, применение гепатотоксичных препаратов (прогестагены, кетоконазол, циклоспорин, метотрексат, амфотерицин В, ванкомицин, ацикловир, внутривенный иммуноглобулин — ВВИГ), дефицит глутатион-S-метилтрансферазы (GSTM1 null-генотип).

Лечение ВОБП главным образом симптоматическое и направлено на ограничение введения хлорида натрия, рестрикцию жидкости, стимуляцию диуреза, поддержание внутрисосудистого объема и почечной перфузии за счет альбумина, плазмоэкспандеров и трансфузий компонентов крови [8]. Очевидно, что перечисленные выше подходы нередко вступают в противоречие между собой. Надежной специфической терапии ВОБП не существует — наиболее обнадеживающие результаты достигаются при применении дефибротида и, в меньшей степени, рекомбинантного активатора ткане-

вого плазминогена [9, 11—15]. При развитии выраженной портальной гипертензии может применяться трансвенозное внутривенное портосистемное шунтирование.

Синдром повышенной капиллярной проницаемости (Capillary leak syndrome)

При данном осложнении эндотелиальное повреждение проявляется главным образом выходом интраваскулярной жидкости в интерстициальное пространство с развитием гиповолемии, тканевых отеков и органных повреждений. Развивается в первые 15 дней после ТГСК и характеризуется тахикардией, артериальной гипотензией, почечной недостаточностью, гипоальбуминемией, увеличением массы тела, генерализованными отеками и выпотами в полости (асцит, плеврит, перикардит). Характерен плохой ответ на стимуляцию петлевыми диуретиками и непредсказуемая, чаще неудовлетворительная эффективность глюкокортикоидов. Имеет очень высокую летальность при прогрессировании.

К факторам риска относят использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), богатый химиотерапевтический анамнез перед ТГСК, неродственную ТГСК, наличие НЛН-несовместимости [16].

Синдром прижизнения (сверхострая РТПХ?)

В патогенезе доминирует массивное высвобождение провоспалительных цитокинов тканями, поврежденными в результате интенсивного кондиционирования и восстановления нейтрофилов и лимфоцитов [17]. Развивается в течение 72 ч с момента начала роста нейтрофилов, главными клиническими критериями являются высокая лихорадка неясной этиологии, резистентная к антибактериальной терапии, кожная сыпь, инфильтраты в легких или гипоксемия [18]. Могут также отмечаться диарея, увеличение массы тела, нарушение функции печени, почек, центральной нервной системы (ЦНС) [19]. Характерно полное разрешение за 1—5 дней в более чем 80% случаев при раннем применении стероидов [20]. Очевидно, что отличить этот синдром от острой РТПХ можно только ретроспективно.

Диффузные альвеолярные кровоизлияния

Данное осложнение встречается как после аутологичной, так и после аллогенной ТГСК с частотой 3—10% [21]. Диффузные альвеолярные кровоизлия-

ния (ДАК) обычно развиваются в первые 30 дней после ТГСК и часто совпадают с восстановлением гемопоэза. Клиническая картина ДАК характеризуется быстрым развитием диспноэ, тахипноэ, непродуктивным кашлем, гипоксемией. На рентгенограмме визуализируются очаговые или диффузные интерстициальные или альвеолярные инфильтраты в средних и нижних отделах легких (рис. 2). Типичным является падение гемоглобина, иногда с небольшим повышением уровня непрямого билирубина. В некоторых случаях наблюдается кровохарканье, а при выполнении бронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа определяется геморрагическое отделяемое из дистальных отделов бронхиального дерева. К факторам риска развития ДАК относят старший возраст, предшествующее облучение легких, миелоаблативное кондиционирование с использованием высоких доз алкилирующих агентов, сопутствующую острую РТПХ [22]. Парадоксально, но тромбоцитопения фактором риска ДАК не является.

В лечении применяют высокие дозы кортикостероидов (до 30—50 мг/кг/сут), рекомбинантный VIIa-фактор [23], антагонисты ФНО, однако прямая и атрибутивная летальность остается высокой — 75% к 60-му дню [24].

Тромботическая микроангиопатия

Тромботическая микроангиопатия включает в себя гемолитико-уремический синдром (ГУС) и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру

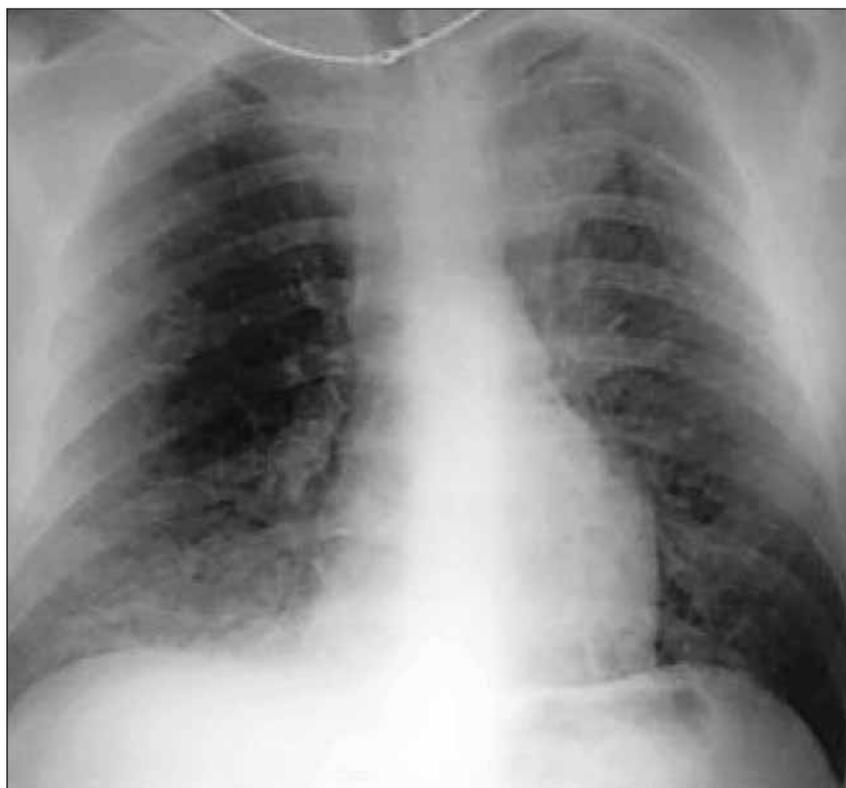


Рис. 2. Рентгенологическая картина ДАК (приведено из архива журнала *New England Journal of Medicine*)

(ТТП). В патогенезе преобладают генерализованная эндотелиальная дисфункция, внутрисосудистая активация тромбоцитов и формирование тромбоцитарных тромбов в микроциркуляции [25, 26]. Несмотря на то что частота развития синдрома после аллогенной ТГСК может достигать 7–15%, большинство случаев проявляется только лабораторными феноменами. Истинные, клинически распознаваемые ГУС и ТТП встречаются существенно реже. Характерные клинические проявления: гемолитическая анемия микроангиопатического характера, тромбоцитопения, повышение потребности в трансфузиях, лихорадка неинфекционного генеза, почечная дисфункция, неврологические симптомы (кортикальная слепота, судороги) [2].

Факторами риска развития тромботической микроангиопатии являются тотальное облучение тела, применение ингибиторов кальциневрина, аллогенная неродственная ТГСК, антигенные расхождения HLA-донора и реципиента, РТПХ, ЦМВ/грибковая инфекция [27].

В лечении принципиально важно прекратить прием ингибиторов кальциневрина (циклоsporин, такролимус) как провоцирующих данное осложнение факторов. Прогноз тромботической микроангиопатии хороший, только если она индуцирована ингибиторами кальциневрина. Во всех остальных ситуациях — прогноз плохой, несмотря на любую терапию, в том числе с применением плазмообмена, столь эффективного в лечении ТТП, вызванной антителами к ADAMTS-13 [28].

Синдром идиопатической пневмонии

Идиопатическая пневмония (ИП) определяется как интерстициальная пневмония без обна-

ружения патогена. Обсуждается роль токсического поражения легочного эпителия и эндотелия ионизирующим облучением и высокими дозами алкилирующих агентов и иммунного повреждения, опосредованного воспалительными цитокинами [29]. Встречается в 10–20% случаев после аллогенной ТГСК [30]. Типичен дебют ИП около +21 дня в виде лихорадки, непродуктивного кашля, тахипноэ, гипоксемии; при рентгенологическом исследовании обнаруживаются диффузные альвеолярные или интерстициальные инфильтраты в легких. Специфического лечения не существует, обсуждается эффективность кортикостероидов и антител к ФНО α [31]. Летальность достигает 50–70%.

Полиорганная недостаточность

Является финальной стадией прогрессирования всех описанных выше синдромов. Характеризуется двумя критериями и более из нижеследующих: нарушение функции ЦНС, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность. Данный синдром нередко является необратимым.

Несмотря на многообразие клинических проявлений синдромов эндотелиального повреждения, патогенетические основы их развития едины. Более того, зачастую в реальной практике клинические черты данных синдромов развиваются либо одновременно, либо с перекрестом без возможности их четкого разграничения (рис. 3).

Нами приводится описание клинического случая фульминантного сочетанного развития нескольких проявлений эндотелиального повреждения после неродственной ТГСК, встречающегося крайне редко и носящего необратимый характер.

Мальчик Н.А., 4 года, поступил в отделение трансплантации костного мозга РДКБ с диагнозом: острый бифенотипический лейкоз, 1-я клиничко-гематологическая ремиссия.

В связи с неудовлетворительным инициальным ответом на химиотерапию было принято решение о проведении аллогенной ТГСК в 1-й клиничко-гематологической ремиссии. HLA-совместимого родственного донора у ребенка не было, и в качестве донора был выбран совместимый на 9/10 неродственный донор (1 расхождение по С-локусу) — женщина 20 лет, не имевшая беременностей.

Предтрансплантационное обследование не выявило никаких органических дисфункций. Миелоаблативное кондиционирова-



Рис. 3. Клинический перекрест синдромов эндотелиального повреждения

ние состояло из бусульфана в дозе 16 мг/кг, флударабина — 150 мг/м², мелфалана — 140 мг/м² и тимоглобулина — 10 мг/кг. С учетом серонегативности донора и серопозитивности реципиента, ребенку проводилась профилактика ЦМВ-инфекции ганцикловиром (Цимевен, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) в дозе 10 мг/кг/сут с -8-го по -1-й день. Для профилактики ВОБП применяли гепарин в дозе 100 ЕД/кг внутривенно (в/в) постоянной инфузией со дня -9 и дефибротид перорально в дозе 20 мг/кг/сут со дня -8. Антимикробная профилактика включала позаконазол, зовиракс, ципрофлоксацин и амоксициллин. Профилактика РТПХ осуществлялась такролимусом (Програф, «Астеллас», Япония) в дозе 0,015 мг/кг/сут в/в с -1-го дня с последующим увеличением дозы в связи с низкой концентрацией препарата в крови и микофенолата мофетилом (Селлсепт, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) в дозе 30 мг/кг/сут со дня +1.

В день 0 ребенку был перелит трансплантат костного мозга: доза нуклеарных клеток составила $8,6 \times 10^8$ /кг, CD34⁺-клеток — 8×10^6 /кг. Миелоинфузию пациент перенес удовлетворительно, однако по ее окончании отмечался фебрилитет, продолжавшийся непрерывно 36 ч с рефрактерностью к антипиретикам и эмпирической антибактериальной терапии цефепимом, затем меропенемом и линезолидом. В раннем посттрансплантационном периоде у ребенка развились мукозит I—II степени (стоматит, энтероколит) с +2-го по +14-й день, фебрильная нейтропения — с 0-го дня по +2-е сутки, токсидермия — с +5-го дня, геморрагический цистит — с +10-го дня.

На день +3 у ребенка появились явления дыхательной недостаточности: снижение SaO₂ до 91%, одышка, тахипноэ до 36 в 1 мин. При рентгенологическом исследовании выявлено усиление сосудистого легочного рисунка, что было расценено как синдром перегрузки жидкостью. Проводились рестрикция жидкости и плановая диуретическая терапия с положительным эффектом и нормализацией дыхательной функции и рентгенологической картины к +7-му дню.

На день +11: на фоне появления стойкой рефрактерной лихорадки у ребенка отмечались вторичное развитие и прогрессия дыхательной недостаточности (SaO₂ 89—90%, гипоксемия без выраженного тахипноэ, изменения рН), появление мелкопапулезной сыпи на туловище, конечностях. С учетом прогрессии гипоксемии, задержки жидкости, появления диффузной сыпи на фоне постепенного увеличения числа лейкоцитов ($0,6—0,7 \times 10^9$ /л) данный симптомокомплекс расценен как синдром прижизвления с развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС). Эмпирическое назначение кортикостероидов (метилпреднизолон, дексаметазон) в дозе 1 мг/кг по преднизолону эффекта не

оказало. С +13-х суток начата пульс-терапия метилпреднизолоном в/в в дозе 5 мг/кг/сут, проводилась плановая диуретическая терапия, оксигенотерапия через маску. Положительной динамики не получено: сохранялась лихорадка, усилился кожный синдром — диффузная пятнисто-папулезная сыпь на туловище, конечностях (соответствующая III степени кожной РТПХ), появились спастические боли в животе. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости: выпота в полости не обнаружено, растянуты петли тонкого кишечника в левой половине брюшной полости, увеличены печень и почки.

День +14: отрицательная динамика — сохраняется рефрактерная к антипиретикам, стероидам и антибиотикам высокая лихорадка, кожные покровы с диффузной эритемой, сливной пятнисто-папулезной сыпью, гиперестезией, снижение SaO₂ до 91% с коррекцией до 100% на оксигенотерапии. При этом гемокультуры оставались негативны, гемодинамика стабильна, диурез адекватный. В биохимическом анализе крови впервые выявлены изменения — нарастание общего билирубина до 24 (прямого — 13) мкмоль/л, АлАТ — до 1060 ЕД/л, АсАТ — до 829 ЕД/л, незначительное увеличение лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В гемограмме лейкоциты $0,8 \times 10^9$ /л. С учетом данной симптоматики с присоединением биохимических признаков острого цитолиза нельзя было исключить развитие синдрома повышенной капиллярной проницаемости. Проводилась дифференциальная диагностика со сверххранной острой РТПХ, начальными проявлениями ВОБП. Была усилена иммуносупрессивная терапия: пульс-терапия стероидами в дозе 30 мг/кг/сут, введен инфликсимаб (Ремикейд, «Шеринг Плау») в дозе 10 мг/кг. В тот же день с утра у мальчика отмечалось появление оральных автоматизмов. При осмотре окулистом патологии на глазном дне не выявлено, невропатологом предположено развитие невротических реакций на стероиды. Назначены седативные препараты. Вечером на фоне общей слабости, истощаемости, сонливости отмечены эпизоды возбуждения с элементами горизонтального нистагма и клонусов мускулатуры лица, шеи, верхнего плечевого пояса, купированные введением диазепема. Предполагалось токсическое поражение ЦНС и был отменен такролимус.

День +15: состояние ухудшилось за счет неврологического дефицита, нарастания синдрома цитолиза. Сыпь на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном регрессировала, эритема исчезла. Нарастала гепатоспленомегалия: печень +6—7 см, селезенка +1,5—2 см из-под края реберной дуги. В гемограмме: лейкоциты $1,32 \times 10^9$ /л, Hb — 96 г/л, тромбоциты 78×10^9 /л. В биохимическом анализе крови: общий билирубин — 29 (прямой — 18) мкмоль/л, АлАТ — 1770 ЕД/л, АсАТ — 1463 ЕД/л, ЛДГ — 1325

ЕД/л, глутамилтранспептидаза (ГТП) — 561 ЕД/л, мочевины — 7,5 ммоль/л. По данным рентгенографии органов грудной клетки обнаружены выраженные снижение пневматизации нижних отделов, выпот в правую плевральную полость. При УЗИ выявлен выпот в брюшную полость, плевральные полости, перикард. Учитывая признаки эндотелиального повреждения (лихорадка, сыпь, олигурия, отечный синдром, проявления цитолиза) и нарастание гепатомегалии, что могло свидетельствовать о развитии ВОБП, доза дефибротида увеличена до 40 мг/кг/сут в/в. В тот же день отмечались неоднократные эквиваленты судорог (преимущественно мимической мускулатуры) с апноэ до 40 с, появлением пены изо рта, которые были купированы введением диазепама. По данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ) диффузная, локальная, генерализованная эпиактивность не зафиксирована. После очередного эпизода судорог с последующим угнетением дыхания ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. В отделении реанимации наблюдались генерализованные клонико-тонические судороги с очаговой симптоматикой, брадикардия до 6–8 в 1 мин, снижение SpO_2 до 70%. Пациент переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Параллельно с усугублением неврологической симптоматики появилась лихорадка до 40°C, гемокультуры оставались негативны. В общих анализах крови зафиксировано нарастание лейкоцитов до $3,3 \times 10^9$ /л. Ребенок получал плановые трансфузии тромбоконцентрата для поддержания уровня тромбоцитов не менее 50×10^9 /л.

День +16: тяжесть состояния ребенка была обусловлена развитием прогрессирующей неврологической симптоматики на фоне течения массивного

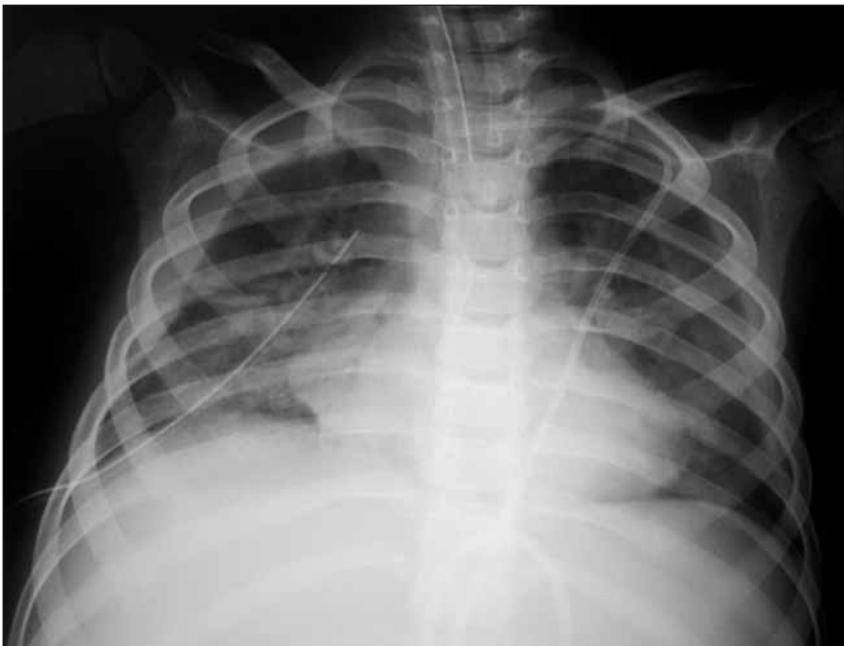


Рис. 4. Рентгенография органов грудной клетки пациента. День +19

эндотелиального повреждения с поражением легких по типу РДС, кожи по типу острой РТПХ III степени, печени с развитием острого цитолиза, сосудов головного мозга. Проводилась дифференциальная диагностика между острым нарушением мозгового кровообращения, инфекционным и токсическим поражением ЦНС. На глазном дне патологии не выявлено. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга показала вторичное расширение желудочковой системы, расширение наружного арахноидального пространства, повышение МР-сигнала на T2 и режиме FLAIR от структуры таламуса билатерально. В ликворограмме — клеточно-белковая диссоциация: цитоз — $8/\text{мм}^3$ (лимфоциты — 21, макрофаги — 37, немногочисленные макрофаги с явлением фагоцитоза), повышение белка до 1,63 г/л, глюкоза в норме, посеvy ликвора роста не дали, антиген криптококка отсутствовал. При исследовании ликвора методом ПЦР нуклеиновых кислот вирусов герпеса I, II и VI типов, ЦМВ, аденовируса, токсоплазмы не выявлено. В биохимических анализах продолжали нарастать показатели цитолиза (трансаминазы — до 3000 ЕД/л, ЛДГ — 3000 ЕД/л), холестаза (билирубин — до 124 мкмоль/л за счет прямого, ГТП — 876 ЕД/л). В дальнейшем имело место прогрессирование гидроторакса с нарастанием количества выпота в плевральных полостях и снижением сатурации, потребовавшее производства плевральных пункций с установлением дренажей. Выпот носил серозный, а в последующем — геморрагический характер. Микробиологическое и вирусологическое исследования плеврального выпота наличия патогенов не выявили.

День +19: отмечена резкая отрицательная динамика со стороны легких — снижение SpO_2 до 87% на вспомогательной ИВЛ, FiO_2 — 50%, аускультативно выслушивались множественные сухие и влажные хрипы по всем легочным полям, в нижних отделах дыхание ослаблено. Нарастали гепатомегалия, отечный синдром, гипотония кишечника. В гемограмме лейкоциты повысились до $11,5 \times 10^9$ /л, прогрессировала тромбоцитопения (несмотря на дробные плановые трансфузии); в биохимических анализах продолжали нарастать показатели цитолиза, холестаза (общий билирубин — 305 мкмоль/л за счет прямого), мочевины и креатинина, панкреатическая амилаза. По данным рентгенографии органов грудной клетки обнаружена картина интерстициальной отека, двустороннего гидроторакса, двусторонней полисегмен-

тарной пневмонии (рис. 4). За 6 ч данных суток отмечалось падение Hb с 99 до 69 г/л. Учитывая прогрессирующую дыхательную недостаточность, резкое снижение гемоглобина и рентгенологическую картину в легких, не исключено было развитие ДАК. В связи с невозможностью исключить инфекционное поражение легких смешанного генеза (бактериальное, грибковое, ЦМВ, пневмоцистное) модифицирована антибактериальная терапия, назначены биопситол в лечебной дозе (с редукцией с учетом почечной и печеночной токсичности), ганцикловир — 5 мг/кг/сут (редукция дозы с учетом нефротоксичности). По данным коагулограммы зафиксировано уменьшение фибриногена, снижение протромбинового индекса до 60%. Таким образом, на +19-е сутки у ребенка констатировано течение прогрессирующей печеночной недостаточности с проявлениями синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), почечной недостаточности с развитием олигоанурии.

Тяжесть состояния ребенка с острым бифенотипическим лейкозом на +19-е сутки после аллогенной неродственной трансплантации костного мозга (ТКМ) была обусловлена: 1) развитием синдрома массивного эндотелиального повреждения на фоне приживления трансплантата с поражением легких по типу РДС, кожи по типу острой РТПХ III степени, печени с развитием острого цитолиза, РТПХ IV степени, сосудов головного мозга (генерализованный васкулит); ВОБП — ССО; 2) геморрагическим синдромом с кровоизлияниями в легкие, развитием ДВС; 3) прогрессирующей неврологической симптоматикой смешанного генеза — токсическое + ангиопатическое поражение, нельзя исключить инфекционный генез поражения головного мозга (несмотря на отсутствие лабораторного подтверждения) у ребенка с постлучевой энцефалопатией и эндотелиальным повреждением на фоне приживления трансплантата; 4) течением инфекционных осложнений на фоне вторичного иммунодефицита на ранних сроках после ТКМ (лихорадка, двусторонняя полисегментарная пневмония, энцефалит?); 5) генерализованным отечным синдромом (с нарастанием полисерозита); 6) развитием полиорганной недостаточности (печеночной, дыхательной, почечной); 7) метаболическими нарушениями (ацидоз, гипогликемия, гипокалиемия).

В связи с нарастающей полиорганной недостаточностью у ребенка с массивным эндотелиальным повреждением, появлением олигоанурии и увеличением объема полисерозита начато проведение процедуры гемодиализации с помощью аппарата «Призма». Через 12 ч от начала гемодиализации появилось сходящееся косоглазие. Нарастал полисерозит. По данным доплерографии портальной системы и нижней полой вены, отток от печени не нарушен. Определялось резкое снижение кровотока по основному стволу ворот-

ной вены до 2—5 см/с — тромбообразование. Продолжали нарастать показатели цитолиза, панкреатита, почечной и печеночной недостаточности, коагулопатия.

День +21: состояние ребенка крайней степени тяжести: кома III—IV степени, гипотермия, усиление геморрагического синдрома (кровотечение из плевральных полостей, верхних отделов кишечника — по желудочному зонду, геморрагическое отделяемое при санации назотрахеальной трубки), арефлексия, зрачки расширены. Снижение SpO_2 до 93—95% на жестких режимах ИВЛ, тяжелый ацидоз, гипогликемия. На глазном дне выявлена острая ишемия диска зрительного нерва, тромбозы. Показатели цитолиза достигли максимума: трансаминазы — до 7000 ЕД/л, ЛДГ — 13 810 ЕД/л, холестаза — общий билирубин — 351 (прямой — 230) мкмоль/л, отмечалась прогрессия почечной недостаточности. К данному моменту были получены результаты исследования биологических жидкостей: в ликворе патогенов не выявлено, галактоманнан отрицательный; в аспирате из назотрахеальной трубки обнаружены ДНК ЦМВ и коронавируса. При исследовании крови на вирусы методом ПЦР постфактум выявлено наличие ДНК ЦМВ — 104 тыс. копий/мл, Эпштейна—Барр вируса (ЭБВ) — 570 копий/мл, при том что выполненное за неделю до этого исследование крови показывало сомнительный результат в отношении ЦМВ и отсутствие ЭБВ. В дальнейшем имело место прогрессивное угнетение сердечно-легочной деятельности вплоть до остановки сердца, констатирована биологическая смерть.

При исследовании аутопсийного материала в ткани легкого и печени обнаружена ДНК ЦМВ. Макроскопическая картина поражения внутренних органов представлена на фотографиях (рис. 5).

Патологоанатомический диагноз. Медикаментозная аплазия костного мозга, атрофия лимфоузлов всех групп, тимуса, селезенки, лимфоидного аппарата кишечника. Ангиопатия с преимущественным поражением эндотелия сосудов (с поражением сосудов головного мозга, легких, печени). ВОБП: увеличение массы печени (950 г при норме 450 г), распространенные центроlobулярные некрозы с захватом 1-й, 2-й и частично 3-й зоны печеночных долек, белковая и жировая дистрофия гепатоцитов на периферии долек, внутриклеточные холестаза, гемосидероз паренхимы, выраженная желтуха кожи, слизистых оболочек и внутренних органов (общий билирубин — до 351 мкмоль/л). Атрофия коры головного мозга, очаги лейкомаляции в области затылочных долей (больше слева). Отек и набухание головного мозга с расширением боковых желудочков. Резко выраженный отек оболочек и вещества головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Анасарка, асцит, гидроторакс, гидроперикард, отеки внутренних органов.

Жидкое состояние крови в полостях сердца и магистральных сосудов. Выраженная дистрофия паренхиматозных органов. Миогенная дилатация полостей сердца. Единичные альвеолоциты с ЦМВ-метаморфозом в легких.

Заключение. При патологоанатомическом исследовании трупа обнаружены тяжелые осложнения, прежде всего со стороны эндотелия сосудов внутренних органов, печени, приведшие к полиорганной недостаточности и смерти ребенка. Изменения во внутренних органах соответствуют таковым при острой РТПХ. Изменения в костном мозге свидетельствуют в пользу приживления трансплантата, что подтверждается и прижизненными исследованиями. В данном случае имеется совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов по основному заболеванию.

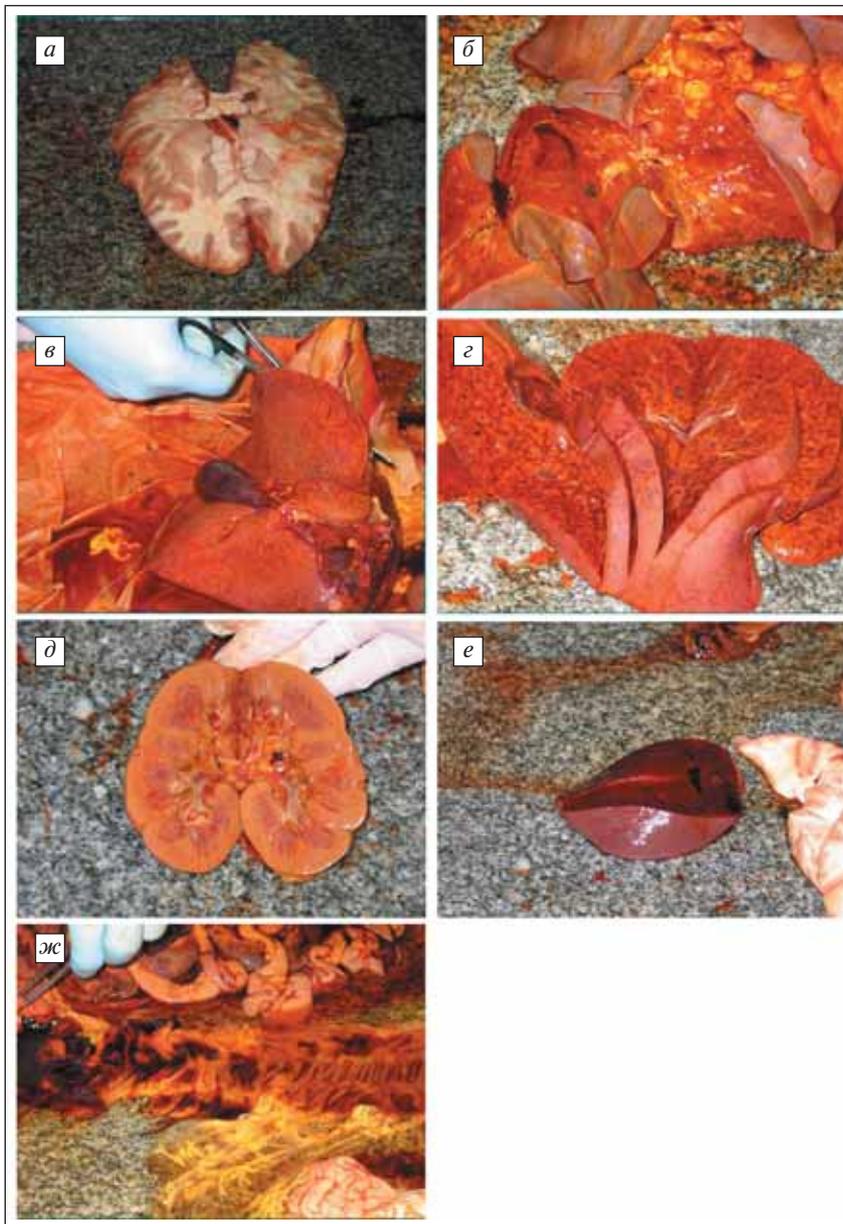


Рис. 5. Макроскопическая картина аутопсийного материала: а — головной мозг; б — легкие; в, г — печень; д — почка; е — селезенка; ж — кишечник

ОБСУЖДЕНИЕ

На примере описанного клинического случая можно наблюдать развитие множественных проявлений синдрома массивного эндотелиального повреждения на фоне приживления трансплантата, протекавших фульминантно с неминуемым летальным исходом (рис. 6).

У нашего пациента следует отметить наличие некоторых факторов риска, позволявших предположить более высокую вероятность развития эндотелиального повреждения. Так, факторами риска развития ВОБП послужили значительная «предлеченность» химиопрепаратами до ТГСК, высокотоксичный режим кондиционирования с использованием миелоаблативных доз бусульфана и мелфалана, развитие лихорадки сразу после миелоинфузии и использование неродственного

донора с HLA-антигенным расхождением. В связи с опасением развития ВОБП у данного ребенка профилактика осложнения проводилась 2 препаратами: совместно с гепарином применялся дефибротид. При подозрении на формирование ВОБП в лечении были использованы высокие дозы дефибротида, ограничение жидкости, диуретики, плазмозекспандеры.

За исключением применения Г-КСФ наш пациент имел все факторы риска развития синдрома повышенной капиллярной проницаемости (большую кумулятивную дозу химиотерапии перед ТГСК, неродственную ТГСК, наличие антигенных расхождений), соответствующую клиническую картину, что позволило на ранних этапах констатировать развитие данного синдрома. Профилактики этого осложнения не существует. Общепринятая терапия кортикостероидами, как известно, малоэффективна. Симптоматическое лечение пациенту выполнялось в полном объеме. Факторы риска развития синдрома приживления неспецифичны и похожи на таковые для синдрома повышенной капиллярной проницаемости. Клинические проявления у данного больного соответствовали вероятному развитию синдрома приживления, однако

отсутствие ответа на лечение кортикостероидами было нехарактерно и свидетельствовало о более глубоком сочетанном иммунном процессе. Подобные предикторы развития ДАК также отмечались у ребенка в описанном случае — ТГСК от неродственного донора с антигенным расхождением и высокой вероятностью развития острой РТПХ, миелоаблативное кондиционирование после предшествующей интенсивной химиотерапии, поражение легких инфекционной природы, повышающее подверженность легочной ткани повреждениям, в том числе кровоизлияниям, развитие коагулопатии. Начиная от момента появления синдрома повышенной капиллярной проницаемости мы опасались развития у пациента данного осложнения. В качестве профилактических реально осуществимых мероприятий проводились дробные трансфузии тромбоконцентрата с целью достижения уровня тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

В отношении возможных проявлений тромбоцитарной микроангиопатии данный ребенок также имел несколько отягощающих факторов: аллогенная ТГСК от неродственного донора с одним антигенным расхождением, прием такролимуса, течение РТПХ, наличие ЦМВ-инфекции. Для точного подтверждения данного патологического процесса отсутствовали некоторые лабораторные данные (увеличение шизоцитов, снижение гаптоглобина), однако имелись клинические признаки (например, нейротоксичность, нарушение функции почек). После отмены такролимуса положительной динамики в течении нейро- и нефротоксичности получено не было, что предполагало доминирование иммунного поражения. Признаков тромбоцитарной микроангиопатии не было выявлено и при морфологическом исследовании.

Из факторов риска, приводящих к развитию синдрома ИП, у нашего пациента присутствовали аллогенная неродственная ТГСК и миелоаблативное кондиционирование. Несмотря на то что впоследствии в аспиратах из дыхательных путей был обнаружен ЦМВ, столь ранее развитие, фульминантное злокачественное течение поражения легких и обнаружение признаков ЦМВ-патоморфоза легочной ткани при гистологическом исследовании позволяют не рассматривать ЦМВ в качестве ведущей причины легочного поражения.

На всех этапах развития осложнений у пациента проводилось тщательное исключение их инфекционной природы, однако негативные гемокультуры и отсутствие каких-либо патогенов (кроме ЦМВ) в различных биологических субстратах, а также достаточно стабильная гемодинамика послужили основанием для исключения гипотезы течения септического шока с полиорганной недостаточностью.

Развитие полиорганной недостаточности явилось финальным результатом прогрессирования фульминантно текущих осложнений данного больного. К сожалению, в таких случаях ИВЛ, гемодиализация и проведение интенсивной терапии в отделении реанимации редко приводят к положительному исходу. Кроме того, при столь стремительном развитии и прогрессировании органного поражения не представляется возможным остановить каскад патологических процессов, несмотря на применение радикальных методов терапии. Необходимо отметить, что факторы риска данного пациента не превышали обычный риск пациента, поступающего в отделение ТКМ на аллогенную ТГСК. В описанном случае поражали скорость развития осложнений и полное отсутствие какого-либо значимого клинического ответа при своевременном введении каждого последующего компонента терапии (кортикостероиды, антицитотоксиновые препараты, массивная эмпирическая антимикробная терапия). Учитывая ярко выраженный иммунный компонент во всех вариантах эндотелиального повреждения, в терапии данных осложнений одну из центральных ролей играют глюкокортикоиды [32]. В настоящее время активно изучается эффективность

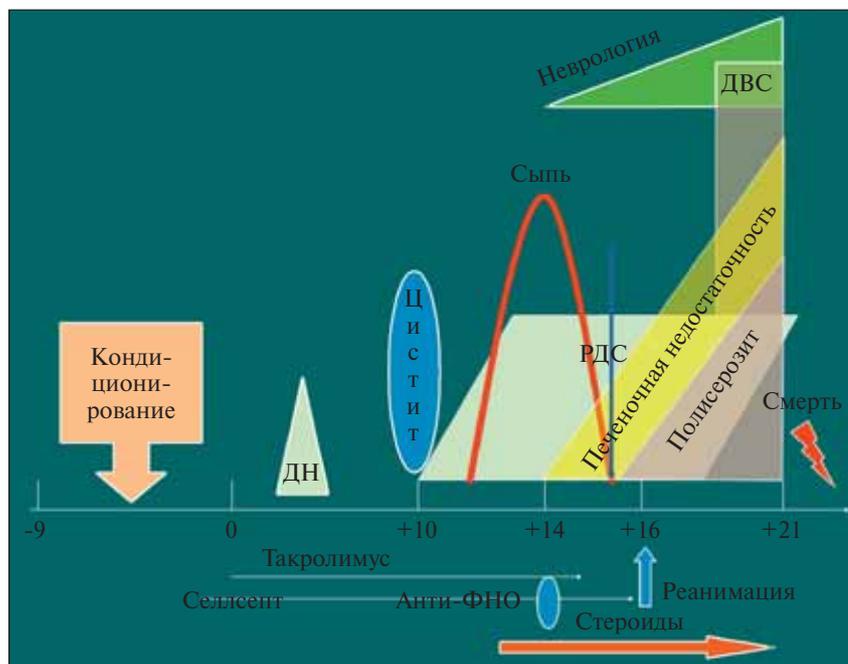


Рис. 6. Прогрессирование мультиорганной дисфункции у пациента

использования антител к различным цитокинам. Тем не менее прогресса в лечении группы этих осложнений аллогенной ТГСК пока не отмечается. Требуется проведение многоцентровых исследований и научных работ с целью оптимизации

профилактики и борьбы с синдромами эндотелиального повреждения после ТГСК ради улучшения выживаемости пациентов, особенно в условиях возрастания числа ТГСК от неродственных и альтернативных доноров.

Л и т е р а т у р а

1. The EBMT Handbook. 5th Edition. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 2008 Revised edition. European School of hematology. Paris, France.
2. Miano M., Faraci M., Dini G., Bordigoni P. Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marr Transplant* 2008;41:39—42.
3. Tesfamariam B., DeFelice A.M. Endothelial injury in the initiation and progression of vascular disorders. *Vasc Pharmacol* 2007;46(4):229—37.
4. Biedermann B., Sahner S., Gregor M. et al. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet* 2002;359(9323):2078—83.
5. Woywodt A., Scheer J., Hambach L. et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial damage in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;103(9):3603—5.
6. Schots R., Kaufman L., Van Riet I. et al. Proinflammatory cytokines and their role in the development of major transplant-related complications in the early phase after allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia* 2003;17:1150—6.
7. Tichelli A., Gratwohl A. Vascular endothelium as «novel» target of graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21(2):139—48.
8. Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Hematol* 2000;64(5):281—91.
9. 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 Marr Transplant* 2008;41:229—37.
10. Lazarus H.M., McCrae K.R. SOS! Defibrotide to the rescue. *Blood* 2008;112(10):3924—5.
11. Pegram A.A., Kennedy L.D. Prevention and treatment of veno-occlusive disease. *Ann Pharmacother* 2001;35(7—8):935—42.
12. Bulley S.R., Strahm B., Doyle J. et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(7):700—4.
13. Qureshi A., Marchall L., Lancaster D. Defibrotide in the prevention and treatment of veno-occlusive disease in autologous and allogeneic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(4):735—6.
14. Kaleelrahman M., Eaton J.D., Leeming D. et al. Role of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in the diagnosis of BMT-associated hepatic veno-occlusive disease and monitoring of subsequent therapy with defibrotide (DF). *Hematology* 2003;8(2):91—5.
15. Benimetskaya L., Wu S., Voskresenskiy A.M. et al. Angiogenesis alteration by defibrotide: implications for its mechanism of action in severe hepatic veno-occlusive disease. *Blood* 2008;112:4343—52.
16. Nurnberger W., Willers R., Burdach S. et al. Risk factors for capillary-leak-age syndrome after bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 1997;74:221—4.
17. Spitzer T.R. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marr Transplant* 2001;27:893—8.
18. Nishio N., Yagasaki H., Takahashi Y. et al. Engraftment syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2008; Nov 1 [Epub ahead of print].
19. Schmid I., Stachel D., Pagel P., Albert M.H. Incidence, predisposing factors, and outcome of engraftment syndrome in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marr Transplant* 2008;14(4):438—44.
20. Gorac E., Geller N., Srinivasar R. et al. Engraftment syndrome after non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence and effects on survival. *Biol Blood Marr Transplant* 2005;11(7):542—50.
21. Afessa B., Tefferi A., Litzow M.R. et al. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:641—5.
22. Majhail N.S., Parks K., Defor T.E. et al. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marr Transplant* 2006;12(10):1038—46.
23. Pastores S.M., Papadopoulos E., Halpern N.A. Diffuse alveolar hemorrhage after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Treatment with recombinant factor VIIa. *Chest* 2003;124:2400—3.
24. Gupta S., Jain A., Warneke C.L. Outcome of alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marr Transplant* 2007;40:71—8.
25. Moake J.L. Thrombotic microangiopathies. *N Eng J Med* 2002;347(8):589—600.
26. Siami K., Kojouri K., Swisher K.K. et al. Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy study. *Transplantation* 2008;85(1):22—8.
27. Uderzo C., Bonanomi S., Busca A. et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2006;82(5):638—44.
28. Kojouri K., George G.N. Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 2007;19(2):148—54.
29. 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(8):2777—85.
30. Zhu K.E., Hu J.Y., Chen J. et al. Incidence, risks, and outcome of idiopathic pneumonia syndrome early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Hematol* 2008;81(6):461—6.
31. Yanik G.A., Ho V.T., Levine J.E. et al. The impact of soluble tumor necrosis factor receptor etanercept on the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2008;112(8):3073—81.
32. Chen I.L., Yang S.N., Hsiao C.C. et al. Treatment with high-dose methylprednisolone for hepatic veno-occlusive disease in a child with rhabdomyosarcoma. *Pediatr neonatol* 2008;49(4):141—4.