© Э.Р.Харисова, Н.Д.Савенкова, 2018

УДК [612.119-089.843-06 : 616.61-001-036.11]-053.2.019.941

Для цитирования: Харисова ЭР, Савенкова НД. Особенности развития, течения и исхода острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей (обзор литературы). Нефрология 2018; 22 (3): 18-25

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-18-25

For citation: Kharisova ER, Savenkova ND. Features of development, course and outcome of acute kidney injury after hemopoietic stem cell transplantation in children (literature review). Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (3): 18-25 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-18-25

Э.Р. Харисова, Н.Д. Савенкова*

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ, ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

E.R. Kharisova, N.D. Savenkova

FEATURES OF DEVELOPMENT, COURSE AND OUTCOME OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER HEMOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

Department of Faculty pediatrics of the St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы представлены эпидемиология, причины, особенности развития, течения и исхода острого почечного повреждения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей.

Ключевые слова: дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острое повреждение почек

ABSTRACT

In literature review are presented the epidemiology, causes, features of courses, outcome of acute kidney injury after hemopoietic stem cell transplantation in children.

Keywords: children, hemopoietic stem cell transplantation, acute kidney injury

Острое повреждение почек (ОПП) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей является общей проблемой педиатрической нефрологии и онкогематологии. Актуальность проблемы обусловлена многообразием причин и патогенетических особенностей развития, течения и исхода ОПП у детей, перенесших аутологичную или аллогенную ТГСК.

Под трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток понимают введение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) донора реципиенту с целью частичного или полного замещения кроветворения после назначения обеспечивающих иммунологическую толерантность и приживание цитостатических препаратов и/или лучевой

терапии (ЛТ) [1, 2]. Считают ТГСК аутологичной (ауто-ТГСК), когда донором ГСК является реципиент, и аллогенной (алло-ТГСК), при которой ГСК получены от родственных и неродственных доноров. Основными источниками ГСК для трансплантации являются клетки красного мозга и периферические стволовые клетки крови (ПСКК). Менее традиционным источником ГСК служит пуповинная кровь (ПК) – содержание ГСК на 38-й неделе беременности около 1% [1, 2].

После ТГСК возникает развитие осложнений, таких как сепсис, острая и хроническая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ), синдром обструкции синусоидов печени (веноокклюзионная болезнь), острое повреждение почек (ОПП) [1, 2].

Среди причин ОПП после ТГСК выделяют прerenальные: гиповолемия, синдром обструкции синусоидов, синдром лизиса опухолевых клеток; ре-

*Харисова Э.Р. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии.

нальные (нефротоксичность лекарственных препаратов: ингибиторы кальциневрина (циклоsporин/такролимус), амфотерицин В, аминогликозиды; постренальные: геморрагический цистит [1–7].

Как известно, впервые ОПП после ТГСК у взрослых пациентов описано R.A. Zager et al. (1989) [5], авторы выявили в 84% случаев летальный исход реципиентов, получавших диализ, в сравнении с 17% без ОПП [5]. P.H. Lane et al. (1994) в своем исследовании отметили летальный исход в 77% у детей после ТГСК, получающих диализ [6].

По данным литературы, частота развития ОПП после ТГСК у детей составляет 21–50% [7–11]. J.E. Kist-van Holthe et al. (2002) выявили развитие ОПП у 14 (21%) из 66 детей, подвергшихся ТГСК [9].

Результаты исследований по выявлению факторов риска ОПП после ТГСК у детей малочисленны. В педиатрических исследованиях зафиксировано малое количество пациентов в сравнении с большим количеством факторов риска и гетерогенностью изучаемой популяции [7].

J.E. Kist-van Holthe et al. (1998) по результатам исследования выделили существенные факторы риска развития ОПП после ТГСК: высокий уровень креатинина перед ТГСК, алло-ТГСК (ча-

стично несовместимая по генам HLA-системы), сепсис, нефротоксичность ванкомицина (только у пациентов с повышенным уровнем креатинина до ТГСК) [11].

В табл. 1 представлены факторы риска и частота развития ОПП после ТГСК у детей по данным литературы [8, 9, 12–14].

В педиатрической нефрологии общепринято классифицировать ОПП по критериям pRIFLE с выделением 5 классов, СКФ, рассчитанная по клиренсу креатинина в формуле Schwartz с учетом роста, диурез являются стандартизированными показателями для диагностики и оценки тяжести ОПП у детей [15].

S.J. Kizilbash et al. (2017) [13] диагностировали ОПП после ТГСК, используя критерии pRIFLE [15]. Авторы обнаружили, что ОПП часто возникает у детей после ТГСК в течение 100 дней после трансплантации. Установлена по методу Kaplan–Meier выживаемость в 36% у пациентов с ОПП классов недостаточность, утрата, терминальная почечная недостаточность, находящихся на диализе, и в 29% у пациентов без диализа, в 86% выживаемость у пациентов с ОПП классов риск, повреждение [13]. В табл. 2 представлено количе-

Таблица 1 / Table 1

Частота развития и факторы риска ОПП после ТГСК у детей по данным литературы [8, 9, 12–14]

Frequency and risk factors of Acute kidney injury after hematopoietic stem cell transplantation in children (literature review) [8, 9, 12–14]

Авторы	Годы исследования	Количество пациентов	Количество детей с ОПП после ТГСК	Факторы риска развития ОПП
Kist-van Holthe J.E. et al. (2002) [9]	1998–2002	66	14 (21%)	Высокие уровни циклоsporина в сыворотке крови, терапия Фоскарнетом, синдром обструкции синусоидов печени
Hazar V. et al. (2009) [8]	2005–2006	34	9 (26,4%)	Возраст, пол, основной диагноз, сепсис, синдром обструкции синусоидов печени, терапия ванкомицином
Ileri T. et al. (2010) [12]	1999–2007	57	24 (42%)	Терапия циклоsporином А, амфотерицином В, синдром обструкции синусоидов печени
Kizilbash S.J. et al. (2016) [13]	2011–2013	205	173 (84%)	Пол, раса, аллогенная трансплантация, обструкция синусоидов печени
Koh K.-N. et al. (2017) [14]	1991–2015	1057	721 (68,2%)	Возраст пациентов, аллогенная трансплантация, миелоаблативный режим кондиционирования, острая РТПХ, веноокклюзионная болезнь

Таблица 2 / Table 2

Распределение по стадиям ОПП по критериям pRIFLE по данным S.J. Kizilbash et al. [13]

Distribution of pRIFLE stages of Acute kidney injury by S.J. Kizilbash et al. [13]

Стадии ОПП	Количество пациентов, n=205
Без ОПП	32 (16%)
R (Risk, риск)	78 (35%)
I (Injury, повреждение)	67 (33%)
F (failure, недостаточность)/L (loss, утрата функции)/E (end stage renal disease, терминальная почечная недостаточность) без диализа	21 (10%)
F/(failure, недостаточность)/L(loss, утрата функции)/E(end stage renal disease, терминальная почечная недостаточность) с диализом	14 (7%)

ство пациентов с ОПП в соответствии с классификацией rRIFLE.

Этиология. Принято выделять прerenальные, ренальные, постренальные причины ОПП. К.А. Смирнов, В.А. Добронравов (2014) представляют дифференциальную диагностику причин ОПП в различные периоды после ТГСК [4] (табл. 3).

Развитие вторичного иммунодефицита наиболее часто ассоциировано с применением иммуносупрессивных препаратов после различных видов органной и клеточной трансплантации, в значительной степени после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), что приводит к реактивации латентных вирусных инфекций [3, 16]. Частота реактивации цитомегаловирусной инфекции достоверно выше при миелоаблативном режиме, по крайней мере – в отдельные периоды после алло-ТГСК [16]. Одной из причин ОПП после ТГСК считают развитие вирусных инфекций (цитомегаловирусной, Эпштейна–Барра, полиомавирусной, парвовирусной В19 и др.) [3, 4, 15].

Геморрагический цистит является частым осложнением, возникающим в раннем периоде после аллогенной и аутологичной ТГСК у детей и взрослых [3, 4, 17, 18]. В развитии геморрагического цистита играют роль токсические цитостатические препараты (циклофосфамид), вирусные инфекции (цитомегаловирусная инфекция, аденовирус, полиома ВК вирус) [3, 4, 17, 18].

L.E. Lunde, D. Sandhyarani, Q. Cao (2015) в сво-

ем исследовании обнаружили, что режим кондиционирования, включающий циклофосфамид, увеличивает риск развития геморрагического цистита. Авторы отметили развитие этого осложнения в 16,6% у 219 пациентов из 1321 исследованных взрослых и детей [17]. Для профилактики геморрагического цистита и тубулоинтерстициальных повреждений, индуцированных циклофосфамидом, рекомендуют одновременное введение месны (Mesna).

R.Q.H. Kloos, J.-J. Boelens, T.P.V.M. de Jong (2013) отметили развитие геморрагического цистита в 19% у детей после ТГСК (14 из 74 детей). Клинически геморрагический цистит проявляется от микро- до макрогематурии со сгустками, обструкцией мочевых путей, повреждением почек и мочевого пузыря [18].

В сообщении Kyung-Nam Koh et al. (2017) [14] указано на развитие ОПП в 64,1% у 78 пациентов с геморрагическим циститом, из них у 7 потребовалось проведение заместительной почечной терапии диализом.

При применении ацикловира у детей с активной герпес-вирусной инфекцией после ТГСК описано развитие ОПП. Ацикловир фильтруется в клубочках, секретируется в канальцах, вызывает обструкцию канальцев вследствие образования кристаллов, развитие тубулоинтерстициального повреждения почек [3, 4].

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) с ОПП, возникающая у пациентов после ТГСК, является новой проблемой, вынесенной на обсуждение в последнее десятилетие [3, 4, 16, 19–27]. В

Таблица 3 / Table 3

**Дифференциальная диагностика причин ОПП в различные периоды после ТГСК
(К.А. Смирнов, В.А. Добронравов, 2014) [4]**

**Differential diagnostics of AKI in different post-hematopoietic stem cell transplantation periods
(K.A. Smirnov, V.A. Dobronravov, 2014) [4]**

Патогенетический вариант ОПП	Период 1 (–10–0 дней)	Период 2 (0–14 дней)	Период 3 (14–90 дней)	Период 4 (90–180 дней)
Преренальное	- Гиповолемия (рвота и диарея) на фоне химиотерапии	- Синдром повышенной проницаемости капилляров - Шок: вазодилаторный (септический), кардиогенный - Медикаменты (CIN, амфотерицин В) - СОС - Синдром лизиса опухолевых клеток (дизэлектролитемия с нарушениями ритма)	- оРТПХ - Ингибиторы кальциневрина	- Ингибиторы кальциневрина
Ренальное	Токсический тубулярный некроз на фоне нефротоксичных препаратов*	- Синдром лизиса опухолевых клеток Нефротоксичные препараты**	- ТМА - оРТПХ - Нефротоксичные препараты**	- ТМА - хр.РТПХ
Постренальное	Геморрагический цистит	Геморрагический цистит	-	-

Примечание. (–10–0) – период кондиционирования за 10 дней до осуществления ТГСК; 14–90–180 – дни после ТГСК соответственно; СЛОК – синдром лизиса опухолевых клеток; СОС – синдром обструкции синусоидов печени; о/хр. РТПХ – острая/хроническая реакция трансплантат против хозяина; CIN – ингибиторы кальциневрина; * изофосфамид, метотрексат и др.; ** антибиотики, ацикловир и др.

отечественной нефрологии в обзоре литературы К.А. Смирновым, В.А. Добронравовым (2014) [4] приведена частота тромботической микроангиопатии у взрослых пациентов в течение 100 дней после ТГСК (0–74%). S. Jodele et al. (2014, 2016) указывают на развитие ТМА в 30% у детей и подростков после ТГСК [19, 20].

В основе патогенеза ТМА лежит повреждение эндотелия сосудов в результате действия режима кондиционирования, инфекций, лекарственных препаратов (митомицин С, циклоспорин А), РТПХ, также возможно развитие у генетически-предрасположенных лиц (наличие патогенных генов, ответственных за синтез комплемента). После ТГСК (интенсивная химио- и лучевая терапия, профилактика РТПХ) возникает комплемент-ассоциированное повреждение эндотелия. В 70% у реципиентов после ТГСК диагностируют повышение sC5b-9 компонентов комплемента [3, 4, 20, 21].

Клинически ТМА у пациентов проявляется тромбоцитопенией, гемолитической анемией, повышением лактатдегидрогеназы и sC5b компонента комплемента, протеинурией, нефротическим синдромом, артериальной гипертензией. У реципиентов отмечают изолированное поражение только почек с ОПП, легких, кишечника или мультиорганное поражение [3, 4, 20].

Международными диагностическими критериями ТМА после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток являются увеличение процентного содержания шистоцитов в крови (> 4%), прогрессирующая тромбоцитопения ($\geq 50\%$), повышение уровня лактатдегидрогеназы, снижение уровня гемоглобина, потребность в трансфузии

эритроцитной массы, снижение гаптоглобина [3, 4].

В табл. 4 представлены различные критерии ТМА по данным литературы [21–24].

S. Jodele, S. Davies, A. Lane et al. (2014) в исследовании 100 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых до 30 лет диагностировали ТМА, из них в первые 100 дней после трансплантации – в 92,3% (36), до 1 года – в 7,7% (3) [19].

Kyung-Nam Koh et al. (2017) [14] диагностировали трансплантат-ассоциированную ТМА с ОПП из 24 пациентов у 5 (20,8%) стадия 1 АКІ, у 3 (12,5%) – стадия 2 АКІ, у 4 (16,6%) – стадия 3 АКІ без заместительной почечной терапии, у 12 (50%) – стадия 3 АКІ с заместительной почечной терапией.

При гистологическом исследовании биоптата почки у пациентов с ТМА обнаруживают изменения, которые встречаются при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (ГУС) [25].

В современной стратегии терапии ТМА после ТГСК у детей используют экулизумаб (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к иммуноглобулинам (IgG2/4k), который связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток) [19, 26, 27].

В исследовании S. Jodele et al. (2016) из 29 реципиентов после ТГСК у 18 (61%) (средний возраст – 4,6 года), у которых имелись почечные и гематологические маркеры ТМА: высокий sC5b-9 компонент комплемента, протеинурия, достигающая уровня нефротического синдрома, повышенная лактатдегидрогеназа, тромбоцитопения,

Таблица 4 / Table 4

Критерии ТМА по данным литературы [21–24]
Thrombotic microangiopathy criteria (according to the literature) [21–24]

Показатель	Leukaemia Net International Working Group [21]	Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network [22]	Probably TMA [23]	Критерии, предложенные Jodele [24]
Число тромбоцитов	Снижение > 50%	Нет данных	Снижение > 50%	Снижение > 50%
Шистоциты	>4%	≥ 2 шистоцитов в периферическом мазке	Наличие в периферической крови	Наличие в периферической крови
Гаптоглобин	Снижен	Нет данных	Снижен	Нет данных
ЛДГ (лактатдегидрогеназа)	Увеличена	Увеличена	Увеличена	Увеличена
Реакция Кумбса	Нет данных	Отрицательная	Отрицательная	Нет данных
Креатинин	Нет данных	Увеличен в 2 раза	Нет данных	Нет данных
sC5b-9 компонент комплемента	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Увеличен
Протеинурия	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Протеинурия > 30 мг/дл
Гипертензия	Нет данных	Нет данных	Нет данных	3–18 лет: ≥ 95 перцентилей в зависимости от возраста, пола, роста; старше 18 лет: >140/90 мм рт. ст.

анемия, шизоциты, пониженный гаптоглобин, назначали терапию экулизумабом, остальным 11 (средний возраст – 8,2 года) не назначали. У 11 из 18 исследуемых пациентов, успешно завершивших терапию экулизумабом, отмечено полное выздоровление. Основными причинами смерти 8 пациентов из 18, получавших экулизумаб, являлись РТПХ (3), легочное кровотечение (1), ТМА с полиорганной недостаточностью (2), грибковая инфекция (2). Среди 11 у 4 детей без терапии экулизумабом констатирован летальный исход вследствие развития ТМА с полиорганной недостаточностью, РТПХ – у 2, вирусной инфекции – у 2 [26].

Е.А. Пристанкова, К.И. Киргизов, Н.В. Сидорова и др. (2016) [27] описали клиническое наблюдение манифестации ТМА в виде гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у мальчика 15 лет с 4-й ремиссией острого лимфобластного лейкоза на ранних сроках после повторной аллогенной ТГСК. Клиника ГУС возникла при назначении препарата «Сиролимус» (Иммунодепрессант). С учетом отсутствия положительной динамики в результате проводимой терапии (дефибротид, дексаметазон, инфузии свежзамороженной плазмы) предпринята терапия препаратом «Ритуксимаб» (антитела к CD20). После первого введения препарата авторами отмечено восстановление функция почек (снижение мочевины и креатинина, исчезновение протеинурии и микрогематурии), купированы признаки гемолиза, шизоцитоз и ретикулоцитоз, а также нормализовался уровень ЛДГ (лактатдегидрогеназы). В анамнезе (12 мес) у пациента признаков рецидива основного заболевания и ТМА (ГУС) не констатировано, трансплантат функционирует, функция почек сохранна [27].

G.A. Abusin, R. Abu-Arja, R.P.S Bajwa et al. (2017) [28] описали 2 клинических случая ТМА у детей с гемоглобинопатиями (серповидноклеточной анемией и β -талассемией) после ТГСК. У пациента с серповидно-клеточной анемией через неделю после манифестации ТМА начаты заместительная почечная терапия, введение экулизумаба. Через месяц в результате терапии экулизумабом получен гематологический ответ, однако у пациента развилась хроническая болезнь почек (ХБП). У второго исследуемого получен гематологический ответ через 4 нед в результате терапии экулизумабом, однако сохранялась протеинурия, достигающая уровня нефротического синдрома. Через 16 мес констатирован летальный исход у пациента с ХБП вследствие отека легких и дыхательной недостаточности из-за развившей-

ся респираторно-синцитиальной вирусной инфекции [28].

Синдром лизиса опухоли, протекающий с ОПП, возникает в результате спонтанного либо индуцированного противоопухолевым лечением (полихимио- и лучевая терапия) разрушения большого числа опухолевых клеток с выходом внутриклеточного содержимого в системный кровоток и проявляющийся гиперурикемией и урикозурией, повышением креатинина и мочевины, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией и лактатацидозом [3, 4, 29–31].

В основе патогенеза синдрома лизиса опухоли лежит нарушение гомеостаза в результате высвобождения клеточного содержимого, что приводит к гиперурикемии и гиперурикозурии с повреждением канальцев и развитием ОПП. Выявляют гиперурикемию и гиперурикозурию, гиперкалиемию, гиперфосфатемию, гипокальциемию, метаболический ацидоз, повышение креатинина [3, 4, 29–31]. Клинические проявления синдрома лизиса опухоли включают тошноту, рвоту, диарею, снижение аппетита, спутанность сознания, отеки, перегрузку жидкостью, гематурию, сердечную недостаточность, аритмии, эпилептические припадки, мышечные спазмы, тетанию, обмороки и, возможно, внезапную смерть. Перечисленные симптомы обычно появляются через 12–72 ч после начала индукционной ХТ, но могут возникнуть и до ее начала [31].

РТПХ с вовлечением почек развивается в 11–41% у детей после ТГСК [32]. Риск развития РТПХ напрямую зависит от совместимости донора и реципиента по HLA [1, 2, 32]. Выделяют острую и хроническую РТПХ [1, 2].

Острая РТПХ в основном развивается после аллогенной ТГСК. Это реакция иммунных донорских клеток против тканей хозяина. Симптомы острой РТПХ развиваются в первые 100 дней после ТГСК. При данной форме заболевания поражаются кожа, слизистые оболочки, кишечник, печень. Основные симптомы РТПХ – это эритематозная макулярная сыпь, диарея и гипербилирубинемия [1–4, 31, 32]. C.I. Nomma et al. (2005) описали клинический случай поражения почек при оРТПХ [34].

A. Panoskaltis-Mortari et al. (2004) в экспериментальном исследовании оРТПХ у мышей обнаружили инфильтрацию головного мозга, почек, соединительной ткани цитотоксичными Т-клетками [35].

С целью лечения и профилактики оРТПХ применяют потенциально нефротоксичные лекарственные препараты: такролимус, циклоспорин,

метотрексат, которые могут обусловить развитие ОПП [36].

У детей в результате воздействия нефротоксических препаратов возникают тубулоинтерстициальные поражения, проявляющиеся полиурией, никтурией, гипостенурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, гематурией и нарушением функции почек, ОПП [38].

Отмечено развитие ОПП после лучевой терапии, при инфузии этопозида фосфата, для которого не характерна нефротоксичность, в 57% у 12 пациентов из 21 после аллогенной ТГСК [39].

Хроническая РТПХ – наиболее частая причина смертности и рецидива заболевания после ТГСК при злокачественных заболеваниях. Следует отметить, что частота развития хРТПХ у детей ниже (20–50%), чем у взрослых пациентов (60–70%) [1–4, 40].

Хроническая РТПХ может развиваться в течение от 100 дней до 3 лет после ТГСК [1–4, 41]. Средний период, в течение которого развивается хРТПХ, составляет 6 мес. Хроническая РТПХ снижает общую выживаемость и качество жизни после ТГСК [41].

В отличие от оРТПХ при хРТПХ поражаются многие органы и системы, в частности почки. А.А. Colombo et al. (2006) в своем исследовании 889 взрослых реципиентов после ТГСК отметили развитие хРТПХ у 279. Нефротический синдром дебютировал у 9 реципиентов с хРТПХ, из них 6 пациентам выполнена биопсия почки, морфологическое исследование биоптатов выявило мембранозный гломерулонефрит [42].

Печеночная веноокклюзионная болезнь (син-

дром обструкции синусоидов печени) обычно развивается как осложнение после миелоаблативной ТГСК и на фоне использования гепатотоксических химиотерапевтических препаратов. Основным фактором риска для развития синдрома обструкции синусоидов печени является предшествующее печеночное заболевание. Риск развития веноокклюзионной болезни выше после алло-ТГСК, нежели чем после ауто-ТГСК и у пациентов, которые подвергаются трансплантации вторично. Применение бусульфана в комбинации с циклофосфамидом или мелфаланом ассоциировано с высоким риском развития синдрома обструкции синусоидов печени [43].

В основе патогенеза лежит повреждение эндотелиальных клеток синусоидов печени и гепатоцитов в результате воздействия гепатотоксических химиотерапевтических препаратов («Бусульфан», «Циклофосфамид», «Мелфалан, 6-Меркаптопурин»). Клинически синдром обструкции синусоидов печени у пациентов протекает по типу гепаторенального синдрома с гепатомегалией, болевым синдромом, гипербилирубинемией, повышением трансаминаз (АЛаТ, АСаТ), асцитом, периферическими отеками и ОПП. Как и при гепаторенальном синдроме у пациентов развиваются гипонатриемия, гиповолемия и сниженная экскреция натрия [44].

К.-N. Koh et al. (2017) в исследовании отметили развитие ОПП в среднем через 3 дня после констатации веноокклюзионной болезни у 238 (91,8%) из 259 детей после ТГСК [14].

Исход ОПП у детей после ТГСК: выздоровление с полным восстановлением функции, непол-

Таблица 5 / Table 5

Классификация лекарственных препаратов, вызывающих ОПП, по патофизиологическим механизмам (G.A. Porter, B.F. Palmer, W.L. Henrich, 2003) [37]

Pathogenetic classification of drugs and chemicals inducing acute kidney injury (G.A. Porter, B.F. Palmer, W.L. Henrich, 2003) [37]

Вид почечного повреждения	Лекарства, вызывающие ОПП
Преренальное ОПП	НПВП, ингибиторы АПФ, циклоспорин А, норэпинефрин, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, диуретики, интерлейкины, кокаин, митомицин-С, такролимус, эстроген, хинин
Острый канальцевый некроз	Антибиотики: аминогликозиды, цефалоспорины, амфотерицин В, рифампицин, ванкомицин, фоскарнет, пентамидин НПВП, глафенин, рентгеноконтрастные препараты, ацетаминофен, циклоспорин А, цисплатин, иммуноглобулины, декстран, мальтоза, маннитол, сахароза, тяжелые металлы
Острый интерстициальный нефрит	Антибиотики: цiproфлоксацин, метициллин, бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины, оксациллин, рифампицин, НПВП, в том числе глафенин, ацетилсалициловая кислота, напроксен, фенпрофен, фенилбутазон, пироксикам, толметин, зомепирак, рентгеноконтрастные препараты, сульфаниламиды, тиазиды, фенитоин, фуросемид, аллопуринол, циметидин, омепразол, фениндион
Канальцевая обструкция	Сульфаниламиды, метотрексат, метоксифлуран, глафенин, триамтерен, ациклови́р, этиленгликоль, ингибиторы протеаз
Гиперчувствительные ангииты	Бензилпенициллин, ампициллин, сульфаниламиды
Тромботическая микроангиопатия	Митомицин С, циклоспорин А, оральные контрацептивы

ное восстановление функции почек, прогрессирование в хроническую болезнь почек.

Формирование хронической болезни почек (ХБП) в исходе ОПП у пациентов после ТГСК ассоциировано чаще с хРТПХ, синдромом обструкции синусоидов печени, синдромом лизиса опухолевых клеток и тромботической микроангиопатией.

По данным L. Patzer, K. Kentouche, F. Ringelmann (2003), частота прогрессирования ОПП в ХБП составляет 0–28% [10]. По результатам исследований T. Ileri, M. Ertem, Z.B. Ozcakar et al. (2010) частота исхода ОПП в ХБП составляет 10% [12], по S.J. Kizilbash, C.E. Kashtan, B. Chavers (2016) – 8% [13].

При развитии терминальной стадии ХБП у детей после ТГСК проводится заместительная почечная терапия методом диализа и трансплантации почки [13, 14, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТГСК является современной, эффективной терапией гемобластозов, гемоглобинопатий, апластических анемий, злокачественных опухолей у детей, в результате которой увеличивается выживаемость и продолжительность жизни детей.

Развитие ОПП после ТГСК у детей устанавливают в 21–68,2% [7–11, 14]. Исход ОПП в ХБП у детей после ТГСК констатируют в 8–28% случаев [12, 13]. Стратегия ведения детей после ТГСК онкологом-гематологом и педиатром-нефрологом должна быть направлена на оптимизацию профилактики, ранней диагностики и лечения ОПП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Афанасьев БВ, Зубаровская ЛС, Моисеев ИС. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2: 28–42 [Afanasev BV, Zubarovskaya LS, Moiseev IS. Allogennaya transplantaciya gemopoehticheskikh stvolovykh kletok u detej-nastoyashchee problemy perspektivy. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii* 2015; 2: 28–42] DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-28-42
- Зубаровская ЛС, Афанасьев БВ. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гематологических заболеваниях. В: Афанасьев БВ, Волкова ОЯ, Ганапиев АА и др. *Гематология. Руководство для врачей. СпецЛит*, СПб.: 2011; 537–591 [Zubarovskaya LS, Afanas'ev BV. Transplantaciya gemopoehticheskikh stvolovykh kletok pri gematologicheskikh zabolevaniyah. *Gematologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. Afanas'ev BV, Volkova OYa, Ganapiev AA i dr. SPb.: SpecLit*, 2011; 537–591]
- Смирнов КА. Острое повреждение почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. Острое повреждение почек. Медицинское информационное агенство, М., 2015; 446–467 [Smirnov KA. Ostroe povrezhdenie почек posle transplantacii gemopoehticheskikh stvolovykh kletok. Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyancev ASH, Kayukov IG. Ostroe povrezhdenie почек. Medicinskoe informacionnoe agenstvo, M., 2015; 446–467]
- Смирнов КА, Добронравов ВА. Острое повреждение почек при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Нефрология* 2014; 6: 26–42 [Smirnov KA, Dobronravov VA. Ostroe povrezhdenie почек pri transplantacii gemopoehticheskikh stvolovykh kletok. *Nefrologiya* 2014; 6: 26–42]
- Zager RA, O'Quigley J, Zager BK et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:210–216
- Lane PH, Mauer SM, Blazar BR et al. Outcome of dialysis for acute renal failure in pediatric bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:613–617
- Raina R, Herrera N, Krishnappa V et al. Hematopoietic stem cell transplantation and acute kidney injury in children: A comprehensive review. *Pediatr Transplant* 2017; 21(4):1–14. DOI:10.1111/petr.12935
- Hazar V, Gungor O, Guven AG et al. Renal function after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatric Blood & Cancer* 2009; 53:197–202
- Kist-van Holthe JE, Goedvolk CA, Brand R et al. Prospective study of renal insufficiency after bone marrow transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:1032–1037
- Patzer L, Kentouche K, Ringelmann F et al Renal function following hematological stem cell transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:623–635
- Kist-van Holthe JE, van Zwet JM, Brand R et al. Bone marrow transplantation in children: consequences for renal function shortly after and 1 year post-BMT. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:559–564
- Ileri T, Ertem M, Ozcakar ZB et al. Prospective evaluation of acute and chronic renal function in children following matched related donor hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 138–144
- Kizilbash SJ, Kashtan CE, Chavers B et al. Acute Kidney Injury and the Risk of Mortality in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 Jul; 22 (7):1264–1270. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.014
- Koh K-N, Sunkara A, Kang G. Acute et al. Kidney Injury in Pediatric Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017; doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.11.021
- Савенкова НД, Панков ЕА. Нерешенные проблемы острого почечного повреждения у детей. *Нефрология* 2015; 19 (3):9–19 [Savenkova ND, Pankov EA. Nereshennye problemy ostrogo pochechnogo povrezhdeniya u detej. *Nefrologiya* 2015; 19(3):9–19]
- Чухловин АБ, Ширяев СН, Вавилов ВН и др. Реактивация цитомегаловирусной инфекции после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: зависимость от возраста и интенсивности кондиционирующей терапии. *Клинико-лабораторный консилиум* 2012; 2 (42): 63–67 [Chukhlovina AB, Shiryayev SN, Vavilov VN i dr. Reaktivaciya-citomegalovirusnoj infekcii posle transplantacii gemopoehticheskikh stvolovykh kletok zavisimost ot vozrasta i intensivnosti kondicioniruyushchej terapii. *Kliniko laboratornyj konsilium* 2012; 2 (42): 63–67]
- Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant* 2015 Nov; 50 (11): 1432–1437. doi: 10.1038/bmt.2015.162
- Kloos RQ, Boelens JJ, de Jong TP. Hemorrhagic cystitis in a cohort of pediatric transplantations: incidence, treatment, outcome, and risk factors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(8): 1263–1266.doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.014.
- Jodele S, Davies SM, Lane A et al. Refined diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a prospective study in children and young adults. *Blood* 2014; 124 (4): 645–653
- Jodele S, Dandoy CE, Myers KC et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic micro-

angiopathy. *Transfus Apher Sci* 2016 Apr; 54(2):181–190. doi: 10.1016/j.transci.2016.04.007

21. Laskin BL, Maisel J, Goebel J et al. Renal arteriolar C4d deposition: a novel characteristic of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transplantation* 2013; 96:217–223

22. Ho VT, 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: 571–575

23. Lerner D, Dandoy C, Hirsch R et al. Pericardial effusion in pediatric SCT recipients with thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49:862–863

24. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev* 2015; 29:191–204

25. Siami K, Kojouri K, Swisher KK et al. Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy study. *Transplantation* 2008; 85:22–28

26. Jodele S, Fukuda T, Mizuno K. Variable eculizumab clearance requires pharmacodynamic monitoring to optimize therapy for thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(2):307–315

27. Пристанкова ЕА, Киргизов КИ, Сидорова НВ и др. Случай успешной терапии ритуксимабом вторичного гемолитико-уремического синдрома у пациента после повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 3(3): 61–65 [Pristanskova EA, Kirgizov KI, Sidorova NV et al. Sluchaj uspešnoj terapii rituksimabom vtorichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma u pacienta posle povtornoj allogennoj transplantacii gemopoehticheskikh stvolovykh kletok. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii* 2016; 3(3): 61–65]

28. Abusin GA, Abu-Arja R, Bajwa RPS. Severe transplant-associated thrombotic microangiopathy in patients with hemoglobinopathies. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(9). doi: 10.1002/pbc.26503

29. Громова ЕГ, Кузнецова ЛС. Синдром лизиса опухоли: патогенез, клиника, профилактика, лечение. *Онкология* 2007; (3):61–64.6 [Gromova EG, Kuznetsova LS. Sindrom lizisa opuholi patogenez, klinika, profilaktika, lechenie. *Onkologiya* 2007 (3): 61–64.6]

30. Basile C, Montanaro A. An exceptionally severe hyperuricemia in acute renal failure caused by spontaneous tumor lysis syndrome (TLS). *G Ital Nephrol* 2003; 20(5):525–528

31. Новичкова ГА, Птушкин ВВ, Румянцев АГ. Клинические рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли у детей и подростков. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014; 4: 37–50 [Novichkova GA, Ptushkin VV., Rumyantsev AG. Klinicheskie rekomendacii po profilaktike i lecheniyu sindroma lizisa opuholi u detej i podrostkov 2014; 4: 37–50]

32. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:35

33. Ball LM, Egeler RM. Acute GvHD: pathogenesis and classification. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(2):58–64

34. Homma CI, Kami M, Masuo S et al. Graft-versus-host disease of the kidney after rapid tapering of cyclosporin following reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005 May; 35(9):929–930

35. Panoskaltsis-Mortari A, Price A, Hermanson JR et al. *In vivo* imaging of graft-versus-host-disease in mice. *Blood* 2004; 103: 3590–3598

36. Pidala J. Graft-vs-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Control* 2011; 18 (4): 268–276

37. Porter GA, Palmer BF, Henrich WL. Clinical relevance In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA eds. Clinical

nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals, 2nd ed Dordrecht: Kluwer Academic, 2003; 3–20

38. Савенкова НД, Чемоданова МА, Панков ЕА. Острое повреждение почек у детей. *Нефрология* 2013; 17(4):26–35 [Savenkova ND, Chemodanova MA, Pankov EA. Ostroe povrezhdenie pochek u detej. *Nefrologiya* 2013; 17(4):26–35]

39. Cordero C, Loboda C, Clerc-Urmès I et al. Unexpected acute renal injury after highdose etoposide phosphate and total body irradiation in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(12). doi: 10.1002/pbc.26669

40. Baird K, Cooke K, Kirk R Schultz. Chronic Graft Versus Host Disease (GVHD) in Children. *Pediatr Clin North Am* 2010 Feb; 57(1): 297–322

41. Zhang C, Todorov I, Zhang Z et al. Donor CD4+ T and B cells in transplants induce chronic graft-versus-host disease with autoimmune manifestations. *Blood* 2006; 107(7):2993–3001

42. Colombo AA, Rusconi C, Esposito C et al. Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a late complication of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006; 27;81(8):1087–1092

43. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 157–168

44. Parmar V, Lewis M, Shenoy M. Ascitic fluid drainage using a peritoneal dialysis catheter to prevent and treat multi-organ dysfunction in veno-occlusive disease in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(9) doi: 10.1002/pbc.26469

45. Thomas SE, Hutchinson RJ, DebRoy M, Magee JC. Successful renal transplantation following prior bone marrow transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant* 2004; 8:507–512

Сведения об авторах:

Харисова Эмилия Ринатовна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, клинический ординатор

Emiliya R. Kharisova MD

Affiliations: 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University Department of faculty pediatrics

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Savenkova Nadezhda D.

Affiliations: 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical Department of faculty pediatrics University, Phone: (812) 416-52-86, E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 27.12.2017

Принята в печать: 22.03.2018

Article received: 27.12.2017

Accepted for publication: 22.03.2018