

© К.А.Смирнов, В.А.Добронравов, 2014
УДК 616.61-001-02:612.119-089.843

К.А. Смирнов¹, В.А. Добронравов²

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

К.А. Smirnov¹, V.A. Dobronravov²

ACUTE KIDNEY INJURY IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

¹Department of propaedeutics of internal diseases, ²Nephrology Research Institute, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation

РЕФЕРАТ

На сегодняшний день трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) стала распространённым методом лечения различных гематологических заболеваний (злокачественных и незлокачественных), а также солидных опухолей. Тем не менее, выживаемость пациентов может быть серьёзным образом лимитирована ввиду развития специфических осложнений, ассоциированных с ТГСК. Распространённым осложнением ТГСК, ухудшающим исходы трансплантации, как ближайшие, так и отдалённые, является острое повреждение почек (ОПП). В данной статье приведены данные, касающиеся эпидемиологии, этиологии, патогенеза и диагностики ОПП после ТГСК.

Ключевые слова: острое повреждение почек, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, синдром обструкции синусоидов печени, острая реакция трансплантат против хозяина, тромботическая микроангиопатия, синдром лизиса опухолевых клеток, ингибиторы кальциневрина, амфотерицин В, ацикловир, аминогликозиды.

ABSTRACT

Nowadays hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has become a common treatment for various hematological diseases (malignant and nonmalignant) and solid tumors. However, survival in patients can be seriously limited by the development of HSCT-related complications. Acute kidney injury (AKI) is a common complication in patients following HSCT, which seriously affects both short and long-term outcomes. In this article epidemiology, etiology, pathogenesis and diagnostics data of AKI following HSCT are described.

Key words: acute kidney injury, hematopoietic stem cell transplantation, sinusoidal obstruction syndrome, acute graft versus host disease, thrombotic microangiopathy, tumor lysis syndrome, calcineurin inhibitors, amphotericin B, acyclovir, aminoglycosides.

В современной медицине трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) широко применяется в терапии ряда злокачественных (множественная миелома, лейкомии, лимфомы) и незлокачественных (апластическая анемия, β-талассемия, иммунодефициты) гематологических заболеваний, а также солидных опухолей (рак молочной железы, нейробластома и др.), которые ранее считались инкурабельными.

Число выполняемых ТГСК прогрессивно увеличивается в динамике. По результатам исследования, выполненного европейской группой, занимающейся вопросами трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation), если в 1990 году было

выполнено только 4200, то в 2010 году – более 30 000 трансплантаций, а в 2013 году количество трансплантаций достигло 1 млн [1, 2].

В то же время, ТГСК является предрасполагающим фактором для развития ряда серьезных осложнений, включающих сепсис [3], синдром обструкции синусоидов печени (также известный как веноокклюзионная болезнь) [4], тромботическую микроангиопатию (ТМА), острую реакцию трансплантат против хозяина (ОРТПХ) [6], реактивацию цитомегаловируса (ЦМВ) [7] и др.

В клинической модели ТГСК почки реципиента подвергаются воздействию уникальной комбинации повреждающих факторов: лучевая терапия, химиотерапия, иммуносупрессивная терапия, РТПХ, синдром обструкции синусоидов печени, инфекции, нарушение водного баланса и др. [12]. Поэтому неудивительно, что острое повреждение

Смирнов К.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 2340165

почек (ОПП) является одним из распространенных осложнений ТГСК, которое регистрируют у 15–60% пациентов [8–10].

Развитие ОПП также связано с увеличением летальности в ближайшем послетрансплантационном периоде и, вероятно, с ухудшением отдаленного прогноза за счёт формирования ХБП [8–11, 13], что делает проблему ОПП при ТГСК существенной для клинической практики. Профилактика, ранняя диагностика и своевременная терапия ОПП может быть существенным фактором улучшения результатов ТГСК.

Эпидемиология острого повреждения почек при ТГСК

Заболеваемость ОПП после ТГСК характеризуется чрезвычайно широким диапазоном и колеблется от 15 до 60% [8], причём заболеваемость ОПП при аллогенной ТГСК выше таковой при аутологичной ТГСК (92 vs 21%) [17]. Большинство случаев ОПП возникают в период с 10-го по 21-й день, причём к 21-му дню у 50% пациентов диагностируют ОПП по критерию удвоения концентрации креатинина крови в сравнении с его базальным уровнем [14–18]. По данным исследования, включившего 101 пациента (средний возраст $34 \pm 11,8$ года) после ТГСК при наблюдении в течение 1 года ОПП выявили у 57,4% пациентов, причём пик заболеваемости отмечался во вторую неделю после ТГСК (29,3%) [19]. Заболеваемость ОПП варьирует в зависимости от используемого режима кондиционирования.

А. Миелоаблативный режим кондиционирования.

В исследовании R.A. Zager и соавт. (1989) на когорте 272 пациентов с первичными злокачественными заболеваниями крови после миелоаблативной ТГСК (89% – аллогенная, 11% – аутологичная) ОПП, определяемое как снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более 50%, выявили у 53% пациентов. У половины из них потребовалось проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемодиализом [15]. В другом исследовании заболеваемость ОПП после миелоаблативной ТГСК варьировала от 36 до 78%, а гемодиализ был применен у 21–33% пациентов [20]. J.A. Lopes и соавт. (2011) проанализировали ряд работ, касающихся заболеваемости ОПП при миелоаблативном режиме ТГСК [8]. В период 100 дней после миелоаблативной аллогенной ТГСК ОПП регистрировали в 21–73% случаев, а при миелоаблативной аутологичной ТГСК – диагностировали у 12–19% пациентов.

В целом миелоаблативный режим кондиционирования ассоциировался с более высокой заболеваемостью ОПП в первые 7–40 дней после ТГСК.

Данный факт можно объяснить высокой токсичностью самого режима и развитием связанных с ним осложнений, таких как синдром обструкции синусоидов печени (СОС), инфекции и др. [8].

Б. Немиелоаблативный режим кондиционирования.

В случае немиелоаблативного режима заболеваемость ОПП ниже, вероятно, в связи с использованием менее интенсивных режимов применения цитостатиков и более низким риском развития ассоциированных осложнений [21]. ОПП в данном случае формируется позднее (22–60 дней), и заболеваемость ОПП варьирует от 29 до 56% [8]. По данным другого исследования, заболеваемость ОПП (определяемого как удвоение концентрации креатинина сыворотки крови) составила 40,4%, а ЗПТ потребовалась у 4,4% пациентов [21]. Похожие данные представлены в других исследованиях: при анализе двух когорт пациентов (253 и 129 человек), средний возраст которых составил 53 года, ОПП зарегистрировали у 40% больных в первые 3 мес наблюдения после трансплантации [21, 22].

В. Смертность.

Смертность у пациентов с ОПП после ТГСК в 2–3 раза выше [23]. Эти данные подтверждены результатами мета-анализа, включившего 1211 пациентов, в котором также было установлено, что ОПП *независимо* ассоциировано с более высокой смертностью пациентов [24]. В случае использования ЗПТ гемодиализом летальность существенно увеличивается, достигая 80% [9, 10, 25].

Этиология ОПП после ТГСК

Ниже рассмотрены наиболее распространенные этиологические факторы ОПП, ассоциированной с ТГСК. Вместе с тем, ОПП при ТГСК в реальной клинической практике может иметь мультифакториальный характер, что затрудняет и этиологическую диагностику, и лечение больного [26].

Токсичность медикаментов

Ингибиторы кальциневрина (CNI).

На сегодняшний день в целях профилактики РТПХ после ТГСК используют CNI: циклоспорин (ЦсА) и такролимус [27].

Исторически для обеспечения иммуносупрессии после трансплантации солидных органов ЦсА применяют с 1978 года [28]. После исследования R.L. Powles и соавт. (1980), показавшего, что терапия циклоспорином в комбинации с метотрексатом приводит к уменьшению заболеваемости и выраженности РТПХ, а также улучшает выживаемость пациентов, ЦсА стали применять с целью профилактики РТПХ у пациентов после аллогенной ТГСК [29].

Иммunosuppressивное действие CNI основано на способности препарата формировать комплекс с циклофиллином, который ингибирует активность протеиновой фосфатазы 2B, кальциневрина (отсюда название ингибитор кальциневрина). Одним из последствий инактивации кальциневрина является предотвращение дефосфорилирования и транспорта к ядру клетки молекулы NFAT-1 (nuclearfactorofactivedT-cells – нуклеарный фактор активации T-клеток). NFAT-1 является важным регуляторным протеином, активирующим транскрипцию и выработку ИЛ-2 и других цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют рост и пролиферацию T- и B-клеток [30, 31].

Острые и хронические нефротоксические эффекты являются закономерным осложнением терапии CNI, а их проявления существенно не различаются между такролимусом и циклоспорином [32]:

А) Острая нефротоксичность CNI.

Терапия CNI связана с вазоконстрикцией эфферентной и афферентной артериол, с преобладанием последней, что приводит к значительному уменьшению интрагломерулярного тока крови, снижению гломерулярной ультрафильтрации и дисфункции почки в целом [33]. Вазоконстрикция, индуцируемая циклоспорином, является следствием увеличения концентрации таких факторов, как эндотелин [34], тромбоксан [35], ангиотензин II [36], а также уменьшения концентрации факторов вазодилатации – простаглицлина [36] и оксида азота (NO) [37]. Критическое снижение перфузии клубочков может приводить к развитию постгломерулярной ишемии и повреждению канальцевого эпителия в виде тубулярного некроза.

Б) Хроническая нефротоксичность циклоспоринона.

CNI приводят к активации ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Ангиотензин II посредством взаимодействия с AT1-рецепторами оказывает влияние не только на гемодинамику, в том числе внутривисочечную, но и потенцирует процессы фиброза [38, 39]. Вызванная вазоконстрикцией хроническая гипоксия почки является причиной образования реактивных форм кислорода [40], которые стимулируют апоптоз эпителиоцитов [41, 42]. Известно, что ЦсА активирует образование трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР-β1), который увеличивает выработку и уменьшает деградацию протеинов внеклеточного матрикса и таким образом также способствует развитию фиброза почки [39, 43, 44].

В) Тромботическая микроангиопатия (ТМА).

ТМА при терапии циклоспорином (другие причины ТГСК-ассоциированной ТМА рассмотрены в

соответствующем разделе) – нередкое осложнение, возникающее в 6–26% случаев в первые 3–12 мес после ТГСК на фоне применения этого препарата [45, 46]. Механизмы развития ТМА связаны с повреждающим действием ЦсА на эндотелий сосудов микроциркуляции и локальной агрегацией тромбоцитов [45].

Эффективность профилактики РТПХ напрямую зависит от концентрации циклоспоринона: в раннем посттрансплантационном периоде заболеваемость ОРТПХ у пациентов с концентрацией более 300 нг/мл была ниже в сравнении с пациентами, у которых концентрация циклоспоринона находилась в пределах 200–300 нг/мл [47]. В целом, неблагоприятные эффекты в отношении почек и эндотелия сосудов также проявляются при более высоких концентрациях препарата в циркуляции, хотя проявления нефротоксичности ЦсА описаны при более низких концентрациях (50 нг/мл) [49]. Таким образом, тщательный лекарственный мониторинг является основным подходом к профилактике ОРТПХ на фоне применения CNI. Это важно в условиях проведения ТГСК, особенно с учетом того, что политика применения ЦсА в разных центрах существенно варьирует, а применяемые дозы ЦсА могут отличаться в 20 раз [48].

Амфотерицин В

Заболеваемость и смертность, обусловленные грибковыми инфекциями, несмотря на последние достижения в области их профилактики, по-прежнему остаются высокими [50, 51]. Так, заболеваемость системными грибковыми инфекциями варьирует от 4 до 30% [52–54], причём уровень смертности может достигать 100% [55]. У многих пациентов с нейтропенией после ТГСК требуется эмпирическая терапия амфотерицином В по поводу длительных эпизодов фебрилитета [56].

Амфотерицин В принадлежит к группе липофильных полиеновых антибиотиков природного происхождения; он был выделен из штамма актиномицетов *Streptomyces Nodosus* [57]. Механизм действия амфотерицина заключается во взаимодействии его молекулы с эргостеролом на мембранах грибковых клеток [58], образовавшийся комплекс приводит к формированию каналов в мембране, увеличению её проницаемости для протонов и моновалентных катионов, в результате чего происходит их утечка и гибель клетки. Амфотерицин В обладает способностью связываться с холестерином на мембранах клеток человека, что также является причиной его токсических эффектов [59]. По данным одного исследования, на фоне терапии амфотерицином В более чем у 50%

пациентов имело место значимое увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, из них у 53% пациентов содержание креатинина удвоилось по сравнению с его базальным уровнем, а у 29% – превысило 250 мкмоль/л [60]. Патогенетический механизм нефротоксичности амфотерицина В заключается в развитии вазоконстрикции и прямом цитотоксическом действии на мембраны клеток, что приводит к уменьшению СКФ и дисфункции канальцев [61].

Отдельным механизмом повреждения почек амфотерицином является вазоконстрикция. В основе последней лежит аномальная активация механизма тубулогломерулярной обратной связи [59] – физиологического механизма предотвращения потери NaCl [62, 63]. В норме при нарастании концентрации NaCl в дистальных канальцах увеличивается поступление ионов натрия и хлора в клетки плотного пятна, что потенцирует вазоконстрикцию афферентной артериолы клубочка и приводит к снижению СКФ. Амфотерицин В увеличивает ионную проницаемость клеток области плотного пятна, избыточно активируя механизм тубулогломерулярной обратной связи, что приводит к вазоконстрикции афферентной артериолы и резкому падению СКФ [62, 63]. Токсические эффекты амфотерицина В дозозависимы и возрастают при одновременном использовании других нефротоксичных препаратов, особенно циклоспорина [64, 65]. Одним из способов снижения нефротоксичности амфотерицина В является профилактическое внутривенное введение раствора хлорида натрия [59], которое приводит к повышению почечной экскреции натрия. Последнее блокирует активацию механизма тубулогломерулярной обратной связи и восстанавливает нормальную перфузию клубочка [66, 67]. Осторожность в применении этого превентивного подхода следует соблюдать у пациентов со склонностью к задержке жидкости и Na (например при сердечной недостаточности) [59].

Липидные формы амфотерицина В менее нефротоксичны. Их применению отдано предпочтение в последних рекомендациях KDIGO (Kidney disease improving global outcomes) вместо стандартного амфотерицина В [68]. Однако стоит отметить, что в случае использования липидных форм амфотерицина применяют более высокие дозы препарата [68]. Нефротоксические эффекты более вероятны у пациентов после ТГСК, с потенциально высоким исходным риском дисфункции почек, необходимостью сопутствующего применения других нефротоксичных препаратов (CIN и др.).

Аминогликозиды

Одной из важных причин заболеваемости и смертности у пациентов после ТГСК являются бактериальные инфекции, высокий риск развития которых объясняется длительным периодом нейтропении (до 2–4 нед), повреждением слизистых оболочек (процедура кондиционирования, РТПХ), иммуносупрессией, необходимостью сохранения центрального сосудистого доступа для осуществления инфузионной терапии и мн. др. [69]. Практически у всех пациентов после миелоаблативной ТГСК в период нейтропении развивается лихорадка, в большинстве случаев обусловленная тем или иным инфекционным процессом, причём около 90% составляют бактериальные инфекции [70]. Антибиотики группы аминогликозидов в течение ряда лет применяют для лечения фебрильной нейтропении у пациентов после ТГСК [71, 72]. Аминогликозиды представляют собой природные или полусинтетические антибиотики с гетероциклической молекулярной структурой, сформированной двумя или более аминосохарамми, соединёнными гликозидными мостиками с аминоциклитоловым кольцом [72]. Аминогликозиды не метаболизируются и после внутривенного введения в неизменённом виде выводятся с мочой. Около 10% аккумулируется в почках, абсорбция антибиотиков другими тканями незначительная [73].

Механизм бактерицидного действия аминогликозидов заключается в ингибировании синтеза протеинов в бактериальной клетке за счёт связывания с 16S рРНК (рибосомальной рибонуклеиновой кислотой) и нарушения целостности клеточной мембраны [74].

Распространённость случаев нефротоксичности аминогликозидов варьирует в широких пределах (по данным большинства исследований 10–20%), данный факт объясняется неоднородностью популяций исследуемых больных, с одной стороны, и с другой – использованием различных критериев диагностики ОПП [75]. Анализ заболеваемости ОПП, ассоциированным с терапией аминогликозидами, выполненный с использованием критериев RIFLE (risk; injury; failure; loss of function; end stage renal disease) и AKIN (acute kidney injury network), показал чрезвычайно высокие уровни заболеваемости: у 209 пациентов (90,91%) имело место ОПП, соответствующее стадии риска (по RIFLE) и у 92,34% пациентов отмечалось ОПП I стадии по классификации AKIN [75].

В соответствии с классическими представлениями, нефротоксическое действие аминогликозидов (гентамицина) заключается в развитии тубулопа-

тии, при которой повреждение и дисфункция канальцев являются основными причинами развития ОПП, вместе с тем, по современным представлениям, причиной снижения СКФ являются и другие факторы [76]. Известно, что накопление аминокликозидов в высоких концентрациях в лизосомах и последующий их выход в цитоплазму клеток способствуют альтерации и разрыву фосфолипидных мембран, развитию окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, индуцируя некроз и апоптоз эпителиальных клеток проксимальных канальцев [77].

В рамках предотвращения нефротоксического действия аминокликозидов необходимо использовать как можно более низкие дозы антибиотиков и проводить короткие курсы терапии с ежедневным контролем функции почек. Дозировку аминокликозидов следует корректировать по уровню СКФ с дополнительным мониторингом концентрации препарата в крови, однократное применение (раз в сутки) считается предпочтительным [68].

Ацикловир

Ацикловир (ациклогуанозин) активен в отношении вирусов простого герпеса (первого и второго типов), ветряной оспы, вируса Эпштейна–Барра и в меньшей степени цитомегаловируса [78].

В клетках, заражённых вирусом, вырабатывается аномальная тимидинкиназа, отличная от тимидинкиназы интактных клеток. Данный фермент обладает способностью фосфорилировать ацикловир до монофосфатного производного, чего не происходит в здоровых клетках [79]. Затем ацикловир монофосфат вновь подвергается фосфорилированию, но уже другими клеточными ферментами (включая гуанилат-киназу) до трифосфатного производного. Ацикловир трифосфат используется вирусной ДНК-полимеразой в качестве субстрата для построения молекулы ДНК. После включения трифосфатной молекулы ацикловира в растущую цепь ДНК дальнейший её синтез останавливается (ацикловир действует как терминатор) [80].

Заболеваемость ОПП, ассоциированным с терапией ацикловиром, составляет 12–49% [81]. До 60–90% ацикловира элиминируется почками. Ацикловир быстро фильтруется в клубочках и секретуруется канальцами, в результате чего его концентрация в моче стремительно увеличивается, в особенности у дегидратированных пациентов [81]. Ацикловир практически нерастворим, высокие концентрации препарата в моче вызывают образование кристаллов и, как следствие, обтурацию канальцев. Существуют и другие механизмы нефротоксичности ацикловира. В частности, по мне-

нию P. Guinness и соавт. (2011), клинические признаки нефротоксичности в отсутствии кристаллурии дают основание предполагать наличие прямого цитотоксического действия ацикловира на клетки канальцев почки [82]. Молекула ацикловира метаболизируется ферментом алкогольдегидрогеназой до ацикловиральдегида, который, в свою очередь, под действием альдегиддегидрогеназы превращается в 9-карбоксиметоксиметилгуанин. Альдегиды относятся к высоко активным веществам, действие которых является причиной ряда токсических эффектов лекарственных препаратов. Так, ингибирование продукции ацикловиральдегида в клетках канальцев с помощью 4-метилпиразона *in vitro* имеет выраженный протективный эффект, что косвенно подтверждает повреждающее воздействие ацикловиральдегида на клетки канальцев почки [82].

С целью предупреждения обструкции канальцев кристаллами ацикловира необходимо избегать инфузий препарата в больших дозах болюсом, параллельно поддерживать высокий уровень диуреза (100–150 мл/ч) путём дополнительной гидратации. Его следует назначать непосредственно перед началом терапии, а дозу ацикловира корректировать в соответствии с уровнем СКФ [81]. В случае развития ОПП (наличие кристаллов ацикловира при микроскопии мочи) необходимы стимуляция диуреза с использованием инфузионной терапии и петлевых диуретиков, отмена или снижение дозы ацикловира [75].

Синдром обструкции синусоидов печени

Синдром обструкции синусоидов печени (СОС), ранее известный как веноокклюзионная болезнь (ВОБ), представляет собой симптомокомплекс, клинически напоминающий остро возникший синдром Бадда–Киари и включающий гепатомегалию, асцит, увеличение массы тела и желтуху. ВОБ впервые была описана Willmot и Robertson в 1920 году у людей, употреблявших в пищу хлеб, выпеченный из муки, загрязнённой семенами и листьями растения крестовника (*Senecio Burchellii* и *Senecio ilicifolius*) [83].

Первый случай СОС после ТГСК описан в 1974 году [84]. В настоящее время СОС встречается практически исключительно в случае трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и является следствием острого медикаментозного и лучевого повреждения эндотелиальных клеток синусоидов печени.

В типичных случаях СОС развивается к 30-му дню после ТГСК, хотя наблюдаются случаи и с более поздним началом. Заболеваемость СОС колеблется в широких пределах (от 0 до 70%), что,

по-видимому, связано с субъективными моментами в его диагностике, во многом основанной на клинических критериях [85, 86]. Смертность при возникновении СОС достигает 20–50% [86], причём у 80% больных, у которых развивается прогрессирующая гипербилирубинемия, формируется ОПП [16].

Как уже было отмечено выше, СОС более часто развивается при миелоаблативной аллогенной ТГСК, чем в случае миелоаблативной аутологичной ТГСК, что может отчасти объясняться отсутствием необходимости использования при последней метотрексата для профилактики РТПХ [9].

Патогенез СОС мультифакториален [4, 87–90]. В ходе метаболизма ряда лекарственных препаратов в печени с помощью системы энзимов семейства цитохромов Р-450 происходит образование токсических метаболитов (например акролеина при метаболизме циклофосамида). Данные вещества в дальнейшем при участии системы глутатиона инактивируются до стабильных нетоксичных производных. У пациентов с предрасполагающим снижением активности глутатиона, вследствие заболевания печени, химиотерапии и лучевой терапии при процедуре кондиционирования (бусульфана, тотальное облучение тела и др.), токсические субстанции не инактивируются, а накапливаются преимущественно в третьей зоне печёночного ацинуса (вокруг центрилобулярных вен). Указанная зона богата цитохромом Р-450, но содержит малое количество глутатиона, что делает ее более уязвимой для повреждения. На экспериментальных моделях было показано, что повреждение эндотелиоцитов синусоидов приводит к утрате клетками фенестр, формированию между ними промежутков и их набуханию. Эритроциты через межэндотелиальные промежутки проникают в пространство Диссе, что вызывает отслойку клеток эндотелия, которые обтурируют просвет синусоидов, вызывая снижение венозного тока крови и развитие постсинусоидальной портальной гипертензии [87].

Связь СОС с ОПП хорошо известна, однако точные механизмы межорганного взаимодействия до

конца не ясны. Некоторые исследователи ведущую роль в патогенезе ОПП при СОС отводят механизмам, являющимся аналогичными тем, которые наблюдаются при гепаторенальном синдроме [88, 91] – гипотонии, гипонатриемии, снижению фракционной экскреции натрия с мочой [92]. По другим данным дополнительную роль может играть сниженный печёночный клиренс эндотоксинов, абсорбируемых из кишечника [4].

Диагноз СОС является критериальным, включая такие параметры, как гепатомегалия, боли в правом подреберье, асцит, увеличение массы тела и др. (табл. 1) [87].

СОС увеличивает заболеваемость и смертность при ТГСК, поэтому необходимо соблюдать высокий уровень настороженности относительно выявления клинических признаков СОС [93].

Лечение острого СОС остаётся трудной задачей. В большинстве случаев единственным терапевтическим мероприятием является обеспечение адекватного уровня гидратации и баланса натрия [87]. В последнее время значительное внимание уделяется улучшению микроциркуляции. Находят применение такие препараты, как дефибротид и рекомбинантный человеческий активатор тканевого плазминогена. Дефибротид представляет собой одноцепочечный полидеоксирибонуклеотид животного происхождения, обладающий антитромботическими, тромболитическими, противовоспалительными свойствами. Антикоагулянтные свойства дефибротида проявляются в результате его способности к стимуляции синтеза тромбомодулина, эндогенного активатора тканевого плазминогена и снижению синтеза ингибитора активатора плазминогена первого типа [87]. Указанные препараты могут быть эффективны в 30–40% случаев [9, 87].

Острая реакция трансплантат против хозяина (ОРТПХ)

Острая реакция трансплантат против хозяина (ОРТПХ) представляет собой иммунологическую реакцию Т-клеток донора с клетками реципиента, обусловленную несовместимостью по системе

Таблица 1

Диагностические критерии синдрома обструкции синусоидов печени

Критерии Сьетла	Модифицированные критерии Сьетла	Критерии Балтимора
Наличие по крайней мере 2 из 3 указанных клинических характеристик: желтуха; гепатомегалия с болевым синдромом в правом подреберье; асцит и/или необъяснимое увеличение массы тела	Наличие 2 из следующих клинических признаков в течение 20 дней после трансплантации: гипербилирубинемия (общий билирубин сыворотки более 2 мг/дл); гепатомегалия или болевой синдром в правом подреберье; необъяснимое увеличение массы тела (более 2% от исходного значения)	Наличие гипербилирубинемии (общий билирубин сыворотки более 2 мг/дл) в течение 21 дня после трансплантации и по крайней мере одного из признаков: гепатомегалия, обычно сопровождаемая болевым синдромом; увеличение массы тела более 5% от исходной; асцит

HLA, причём большее количество несовпадений по аллелям генов HLA прямо коррелирует с частотой развития РТПХ [94]. В соответствии с временем возникновения в посттрансплантационном периоде выделяют острую РТПХ (в первые 100 дней после ТГСК) и хроническую РТПХ (по прошествии 100 дней), хотя некоторая условность этого деления очевидна [95]. Заболеваемость острой РТПХ варьирует в широком диапазоне.

Так, после аллогенной ТГСК от HLA (human leucocyte antigen)-идентичного сиблинга, несмотря на интенсивную профилактику иммуносупрессивными препаратами, включая метотрексат, циклоспорин, такролимус, кортикостероиды или антиtimoцитарный иммуноглобулин, острая РТПХ отмечалась у 9–50% пациентов [96]. Заболеваемость оРТПХ резко увеличивается при использовании родственных HLA-неидентичных доноров или в случаях HLA-совместимых неродственных доноров, составляя 70–90% [97].

В патогенезе оРТПХ выделяют 3 фазы [98–100]. В первой фазе, при проведении процедуры кондиционирования в результате повреждения слизистой оболочки кишечника, молекулы бактериального происхождения (липополисахарид, ЛПС), алармины (HMGB1, high-mobility group protein box1, амфотерин) транслоцируются из просвета кишечника и попадают в прилежащие ткани и кровоток, где активируют Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) иммунокомпетентных клеток. Происходит высвобождение провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей-альфа, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12) и хемокинов. Последние обеспечивают миграцию в зону повреждения нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов. Антигены некротизированных клеток слизистой оболочки кишечника, связываясь с TLR дендритных клеток, способствуют их активации с последующим перемещением в близлежащие лимфоидные органы (Пейеровы бляшки), где происходит дальнейший процесс их созревания. В ходе второй фазы зрелые дендритные клетки, экспрессирующие большое количество ко-стимулирующих молекул, представляют антигены Т-клеткам донора, что вызывает ответ с их стороны, заключающийся в пролиферации донорских Т-клеток, секреции цитокинов (ИЛ-2, ИФ, интерферон- γ), которые поддерживают дальнейшую их пролиферацию и способствуют активации цитотоксических Т-клеток и натуральных киллеров (НК). Третья фаза характеризуется продукцией натуральными киллерами ИФ- γ и ФНО- α . Последние активируют эффектор-ные клетки, макрофаги и НК, которые вызывают воспалительное повреждение тканей.

Активация TLR блокирует супрессивный эффект регуляторных Т-клеток, что позволяет активированным Т-клеткам попадать в циркуляцию, мигрировать и повреждать другие органы, особенно кожные покровы и печень [98].

Поражение почек при оРТПХ представляет собой мультифакториальный процесс. В этом смысле стоит выделять первичное и вторичное поражение почек. Последнее не связано напрямую с оРТПХ, а является следствием нарушения функции других систем и органов и/или результатом токсического действия медикаментов [8].

В рамках прямого рассматривают поражение почек, опосредованное Т-клеточными и(или) В-клеточными иммунными реакциями с повреждениями различных компартментов органа, сочетание которых и определяет клиническую картину [101].

Вторичное поражение почек при оРТПХ является следствием воздействия на организм комплекса причин. Так, в случае оРТПХ с доминирующим поражением желудочно-кишечного тракта преобладают преренальные причины (гиповолемия на фоне диареи) [102]. Другим важным фактором, приводящим к развитию ОПП, является применение потенциально нефротоксичной комбинации CNI (такролимус/циклоспорин) с метотрексатом для профилактики оРТПХ [103].

Развитие оРТПХ может быть предупреждено путём уменьшения числа донорских Т-клеток в трансплантате *in vitro*. Однако данная процедура не оказывает влияния на выживаемость больных в целом и может сопровождаться увеличением частоты кризов отторжения трансплантата и рецидивов основного заболевания [98]. Стандартное лечение оРТПХ заключается в терапии глюкокортикостероидами (преднизолон 1–2 мг/кг). Неэффективность стероидов в виде прогрессирования оРТПХ ассоциирована с плохим прогнозом [103]. В этом случае препаратами второй линии могут быть антилимфоцитарные антитела, антиtimoцитарный иммуноглобулин, препараты, направленные против клеток, экспрессирующих CD147, CD3, CD5, CD52, CD25, денилейкин дифитокс (онтак-рекомбинантный цитотоксический протеин, включающий аминокислотные последовательности дифтерийного токсина и интерлейкина-2, обладающий способностью связываться с клетками, экспрессирующими рецепторы для ИЛ-2, и индуцировать лизис этих клеток), анти-ТНФ-альфа-агенты, такие как инфликсимаб, а также микофенолат мофетил, пентостатин, сиролимус, применяется и экстракорпоральный фотоферез. Однако в связи с недостатком сравнительных исследований достоверных доказательств

эффективности указанных препаратов в лечении оРТПХ, рефрактерной к стероидной терапии, на настоящий момент нет [103].

Синдром лизиса опухолевых клеток

Синдром лизиса опухолевых клеток (СЛОК) представляет собой патологическое состояние, развивающееся при цитотоксической терапии, применении цитолитических антител, облучении и обусловленное массивным разрушением опухолевых клеток, в результате которого происходит высвобождение в системный кровоток больших количеств электролитов (калия), фосфатов и нуклеиновых кислот [104]. Необходимым условием возникновения СЛОК является наличие массивной, быстро пролиферирующей опухоли, хорошо отвечающей на патогенетическое лечение. Наиболее часто СЛОК отмечается при острой лимфобластной лейкемии и у пациентов с высокодифференциро-

ванными лимфомами (подтип Беркитта). СЛОК может развиваться и в случаях других гематологических злокачественных процессов, а также при солидных опухолях, таких как гепатобластома, нейробластома [104–106].

Заболеваемость и тяжесть СЛОК зависят от массы опухоли, склонности опухолевых клеток к лизису, индивидуальных особенностей пациента, использования профилактической терапии [107]. В соответствии с текущими рекомендациями по профилактике и лечению [108, 109] риск развития СЛОК подразделён на высокий, умеренный и низкий (табл. 2).

СЛОК формируется через 48–72 ч после начала активной терапии опухоли. Патогенез развития ОПП при СЛОК представлен на рис. 1.

После начала лечения происходит быстрое разрушение опухолевых клеток, сопровождаемое высвобождением в системный кровоток больших

Таблица 2

Оценка уровня риска развития СЛОК в зависимости от основного заболевания и других сопутствующих факторов

Высокий риск (>5%)	Умеренный риск (1–5%)	Низкий риск (<1%)
Лейкемии Беркитта, лимфомы Беркитта III и IV ст., лимфомы Беркитта с ЛДГ в 2 раза выше нормы	Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых, диффузная крупноклеточная В-лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, трансформированная лимфома или лимфома мантийных клеток с уровнем ЛДГ >N, но без большой массы опухоли	ОМЛ с лейкоцитозом менее 25 000 в 1 мкл и ЛДГ, в 2 раза превышающим N
Другие формы ОЛЛ с лейкоцитозом ≥ 100 000 на микролитр и/или ЛДГ в 2 раза выше нормы	Анапластическая крупноклеточная лимфома III или IV стадии у детей с уровнем ЛДГ, в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы	ХЛЛ/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома с лейкоцитозом ≤ 50 000/мкл без лечения флюдарабином/ритуксимабом
ОМЛ с лейкоцитозом ≥ 100 000 на 1 мкл	Диффузная крупноклеточная В-лимфома III или IV ст. у детей с уровнем ЛДГ в 2 раза выше верхней границы нормы	Множественная миелома и хроническая миелоидная лейкемия
Лимфобластная лимфома III и IV стадий или лимфобластная лимфома ранних стадий с уровнем ЛДГ в 2 раза выше нормы	Ранние стадии лимфомы Беркитта с уровнем ЛДГ, в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы	Другие неходжжкинские лимфомы взрослых, которые не соответствуют критериям высокого и умеренного риска с нормальным уровнем ЛДГ
Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых, диффузная крупноклеточная В-лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, трансформированная лимфома мантийных клеток с уровнем ЛДГ >N и большой массой опухолевой ткани	ОЛЛ с лейкоцитозом < 100 000 в 1 мкл и уровнем ЛДГ, в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы	Другие солидные опухоли
Диффузная крупноклеточная В-лимфома III или IV стадии у детей с уровнем ЛДГ в 2 раза выше нормы	ОМЛ с лейкоцитозом от 25 000 до 100 000/мкл, или ОМЛ с лейкоцитозом <25 000/мкл и ЛДГ в 2 раза ≥N	
Умеренный риск СЛОК, но нарушение функции почек, или уровни мочевой кислоты, калия, фосфата выше нормы	Ранние стадии лимфобластной лимфомы с ЛДГ сыворотки менее чем в 2 раза ≥N	
	ХЛЛ/ мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома при терапии флюдарабином, ритуксимабом или леналидомидом и/или лейкоцитоз ≥50 000/мкл	
	Солидные опухоли, высокочувствительные к химиотерапии (нейробластома, мелкоклеточный рак лёгкого и др.)	

Примечание. ХЛЛ – хроническая лимфоцитарная лейкемия; ОМЛ – острая миелоидная лейкемия; ОЛЛ – острая лимфобластная лейкемия.

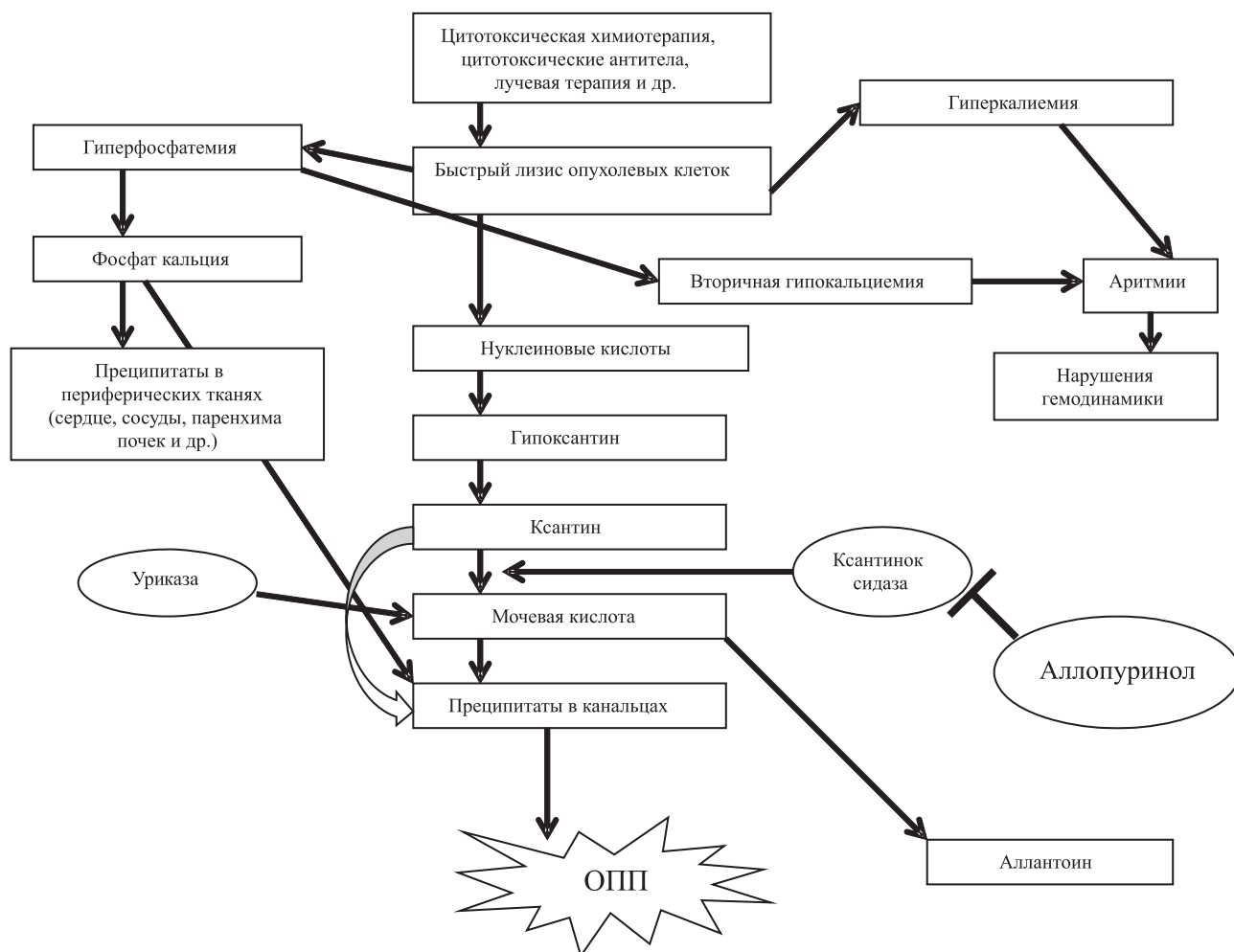


Рис. 1. Патогенез ОПП при синдроме лизиса опухолевых клеток.

количеств калия, фосфатов и нуклеиновых кислот. Дальнейшая цепь событий главным образом сводится к метаболизму указанных соединений, завершающемуся в случае неадекватной терапии образованием преципитатов различных веществ в системе почечных канальцев. Интратубулярная обструкция является основной причиной ОПП при СЛОК и, главным образом, связана с образованием кристаллов солей. Метаболизм пуриновых соединений протекает с образованием ряда промежуточных продуктов, включающих гипоксантин и ксантин. Конечным продуктом метаболизма нуклеиновых кислот является мочевая кислота, которая в условиях отсутствия адекватной гидратации больного и применения гипоурекемических агентов может образовывать кристаллы в почечных канальцах. Часто используемый для снижения концентрации мочевой кислоты аллопуринол при СЛОК может способствовать развитию ОПП. Блокируя катаболизм гипоксантина и ксантина, аллопуринол потенцирует увеличение концентраций указанных промежуточных продуктов, которые, в

свою очередь, также могут образовывать кристаллы в канальцах почки, причём ксантин гораздо менее растворим, чем мочевая кислота [110–114]. Для коррекции уровня мочевой кислоты при СЛОК предпочтительнее использовать рекомбинантную оксидазу уратов (расбуриказу) – препарат, потенцирующий деградацию мочевой кислоты до гораздо более растворимого соединения аллантина.

Другими важными этиологическими факторами ОПП при СЛОК являются увеличение содержания фосфатов во внеклеточной жидкости и гиперфосфатемия. Концентрация фосфата в опухолевых клетках в четыре раза выше, чем в нормальных, и при массивном лизисе клеток опухоли во внеклеточных пространствах и крови быстро возрастает концентрация этого иона. Это приводит к избыточному образованию Са-фосфатных соединений, их мочевой экскреции, формированию соответствующих кристаллов в просвете канальцев [104]. Массивная мочевая кристаллизация приводит к развитию внутрипочечной обструкции тока мочи и ОПП.

При СЛОК также зачастую отмечаются дизэлектролитемии, главным образом представленные гиперкалиемией и вторичной гипокальциемией вследствие избыточного связывания Са фосфатом. Дизэлектролитемии могут осложняться развитием смертельно опасных нарушений ритма [107], ухудшением системной гемодинамики и острым повреждением почек преренального генеза.

Основные терапевтические мероприятия по предупреждению развития ОПП при СЛОК включают: обеспечение адекватной гидратации (ежедневное в/в введение 2–3 л жидкости на 1 м² поверхности тела или 200 мл на 1 кг массы тела в день для детей с массой тела ≤10 кг [108]; гипоурикемические препараты – расбуриказа, в меньшей степени аллопуринол); симптоматическую коррекцию электролитных нарушений. Подщелачивание мочи с использованием бикарбоната натрия (следует применять только у пациентов с метаболическим ацидозом [108]) не имеет убедительных доказательств эффективности [115], и с другой стороны – может усугублять отложение фосфата кальция в тканях почек и других органов.

Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с ТГСК

Тромботические микроангиопатии (ТМА) представляют собой состояния, характеризующиеся наличием микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и ишемических проявлений, в основе которых лежит формирование тромбоцитарных тромбов в микроциркуляции [116, 117]. ТМА могут быть первичными и вторичными по отношению к другим состояниям, таким как беременность, инфекции, аутоиммунные заболевания, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [118, 120, 121]. Заболеваемость ТМА после ТГСК варьирует от 0–74% [119, 122]. По данным одного из последних исследований, ТГСК-ассоциированную ТМА у подавляющего большинства пациентов диагностировали в период первых 100 дней после трансплантации, причём пик заболеваемости приходился на 32-й день [122].

Патогенез ТМА при ТГСК связан с повреждением эндотелия, клетки которого синтезируют множество молекул, участвующих в процессах коагуляции и фибринолиза, включая фактор Виллебранда, тромбомодулин, активатор плазминогена тканевого типа, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), протеин С, простациклин и оксид азота (NO). Изменения концентрации указанных молекул отмечаются в случае ТМА после ТГСК [117, 125]. Известно, что при ТГСК-ассоциированной ТМА повышается образование фактора Виллебранда и тромбомодулина,

что связано с первичным повреждением эндотелия [124], при недостаточности протеина С [126]. Причинами повреждения эндотелия при ТГСК могут являться: использование цитотоксических режимов кондиционирования с высокодозной химиотерапией [117, 127–130], тотальное облучение тела [117, 131], инфекции (ЦМВ, цитомегаловирус; HHV-6, вирус герпеса 6-го типа) [117, 132, 133], оРТПХ [117, 133–135], применение СНИ (см. выше).

Таким образом, ТМА при ТГСК в основном развивается вследствие выраженной стимуляции клеток эндотелия с последующим высвобождением ими больших количеств мультимеров фактора Виллебранда, превышающих возможность их адекватной деградации под действием металлопротеиназы ADAMTS-13 (a disintegrin metalloproteinase with a 1 motif, member 13), несмотря на наличие нормальной или минимально сниженной активности энзима [117, 118]. Некоторое снижение активности ADAMTS-13 обычно регистрируют после процедуры кондиционирования [123, 124]).

Внимания заслуживает также и тот факт, что многие другие осложнения ТГСК ассоциированы с формированием клинических и лабораторных признаков, схожих с таковыми при ТМА, что затрудняет её диагностику [5].

Организациями ВМТСТН («The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network» – Объединение клинических исследований по переливанию крови и трансплантации костного мозга [137]) и «International Working Group» (Международная рабочая группа) [138] сформированы диагностические критерии клинически выраженных случаев ТМА после ТГСК (табл. 3).

Диагноз ТГСК-ассоциированной ТМА основывается на выявлении признаков гемолиза и прогрессирующей тромбоцитопении потребления.

Лечение ТМА, ассоциированных с ТГСК, должно, прежде всего, основываться на коррекции первичных патогенетических механизмов, например, включать уменьшение доз или отмену ингибиторов кальциневрина [117, 139]. В случае острой РТПХ риск развития ТМА возрастает в четыре раза, поэтому наиболее эффективным методом, по мнению некоторых исследователей, является активное лечение оРТПХ [140].

R.M. Van der Plas и соавт. (1999) показали, что у пациентов после ТГСК эффективность плазмообмена низкая, что, по-видимому, обусловлено патогенетическими особенностями ТМА при ТГСК, а именно нормальной активностью ADAMTS-13, в этой связи использование плазмообмена для коррекции ТМА при ТГСК нецелесообразно [117].

Диагностические критерии тромботической микроангиопатии после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [137, 138]

«Данные объединенных клинических исследований по переливанию крови и трансплантации костного мозга»*	«Международная рабочая группа»**
Фрагментация эритроцитов и наличие ≥ 2 шистоцитов при большом увеличении	Увеличение ($>4\%$) процентного содержания шистоцитов в крови
Сопутствующее повышение уровня ЛДГ выше исходного	De novo продолжающаяся и прогрессирующая тромбоцитопения (тромбоциты $<5 \times 10^9$ /л или $\geq 50\%$ снижение от исходных значений)
Нарушение функции почек и нервной системы при отсутствии других возможных причин	Внезапное и персистирующее увеличение уровня ЛДГ
Отрицательные результаты прямого и непрямого теста Кумбса	Снижение уровня гемоглобина или увеличение потребности в трансфузиях эритроцитной массы
	Снижение концентрации гаптоглобина сыворотки

Примечание. * The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network; ** International Working Group.

Диагностика ОПП после ТГСК

Диагностика ОПП после ТГСК представляет трудность в связи с наличием множества потенциальных этиологических факторов. Во всех случаях чрезвычайно важна предварительная оценка факторов риска (ФР) и ассоциированных с острой дисфункцией почек состояний. Учитывая специфику гематологических заболеваний и самой процедуры ТГСК, большое значение имеет исследование базальной функции почек, причём не только на основании уровня креатинина крови и расчётной СКФ, но и определения последней с помощью более адекватных её маркёров и, в частности, цистатина-С.

На сегодняшний день остаётся актуальным

применение классификации ОПП с выделением преренальных, ренальных и постренальных причин (рис. 2), а диагностика ОПП при ТГСК осуществляется по общепринятым алгоритмам [77].

В целях ранней диагностики преренальной ОПП необходим ежедневный динамический контроль волемического статуса пациента с определением артериального давления, суточного баланса жидкости, центрального венозного давления. Для дифференцировки преренальной и ренальной ОПП и в оценке циклоsporиновой нефротоксичности помогает определение в динамике фракционной экскреции натрия. В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) необходима система учёта почасового диуреза (с помощью специальных

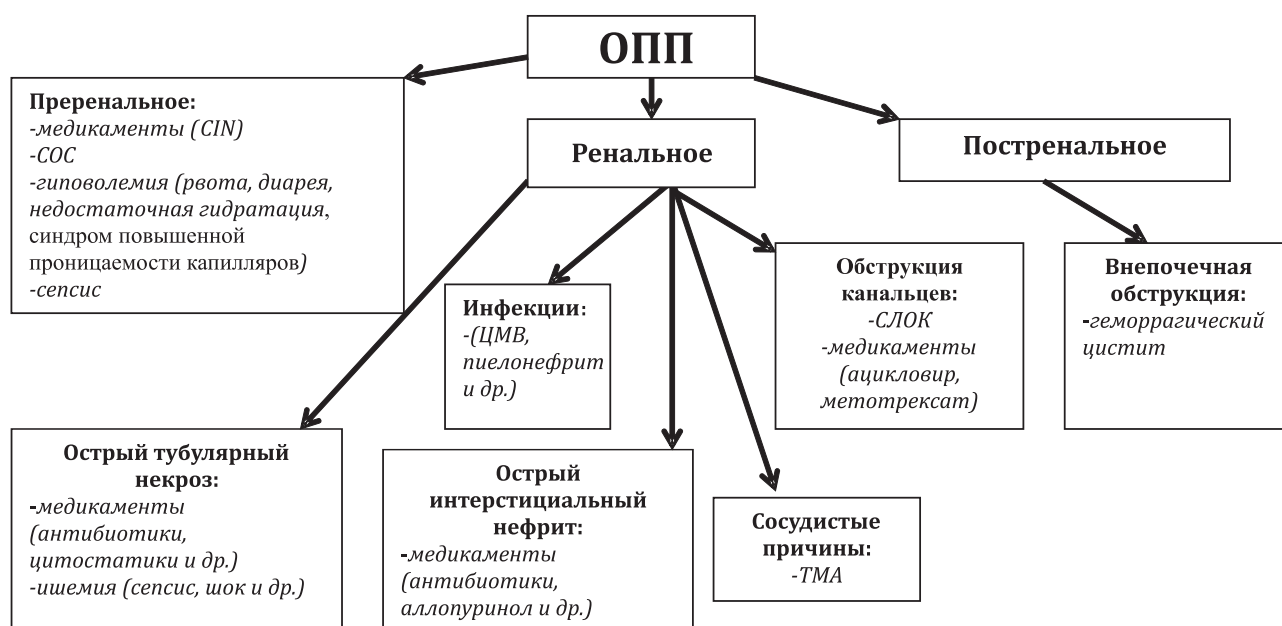


Рис. 2. Патогенетическая классификация ОПП после ТГСК. CIN – ингибиторы кальциневрина; ТМА – тромботическая микроангиопатия; СОС – синдром обструкции синусоидов печени; ЦМВ – цитомегаловирус; СЛОК – синдром лизиса опухолевых клеток; ОРТПХ (острая реакция трансплантат против хозяина) не включена в данную схему, поскольку ОПП при ней носит многофакторный характер: преренальный (дегидратация при поражении желудочно-кишечного тракта), гломерулярный (иммуноопосредованное повреждение), тубулоинтерстициальный (нефротоксичные препараты).

мочеприёмников) как наиболее чувствительного и интегрального «клинического маркера» состояния функции почек. Также требуется ежедневный (а при необходимости многократный) мониторинг концентраций креатинина, мочевины, мочевой кислоты, электролитов (калий, натрий, кальций, хлор), фосфатов и КОС с расчётом анионного интервала. Существенное значение имеют микроскопия осадка мочи и определение суточной потери белка.

В рамках исключения постренального компонента выполняют ультразвуковое исследование с определением наличия и уровня обструкции. Далее диагностируются ренальные причины (рис. 2).

В диагностике ОПП после ТГСК дифференциально-диагностическое значение имеет фактор времени (период после трансплантации) (табл. 4) [141].

В ранний период (-10-0) преренальное ОПП может развиваться вследствие гиповолемии, в свою очередь возникающей на фоне побочных эффектов (рвота, диарея) химиотерапии [13]. Среди постренальных причин имеет значение обструкция мочевого пузыря на фоне геморрагического цистита, отмечающегося у 25% пациентов [26, 142]. Причиной данного осложнения является побочное действие химиотерапевтических агентов (метаболиты циклофосаида, бусульфана), лучевая терапия [26].

Острый тубулярный некроз в раннем периоде может развиваться при использовании высоких доз нефротоксичных медикаментов: химиотерапевтических агентов (изофосфамид, метотрексат) и др. [26].

В первые две недели (период 2) после трансплантации (0–14 дней) преренальная ОПП развивается на фоне таких специфических осложнений

ТГСК, как СОС, СЛОК (при нарушениях гемодинамики на фоне дизэлектролитемии). Играет роль и токсическое действие медикаментов (ЦсА, амфотерицин В), обуславливающее гипоперфузию клубочка. Помимо общих причин (кардиогенный и вазодилаторный шоки), указанных в табл. 4, в генезе преренальной ТГСК может играть роль синдром повышенной проницаемости капилляров. Данное состояние у больных после ТГСК может развиваться в первые 15 дней после трансплантации на фоне мультифакториального повреждения эндотелия. Предполагаемыми этиологическими факторами являются химиотерапевтические агенты, препараты факторов роста, СИН, воспалительные цитокины, а также молекулы бактериального происхождения, транслоцирующиеся через повреждённые слизистые оболочки ЖКТ [27, 155]. Заболеваемость на настоящий момент не известна. Диагноз является критериальным и включает ряд клинических параметров (увеличение массы тела >3% за 24 ч, генерализованные отёки, гиповолемия, гипоальбуминемия без альбуминурии) [27].

Постренальная ОПП как и в первом периоде является следствием формирования инфраренальной обструкции – геморрагического цистита (осложнение химиотерапии).

Среди причин ренальной ОПП в первую неделю после ТГСК необходимо исключать синдром лизиса опухолевых клеток (СЛОК), развивающийся на фоне массивного разрушения клеток опухоли химио- и/или лучевой терапией и характеризующийся образованием малорастворимых преципитатов в канальцах почки [26]. Важную роль играет токсичность медикаментов (аминогликозиды, ацикловир и др.)

Таблица 4

Дифференциальная диагностика причин ОПП после ТГСК в различные периоды после ТГСК

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 (СИН, 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 – соответственно дни после ТГСК; СЛОК – синдром лизиса опухолевых клеток; СОС – синдром обструкции синусоидов печени; о/хр. РТПХ – острая/хроническая реакция трансплантат против хозяина; СИН – ингибиторы кальциневрина; * – изофосфамид, метотрексат и др.; ** антибиотики, ацикловир и др.

В третьем периоде (14–90 дней) на первый план в генезе преренальной ОПП выходит нефротоксичность циклоспорина. С другой стороны – развитию преренальной ОПП может способствовать сопровождающееся гиповолемией поражение желудочно-кишечного тракта при ОРТПХ. Постренальное ОПП не характерно для данного периода. Учитывая патогенетические особенности ОРТПХ, можно предполагать наличие и гломерулярного поражения (ренальное ОПП), однако данных по этой проблеме недостаточно. Распространённой причиной ренальной ОПП в этом периоде является ТМА, ассоциированная с ТГСК, в основе которой лежит повреждение эндотелия с высвобождением больших количеств фактора Виллебранда, превышающих возможность их адекватной деградации.

В отдалённый послетрансплантационный период (90–180 дней) основным фактором, способствующим формированию преренальной ОПП, является нефротоксичность ЦсА. Постренальное ОПП не характерно для данного периода. Ренальные причины ассоциированы с ТМА и в большей степени с иммунным поражением клубочков на фоне хр. РТПХ.

Рутинная клиническая диагностика ОПП при ТГСК основывается на функциональных параметрах: темпах снижения диуреза и повышении креатинина (Cr), как маркера скорости клубочковой фильтрации (СКФ), интерпретация результатов производится с использованием классификаций тяжести ОПП (RIFLE и AKIN) (табл. 5).

На метаболизм креатинина оказывают влияние множество факторов: пол, возраст, мышечная масса, диета (в особенности количество потребляемого белка), степень гидратации и др. Вот почему повышение креатинина в условиях ОПП отмечается лишь при потере примерно половины функционирующих нефронов, таким образом отражая развитие далеко зашедшего ОПП, которому соответствуют некротические и апоптотические изменения клеток почки. Неудивительно, что рядом исследователей высказывались предложения

по диагностике наиболее ранних стадий ОПП с использованием молекул (биомаркеров), непосредственно отражающих повреждение почки [156].

Возможности применения биомаркеров в диагностике ОПП, ассоциированной с ТГСК, посвящены ряд работ.

Так, J.C. Fink, M.A. Cooper одними из первых определяли NAG (N-ацетил-бета-D- глюкозаминидаза) у пациентов после ТГСК с целью выявления повреждения проксимальных канальцев при СОС. Было установлено, что концентрации NAG повышались у всех пациентов после ТГСК, в том числе в условиях отсутствия азотемии, что свидетельствует о наличии субклинического повреждения канальцев при трансплантации; развитие СОС вызывало нарастание энзимурии [143].

В исследовании T. Morito, M. Ando (2011) была оценена возможность использования мочевых биомаркеров ОПП для его диагностики у пациентов после миелоаблативной ТГСК. У 40 пациентов было выполнено определение NAG, бета-2-микроглобулина, альфа-1-микроглобулина до процедуры кондиционирования, в день трансплантации и на 7-й и 14-й день после неё. Стратификация тяжести течения ОПП осуществлялась с использованием критериев RIFLE. Было установлено, что ОПП имело место в 28 случаях из 40 (70%): риск – 25%, повреждение – 17,5%, недостаточность – 22,5%, утрата функции – 5%. Уровни всех биомаркеров постепенно повышались после процедуры кондиционирования, но только увеличение концентраций NAG и альфа-1-микроглобулина в моче коррелировало с выраженностью почечной дисфункции [144].

В другом исследовании T. Morito и соавт. (2010) у 27 пациентов после аллогенной ТГСК оценивали диагностическую значимость таких биомаркеров, как NAG, цистатин С и NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) в сравнении с динамикой концентраций креатинина (критерии RIFLE). ОПП регистрировали в 74% случаев: повреждение (in-

Таблица 5

Стратификация тяжести ОПП по критериям RIFLE и AKIN

RIFLE	AKIN (стадия)	Креатинин (Cr) для RIFLE и AKIN	СКФ (RIFLE)	Диурез (RIFLE и AKIN)
Risk	I	Cr*1,5	↓ СКФ > 25%	< 0,5 мл/кг/ч*6ч
Injury	II	Cr*2	↓ СКФ > 50%	< 0,5 мл/кг/ч*12 ч
Failure	III	Cr*3 или Cr ≥ 4 мг/дл (354 мкмоль/л) [с острым повышением ≥ 0.5 мг/дл (44 мкмоль/л)]	↓ СКФ > 75%	< 0,3 мл/кг/ч* 24 ч, или анурия * 12 ч
Loss (утрата функции почек > 4 нед)	Пациенты, получающие ЗПТ соответствуют III стадии			
ESRD (терминальная почечная недостаточность > 3 мес)				

Примечание. risk – риск; injury – повреждение; failure – недостаточность; loss – потеря функции; end stage renal disease – терминальная стадия болезни почек (ESRD); ЗПТ – заместительная почечная терапия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

jury) – у 3 пациентов, недостаточность (failure) – у 9 пациентов. Уровни всех биомаркеров повышались раньше креатинина, причём их увеличение отмечалось в первый день ТГСК, что предположительно было связано с повреждением канальцев в результате процедуры кондиционирования. В посттрансплантационный период уровень NGAL повышался раньше остальных биомаркеров.

Уточнение диагностического значения того или иного биомаркера ОПП при ТГСК требует проведения дополнительных исследований. Текущая (больше теоретическая) концепция ранней диагностики ОПП после ТГСК заключается в применении комплекса биомаркеров, отражающих и функциональные, и структурные изменения органа [145]. Авторы предполагают, что подобный подход позволит не только найти эффективное решение задач ранней диагностики, но и углубить понимание механизмов и патофизиологии ОПП при ТГСК.

Прогноз

В целом ОПП следует рассматривать в качестве клинического предиктора ближайшей и отдалённой летальности при ТГСК [21, 24], поскольку существует зависимость между тяжестью течения ОПП и смертностью [146, 147]. В одном из исследований было показано, что уровень смертности у пациентов со снижением функции почек на 50% выше, чем у пациентов без ОПП вне зависимости от типа выполненной трансплантации [17]. Другие авторы установили, что развитие ОПП в течение первых 100 дней после ТГСК ассоциировалось с увеличением общей смертности до 25,5% в последующем периоде наблюдения [148]. По данным литературы у пациентов с немиелоаблативной ТГСК при наличии ОПП годовая смертность составила 42–47% в сравнении с 26–28,5% у пациентов без ОПП [21, 149]. При наблюдении пациентов с ОПП, которое развилось в течение 100 дней после немиелоаблативной ТГСК, было обнаружено увеличение общей смертности до 57% [150]. Кроме того, известно, что ОПП независимо ассоциировано с более высокой смертностью [24]. Наконец, ОПП в первые 100 дней после немиелоаблативной ТГСК связано с последующим формированием ХБП в течение 6 мес [11].

В свою очередь, ХБП довольно распространена как после миелоаблативной, так и после немиелоаблативной ТГСК, заболеваемость варьирует от 3,6 до 89% [151]. Хорошо известно, что ХБП также ассоциирована с увеличением общей смертности в силу возникновения летальных сердечно-сосудистых осложнений [152]. Необходимо отметить, что, помимо ОПП, в контексте ТГСК выделяют ещё ряд факторов риска развития ХБП, включающих: пол,

возраст, тип кондиционирования (миелоаблативная и немиелоаблативная), тотальное облучение тела, острая или хроническая РТПХ, синдром обструкции синусоидов печени, посттрансплантационная терапия нефротоксичными препаратами (аминогликозиды, ванкомицин, амфотерицин В), посттрансплантационная артериальная гипертензия, исходное снижение функции почек, долговременная терапия циклоспорином и ТМА [11, 151, 153, 154].

С медико-экономической точки зрения, увеличение заболеваемости ОПП после ТГСК и, как следствие, ХБП связано с существенным увеличением затрат на лечение.

Заключение.

Таким образом, ОПП является существенной клинической проблемой при ТГСК, принимая во внимание высокую заболеваемость и существенное влияние этого осложнения на ближайшие и отдалённые исходы ТГСК. Разработка стандартных подходов ранней клинической диагностики и профилактики является очевидной проблемой, требующей решения. Авторы предполагают, что для снижения заболеваемости и улучшения исходов ОПП необходима тесная кооперация гематологов и нефрологов в скрининге возможных факторов риска в предтрансплантационном периоде и посттрансплантационном ведении этого сложного контингента больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Passweg JR, Baldomero H. The EBMT activity survey: 1990-2010. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(7):906-923
2. www.wbmt.org
3. Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996;125(8):625-633
4. McDonald GB, Hinds MS. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118(4):255-267
5. George JN, Li X. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004; 44(2):294-304
6. Nash RA, Pepe MS. Acute Graft-Versus-Host Disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporin and methotrexate *Blood* 1992; 80(7): 1838-1845
7. Meijer E, Boland GJ. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(4): 647-657
8. Lopes A, Jorge S. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow transplantation* 2011; 46(11):1399-1408
9. Parikh CR, Coca SG. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2006;69(3):430-435
10. Gruss E, Bernis C. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *Am J Nephrol* 1995; 15(6):473-479
11. Weiss AS, Sandmaier BM. Chronic kidney disease following non-myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(1):89-94
12. Singh N, McNeely J. Kidney complications of hematopoietic stem cell transplantation. *AJKD* 2013;61(5):809-821

13. Shimoi T, Ando M. The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2013;48(1):80-84
14. Hingorani SR, Guthrie K. Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: incidence and risk factors. *Kidney Int* 2005;67(1):272-277
15. Zager RA, O'Quigley J. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 1989;13(3):210-216
16. Zager RA. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int* 1994;46(5):1443-1458
17. Parikh CR, McSweeney PA. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2002;62(2):566-573
18. Gooley TA, Chien JW. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *N Engl J Med* 2010;363(22):2091
19. Helal I, Byzun A. Acute renal failure following allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence, outcome and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22(3):437-443
20. Humphreys BD, Soiffer RJ. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(1):151-161
21. Parikh CR, Sandmaier BM. Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1868-1876
22. Parikh CR, Schrier RW. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):502-509
23. Gale RP, Horowitz MM. Identical-twin bone marrow transplants for leukemia. *Ann Intern Med* 1994;120(8):646-652
24. Parikh CR, McSweeney P. Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Kidney Int* 2005;67(5):1999-2005
25. Hahn T, Rondeau C. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(4):405-410
26. Pallera AM, Schwartzberg LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. *J Support Oncol* 2004;2(3):223-247
27. EBMT Handbook: EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation, 2012;221-223
28. Calne RY, White DJ. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;2(8104-8105):1323-1327
29. Powles RL, Clink HM. Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation. *Lancet* 1980;1(8164):327-329
30. Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология*, 2010;14(4):9-22 [Smirnov A.V. Lechenie glomerulopatii' tciolosporinom: pravil'ny' i' podhod s neverny'm obosnovaniem. *Nefrologiia*, 2010;14(4):9-22]
31. Shaw KT, Ho AM. Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(24):11205-11209
32. Bobadilla NA, Gamba G. New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293(1):F2-F9
33. Bobadilla NA, Gamba G. Role of NO in cyclosporin nephrotoxicity: effects of chronic NO inhibition and NO synthase gene expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998;274(4):F791-F798
34. Kon V, Sugiura M. Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. *Kidney Int* 1990;37(6):1487-1491
35. Perico N, Benigni A. Functional significance of exaggerated renal thromboxane A2 synthesis induced by cyclosporin A. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1986;251(4):F581-F587
36. Perico N, Benigni A. Acute cyclosporine A nephrotoxicity in rats: which role for renin-angiotensin system and glomerular prostaglandins? *Clin Nephrol* 1986;25(1):S83-S88
37. Diederich D, Yang Z. Chronic cyclosporine therapy impairs endothelium-dependent relaxation in the renal artery of the rat. *J Am Soc Nephrol* 1992;2(8):1291-1297
38. Pichler RH, Franceschini N. Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(4):1186-1196
39. Shihab FS, Bennett WM. Angiotensin II blockade decreases TGF-beta1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 1997;52(3):660-673
40. Lopez-Ongil S, Saura M. Regulation of endothelial NO synthase expression by cyclosporin A in bovine aortic endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996;271(3):H1072-H1078
41. Zhong Z, Arteel GE. Cyclosporin A increases hypoxia and free radical production in rat kidneys: prevention by dietary glycine. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998;275(4):F595-F604
42. Zhong Z, Connor HD. Dietary glycine and renal denervation prevents cyclosporin A-induced hydroxyl radical production in rat kidney. *Mol Pharmacol* 1999;561(3):455-463
43. FERIA I, Pichardo I. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity. *Kidney Int* 2003;63(1):43-52
44. Ling H, Li X. Therapeutic role of TGF-beta-neutralizing antibody in mouse cyclosporin A nephropathy: morphologic improvement associated with functional preservation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):377-388
45. Verburgh CA, Vermeij CG. Haemolytic uraemic syndrome following bone marrow transplantation: Case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(7):1332-1337
46. Holler E, Kolb HJ. Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. *Blood* 1989;73(7):2018-2024
47. Yoshinobu Kanda, Rie Hyo. Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor. *Am J Hematol* 2006;81(11):838-844
48. Ruutu T, Niederwieser D. A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation* 1997;19(8):759-764
49. Janauskiene A, Druskis V. Cyclosporine nephrotoxicity: associated allograft dysfunction at low trough concentration. *Clin Nephrol* 2001;56(6):S27-S29
50. Rex JH, Bennett JE. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia: Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994;331(20):1325-1330
51. Bates DW, Su L. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32(5):686-693
52. Wingard JR, Beals SU. Aspergillus infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1987;2(2):175-181
53. Karabinis A, Hill C. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. *J Clin Microbiol* 1988;26(3):429-432
54. Sable CA, Donowitz GR. Infection in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994;18(3):273-281
55. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990;12(6):1147-1201
56. Goodman JL, Winston DJ. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 1992;326(13):845-851
57. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 [Suppl 1]:7-10
58. Brajtburg J, Bolard J. Carrier effects on biological activity of Amphotericin B. *Clin Microbiol Rev* 1996;9(4):512-513
59. R. Laniado-Laborin, M.N. Cabrales-Vargas. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26(4):223-227
60. Wingard JR, Kubilis P. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clinical Infectious Disease* 1999;29(6):1402-1407
61. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2002;49 [Suppl 1]:37-41
62. Branch RA. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation. *Arch Intern Med* 1988;148(11):2389-2394
63. Heidemann HT, Gerkens JF. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. *Am J Med* 1983;75(3):476-481
64. Luber AD, Maa L. Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(2):267-271

65. Shulman H, Striker G. Nephrotoxicity of cyclosporinA after allogeneic marrow transplantation: glomerular thromboses and tubular injury. *N Engl J Med* 1981;305(23):1392-1395
66. Ohnishi A, Ohnishi T. Sodium status influences chronic Amphotericin B nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(8):1222-1227
67. Gerkens JF, Branch RA. The influence of sodium status and furosemide on canine acute amphotericin B nephrotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214(2):306-311
68. KDIGO AKI Guideline, vol2, issue1, 2012
69. Craig M, Cumpston AD. The clinical impact of antibacterial prophylaxis and cycling antibiotics for febrile neutropenia in a hematological malignancy and transplantational unit. *Bone Marrow Transplantation* 2007;39(8):477-482
70. Maschmeyer G, Ljungman P. Infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. A. Safdar (ed.), Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases, Current Clinical Oncology, 2011
71. Kruger WH, Kiefer T. Aminoglycoside-free interventional antibiotic management in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation. *GMS Krankenhhyg Interdiszip.* 2010; 5(2)
72. Martinez-Salgado C, Lopez-Hernandez FJ. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicology and applied pharmacology* 2007;223(1):86-98
73. Nagai, J., Takano, M. Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. *Drug Metab. Pharmacokineti* 2004; 19(3):159-170
74. Shakil S, Khan R. Aminoglycosides versus bacteria-a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *Journal of Biomedical Science* 2008;15(1):5-14
75. Oliveira JFP, Silva CA. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53(7):2887-2891
76. Lopez-Novoa JM, Quiros Yaremi. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney International* 2011;79(1):33-45
77. Добронравов В.А. Патофизиология острого повреждения почек (книга "Острое повреждение почек", в печати, 2014 г [Dobronravov V.A. Patofiziologija ostrogo povrezhdeniia pochk (kniga "Ostroee povrezhdenie pochk", v pechati, 2014 g])
78. King DH. History, pharmacokinetics, and pharmacology of acyclovir. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(1):176-179
79. Fyfe JA, Keller PM. Thymidine kinase from herpes simplex virus phosphorylates the new antiviral compound 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *J Biol Chem* 1978;253(24):8721-8727
80. Miller WH, Miller RL. Phosphorylation of acyclovir (acycloguanosine) monophosphate by GMP kinase. *J Biol Chem* 1980;255(15):7204-7207
81. Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med* 1999; 106(4):459-465
82. Gunness P, Alexa K. Acyclovir-induced nephrotoxicity: the role of acyclovir aldehyde metabolite. *Transl Res* 2011;158(5):290-301
83. Selzer G, Parker GF. Senecio poisoning exhibiting as chiasis syndrome *Am J Pathol* 1950;27:885-907
84. Jacobs P, Miller J L. Fatal veno- occlusive disease of the liver after chemotherapy, whole-body irradiation and bone marrow transplantation for refractory acute leukemia. *SAfr Med J* 1979; 55(1): 5-10
85. Carreras E, Bertz H. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: A prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood* 1998;92(10):3599-3604
86. Carreras E, Granena A. Hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation. *Blood Reviews* 1993;7(1):43-51
87. Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. *Eu J Haematol* 2000; 64(5):281-291
88. DeLeve LD, Shulman HM. Toxic injury to hepatic sinusoids: Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) *Semin Liver Dis* 2002; 22(1): 27-42
89. HoVT, LindenE. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Review and update on the use of defibrotide. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33(4):373-388
90. Carreras E. Early complications after HSCT. The EBMT Handbook revised edition. 2008; 180-197
91. Fink JC, Cooper MA. Marked enzymuria after bone marrow transplantation: a correlate of veno-occlusive disease-induced "hepatorenal syndrome". *Am Soc Nephrol* 1995; 6(6):1655-1660
92. Sawinski D. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Advances in chronic kidney disease.* 2014;21(1):96-105
93. Kumar S, DeLeve LD. Hepatic Veno-occlusive Disease (Sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003;78(5):589-598
94. Lee SJ, Klein J. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110(13):4576-4583
95. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ *et al.* National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945-956
96. Nelson J Chao, Clinical manifestations, diagnosis and grading of acute graft-versus-host disease. *UptoDate* 2013
97. Deeg HJ Henslee-Downey PJ. Management of acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1990;6(1): 1-8 Copelan EA, Hematopoietic stem cell transplantation. *N Engl J Med* 2006;354(17):1813-1826
98. Ball LM, Egeler RM. Acute GVHD: pathogenesis and classification. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41[Suppl 2] S58-S64
100. Reddy P. Pathophysiology of acute graft-versus-host disease. *Hematol Oncol* 2003;21(4):149-161
101. Homma CI, Kami M, Graft-versus-host disease of the kidney after rapid tapering of cyclosporin following reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2005;35(9):929-930
102. Kersting S, Dorp SV. Acute renal failure after nonmyeloablative stem cell transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(1):125-131
103. Pidala J. Graft-vs-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Control* 2011;18(4):268-276
104. Richard A Larson, Ching-Hon Pui. Tumor lysis syndrome: Definition, pathogenesis, clinical manifestations, etiology and risk factors. *UptoDate* 2013
105. Fleming DR, Doukas MA. Acute tumor lysis syndrome in hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 1992;8(4-5):315-318
106. Kalemkerian GP, Darwish B. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med* 1997;103(5):363-367
107. Howard SC, Deborah P. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011;364(19):1844-1854
108. Coiffier B, Altman A. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2767-2778
109. Cairo MS, Coiffier B. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010; 149(4):578-586
110. Band PR, Silverberg DS. Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol. *N Engl J Med* 1970;283(7):354-357
111. Deconti RC, Calabresi P. Use of allopurinol for prevention and control of hyperuricemia in patients with neoplastic disease. *N Engl J Med* 1966; 274(9):481-486
112. Hande KR, Hixson CV. Postchemotherapy purine excretion in lymphoma patients receiving allopurinol. *Cancer Res* 1981; 41(6):2273-2279
113. LaRosa C, McMullen L. Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(1):132-135
114. Pais VM, Lowe G. Xanthine urolithiasis. *Urology* 2006; 67(5):1084
115. Conger JD, Falk SA. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest* 1977; 59(5):786-793
116. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*

2002 347:589-600

117. Van der Plas RM, Schiphorst ME. Von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1999;93(11):3798-3802

118. Stavrou E, Lazarous HM. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation: an update. *Medit J Hemat Infect Dis* 2010, 2(3): e2010033

119. Kim SS, Patel M. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: review of pharmacologic treatment options. *Transfusion*. 2014

120. Sadler JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 415-420

121. Stavrou E., Lazarus H.M., Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation: an update. *Medit J Hemat Infect Dis* 2010; 2(3)

122. Jodele S, Davies SM. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 2014;124(4):645-653

123. Kentouche K, Zintl F. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) in the course of stem cell transplantation. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(2):98-104

124. Zeigler ZR, Rosenfeld CS. Plasma von Willebrand Factor Antigen (vWF:AG) and thrombomodulin (TM) levels in Adult Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic Uremic Syndromes (TTP/HUS) and bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy (BMT-TM). *Am J Hematol* 1996;53(4):213-220

125. Cohen H, Bull HA. Vascular endothelial cell function and ultrastructure in thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 1989;43(3):207-214

126. Gordon BG, Haire WD. Protein C deficiency following hematopoietic stem cell transplantation: optimization of intravenous vitamin K dose. *Bone Marrow Transplant* 1993;12(1):73-76

127. Hoorn CM, Wagner JG. Toxicity of mitomycin C toward cultured pulmonary artery endothelium. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;130(1):87-94

128. Kohn S, Fradis M. Endothelial injury of capillaries in the stria vascularis of guinea pigs treated with cisplatin and gentamicin. *Ultrastruct Pathol* 1997;21(3):289-299

129. Ngaya S, Wada H. Hemostatic abnormalities and increased vascular endothelial cell markers in patients with red cell fragmentation syndrome induced by mitomycin C. *Am J Hematol* 1995;50(4):237-243

130. Chow AY, Chin C. Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol* 2006; 24(6):925-928

131. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol* 2005;44(1):13-22

132. Takatsuka H, Wakae T. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(6):475-479

133. Matsuda Y, Hara J. Thrombotic microangiopathy associated with reactivation of human herpesvirus-6 following high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in young children. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(8):919-923

134. Biedermann BC, Sahrner S. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet* 2002;359(9323):2078-2083

135. Salat C, Holler E. Endothelial cell markers in bone marrow transplant recipients with and without acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(9):909-914

136. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;96(4):1223-1229

137. Ho VT, Cutler C. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(8):571-575

138. Ruutu T, Barosi G. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a con-

sensus process by an international Working group. *Haematologica* 2007;92(1):95-100

139. Roy V, Rizvi MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(6):641-646

140. Changsirikulchai S, Myerson D. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(2):345-353

141. Noel C, Hazzan M. Renal failure and bone marrow transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(10): 2464-2466

142. Hale GA, Rochester RJ. Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: Characteristics and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(11):698-705

143. Fink JC, Cooper MA. Marked enzymuria after bone marrow transplantation: a correlate of veno-occlusive disease-induced "hepatorenal syndrome". *J Am Soc Nephrol* 1995;6(6):1655-1660

144. Morito T, Ando M. Early identification of acute kidney injury after hematopoietic stem cell transplantation by the measurement of urinary biomarkers. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2011;53(8):1150-1158

145. Murray PT, Mehta RL. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int* 2014;85(3):513-521

146. Lopes JA, Jorge S. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis* 2009;13(2):176-181

147. Covic A, Shiller A. The impact of acute kidney injury on short-term survival in an Eastern European population with stroke. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(7): 2228-2234

148. Lopes JA, Goncalves S. Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduced intensity conditioning hematopoietic cell transplantation on long-term survival. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(9):619-626

149. Pinana JL, Valcarcel D. Study of kidney function impairment after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single-center experience. *Blood Marrow Transplant* 2009;15(1):21-29

150. Parikh CR, Yarlagadda SG. Impact of acute kidney injury on long-term mortality after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(3):309-315

151. Ellis MJ, Parikh CR. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2008;8(11):2378-2390

152. Tonelli M, Wiebe N. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7): 2034-2047

153. Al-Hazzouri A, Cao Q. Similar risk for chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative and reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(6):658-663

154. Kersting S, Verdonck LF. Stem cell transplantation nephropathy: a report of six cases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(6):638-643

155. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of endothelium in the short-term complications of HCT. *Bone Marrow Transplantation* 2011;46(12):1495-1502

156. Smirnov AV, Kaiukov IG, Dobronravov VA. Ostroe povrezhdenie pochek i ostraya pochechnaia nedostatochnost': nekotory'e uroki mezhdunarodny'kh iniciativ. *Nefrologiia* 2008;12(3) [Smirnov AV, Kaiukov IG, Dobronravov VA. Ostroe povrezhdenie pochek i ostraya pochechnaia nedostatochnost': nekotory'e uroki mezhdunarodny'kh iniciativ. *Nefrologiia* 2008;12(3)]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 19.05.2014 г.

Принята в печать: 02.09.2014 г.