

Веноокклюзионная болезнь печени при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и высокодозных режимах химиотерапии. Обзор литературы

И.О. Костарева^{1,2}, Е.Б. Мачнева^{1,3}, Н.В. Сидорова¹, К.И. Киргизов¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³РДКБ ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Ирина Олеговна Костарева kostareva_92@mail.ru

Веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ), в настоящее время чаще обозначаемая термином «синдром синусоидальной обструкции» (ССО), представляет собой симптомокомплекс, развивающийся на ранних сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и некоторых режимов химиотерапии вследствие токсичности ряда применяемых препаратов и сопровождающийся следующими симптомами: гипербилирубинемия, задержка жидкости, прибавка массы тела и болезненная гепатомегалия. По данным разных источников, частота встречаемости ССО/ВОБ у пациентов онкогематологического профиля составляет от 3 до 15 %. Несмотря на частоту развития данного осложнения, в настоящее время до конца не определены стандартные схемы его профилактики и терапии. В статье представлен краткий обзор литературы, демонстрирующий международный опыт в изучении и лечении ССО/ВОБ.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, веноокклюзионная болезнь, дефибротид, синдром синусоидальной обструкции

Для цитирования: Костарева И.О., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В., Киргизов К.И. Веноокклюзионная болезнь печени при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и высокодозных режимах химиотерапии. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):94–101.

Veno-occlusive liver disease after hematopoietic stem cell transplantation and high-dose chemotherapy regimens. Literature review

I.O. Kostareva^{1,2}, E.B. Machneva^{1,3}, N.V. Sidorova¹, K.I. Kirgizov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Veno-occlusive liver disease (VOD), now more often referred to as "sinusoidal obstruction syndrome" (SOS), is a symptom complex that develops in the early stages after hematopoietic stem cell transplantation and some chemotherapy regimens due to the toxicity of a number of drugs used and accompanied by the following symptoms: hyperbilirubinemia, fluid retention, weight gain, and painful hepatomegaly. According to various sources, the incidence of SOS/VOD in patients with oncohematological profile ranges from 3 to 15 %. At present, the standard schemes for the prevention of this condition are not fully recommended. The article presents a brief review of the literature, representing international experience in the study and treatment of SOS/VOD.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, veno-occlusive disease, defibrotide, sinusoidal obstruction syndrome

For citation: Kostareva I.O., Machneva E.B., Sidorova N.V., Kirgizov K.I. Veno-occlusive liver disease after hematopoietic stem cell transplantation and high-dose chemotherapy regimens. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):94–101.

Информация об авторах

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, младший научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Information about the authors

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Researcher Department of Treatment Optimization and Prophylaxis of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Associated Complications at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

N.V. Sidorova: Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Вклад авторов

И.О. Костарева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Е.Б. Мачнева: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, литературное редактирование статьи

Н.В. Сидорова: анализ научного материала, литературное редактирование статьи, научное редактирование статьи

К.И. Киргизов: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

I.O. Kostareva: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

E.B. Machneva: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, literary editing

N.V. Sidorova: analysis of scientific material, literary editing, scientific edition of the article

K.I. Kirgizov: selection of topics for publication and article design development, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Впервые веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ) была описана в 1950 г. и характеризовалась повреждением лишь центральной вены печени, зафиксированным при световой микроскопии [1]. В дальнейшем клинико-патологические исследования реципиентов гемопоэтических стволовых клеток с клиникой синдрома синусоидальной обструкции (ССО)/ВОБ показали, что окклюзия центральной вены обнаружена лишь у 55 % пациентов с легким и средним течением заболевания и в 75 % случаев при тяжелой форме повреждения печени. Исследователи пришли к выводу, что вовлечение в процесс центральной вены печени не является обязательным для развития данного состояния и первоначально повреждение происходит на уровне синусоидальных эндотелиальных клеток, в связи с чем и было предложено использовать термин ССО. В контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) термин ССО/ВОБ используется для описания дисфункции печени на уровне венозных синусов, вызванной высокой дозой цитотоксической терапии [2]. Современные исследования показывают, что пациенты получавшие стандартную химиотерапию (ХТ) с включением таких препаратов, как 6-тиогуанин и актиномицин D также подвержены риску развития ССО/ВОБ. Частота встречаемости ССО/ВОБ составляет около 10–15 % после аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) с использованием миелоаблативных режимов кондиционирования и менее 5 % после кондиционирования с пониженной интенсивностью или аутологичной ТГСК [3, 4].

Патогенез синдрома синусоидальной обструкции/ веноокклюзионной болезни печени

Все осложнения ТГСК, связанные с повреждением эндотелия, развивающиеся до +100-го дня после трансплантации, в настоящее время объединены в группу «ранних осложнений эндотелиального происхождения» и включают в себя: ССО/ВОБ, тромботическую микроангиопатию (ТМА), диффузную альвеолярную геморрагию (ДАГ), синдром идиопатической пневмонии (ИП), синдром системной повышенной проницаемости капилляров (ССППК) и синдром приживления. Все эти состояния имеют общий патогенез, что и дало возможность сгруппировать их в отдельный класс осложнений. Первые морфологические изменения происходят на уровне синусоидальных эндотелиальных клеток (рис. 1). Массивное высвобождение провоспалительных цито-

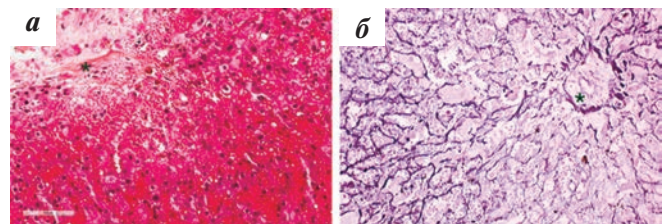


Рис. 1. Морфологические изменения при ССО/ВОБ: а – окраска гематин-эозин-сафраном; б – импрегнация серебром. На изображениях представлены поврежденные синусоидальные эндотелиальные клетки, некроз гепатоцитов вокруг центральных вен (указаны *)

Fig. 1. Morphological changes in SOS/VOD: a – hematein-eosin-safran; б – silver impregnation. The images show damaged sinusoidal endothelial cells, hepatocyte necrosis around the central veins (indicated *)

кинов (IL-2, TNF- α , IFN- γ , IL-6), действие продуктов дегрануляции и окислительного метаболизма нейтрофилов, а также непосредственное воздействие некоторых препаратов, таких как ингибиторы кальциневрина или гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), являются триггером для развития системного эндотелиального повреждения [5]. При алло-ТГСК важным патогенетическим моментом является действие цитотоксических цитокинов донорских лимфоцитов. Все эти факторы вызывают физиологическую активацию эндотелиальных клеток, и если это действие длительное и/или интенсивное, активация эндотелиоцитов может перерасти в повреждение эндотелия. Различные синдромы определяются преобладающим патогенетическим фактором (провоспалительным, протромботическим, проапоптотическим) и его локализацией [6] (рис. 2).

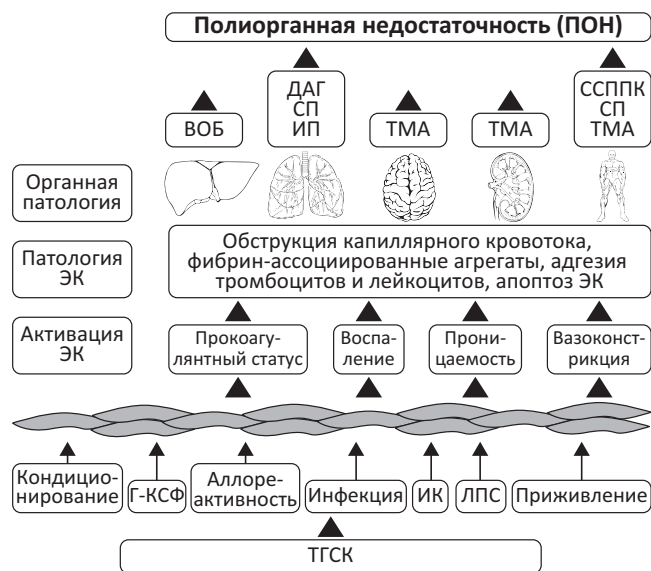


Рис. 2. Общая схема патогенеза ранних осложнений ТГСК эндотелиального происхождения. ЭК – эндотелиальная клетка; ЛПС – липополисахариды; ИК – ингибиторы кальциневрина (адаптировано из [6])

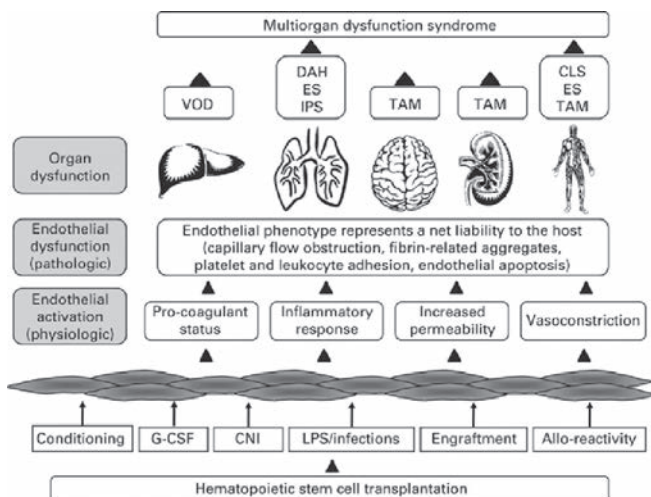


Fig. 2. Common pathogenesis of the vascular endothelial syndromes developed early after HSCT. CLS – capillary leak syndrome; CNI – calcineurin inhibitors; DAH – diffuse alveolar haemorrhage; ES – engraftment syndrome; IPS – idiopathic pneumonia syndrome; LPS – lipopolysaccharide; TAM – transplant-associated microangiopathy (adapted from [6])

Исследования *ex vivo* и *in vitro* показали, что при аутологичной и алло-ТГСК наблюдаются провоспалительное и протромботическое состояния, вторичные по отношению к повреждению эндотелия [5, 7]. Так, после повреждения стенки сосуда жидкая часть плазмы переходит во внесосудистое пространство с образованием отека, активацией факторов свертывания крови, следствием чего является развитие синусоидальной обструкции с последующим некрозом. Этот патологический каскад может привести к развитию портальной гипертензии, гепаторенальному синдрому, ПОН (рис. 3).

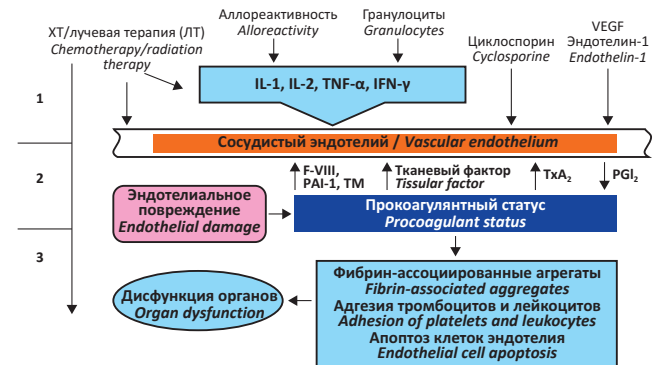


Рис. 3. Схематическое изображение патогенеза ССО/ВОБ (адаптировано из [7, 8])

Fig. 3. Schematic representation of pathogenesis of SOS/VOD (adapted from [7, 8])

Критерии синдрома синусоидальной обструкции/ веноокклюзионной болезни печени

Основными клиническими критериями ССО/ВОБ являются: задержка жидкости, желтуха, болезненная гепатомегалия и прибавка массы тела (от 5 до 10 % в течение 3 дней). Исторически для диагностики ВОБ использовались 2 диагностические шкалы: модифицированные Сизтловские критерии и Балтиморские критерии. Но обе эти системы не могут считаться «золотым стандартом» диагностики ССО/ВОБ. Так, критерии Балтимора могут быть применимы к пациентам без желтухи, что составляет 30 % среди всех педиатрических пациентов, а критерии Сизтла могут привести к гипердиагностике ССО/ВОБ в случае перегрузки организма жидкостью [9–11] (табл. 1). Также существенным недостатком этих систем является возможность появления признаков ССО/ВОБ позже установленных сроков. Рабочая группа Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) в настоящее время определила новые диагностические критерии ССО/ВОБ у детей (требуется наличие ≥ 2 признаков): рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов (не связанная с другими причинами), увеличение массы тела в течение 3 дней более чем на 5–10 % или более чем на 5 % от изначального уровня за 72 ч (не связанное с другими причинами), нарастание гепатомегалии, асцит, повышение концентрации билирубина в плазме крови (по сравнению с исходным значением в течение 3 дней

Таблица 1. Критерии ССО/ВОБ (адаптировано из [11])

Table 1. SOS/VOD criteria (adapted from [11])

Системы критериев ССО/ВОБ <i>Clinical criteria for SOS/VOD diagnostic</i>	День после ТГСК <i>Up to day after HSCT</i>	Билирубин > 2 мг/дл <i>Bilirubin > 2 mg/dl</i>	Болезненная гепатомегалия <i>Painful hepatomegaly</i>	Прибавка массы тела <i>Weight gain</i>	Асцит <i>Ascites</i>	Количество критериев <i>Number of criteria required</i>
Модифицированные Сизтловские критерии <i>Modified Seattle criteria</i> (McDonald et al., 1993)	+20	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>	> 2 %	–	≥ 2
Балтиморские критерии <i>Baltimore criteria</i> (Jones et al., 1987)	+21	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>	> 5 %	Да <i>Yes</i>	↑билирубин+ ≥ 2 ↑bilirubin + ≥ 2
Педиатрическая модификация <i>Paediatrician modification</i> (Corbacioglu et al., 2012)	+30	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>	> 5 %	Да <i>Yes</i>	≥ 2

подряд или ≥ 2 мг/дл в течение 72 ч). При этом важно исключить другие причины возникновения данных симптомокомплексов [5].

ССО/ВОБ чаще диагностируется по клинической картине, но существует ряд методов исследования, которые могут помочь установить окончательный диагноз [12, 13]. Например, трансъюгулярное гемодинамическое исследование позволяет безопасно измерить градиент печеночного венозного давления, который показывает наличие внутривенной постсинусоидальной гипертензии. Трансвенозная биопсия печени является также одним из способов диагностики ССО/ВОБ, но так как ее выполнение ассоциировано с высоким риском геморрагических осложнений, она показана лишь в случае необходимости срочной дифференциальной диагностики (например, между ССО/ВОБ и реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением печени). Ультразвуковое исследование брюшной полости, показывающее изменение синусоидального кровотока, чаще используется для подтверждения диагноза, так как обычно эти изменения видны на поздних стадиях заболевания. В 2015 г. группа ученых из США и Испании провели исследование, показавшее, что ССО/ВОБ потенциально могут быть диагностированы на основе определения группы плазменных биомаркеров, с помощью которых возможно даже прогнозировать вероятность их возникновения уже в день миелоинфузии. Так, алгоритм Байеса показал, что концентрации L-фииколина, гиалуроновой кислоты, молекулы адгезии сосудистых клеток в плазме на 0-й день после кондиционирования могут потенциально использоваться в качестве прогностических биомаркеров ССО/ВОБ [12]. В клинической практике в настоящее время эти исследования применяются редко.

Профилактика синдрома синусоидальной обструкции/веноокклюзионной болезни печени

Несмотря на относительно редкую встречаемость и возможность спонтанного разрешения ССО, в случае тяжелого течения и развития ПОН данная патология ассоциирована с высокой летальностью и представляет собой одну из важных клинических проблем, возникающих после проведения ТГСК [11–13]. В связи с этим у пациентов с высоким риском развития

ССО/ВОБ необходима их профилактика: выполнение ежедневного контроля массы тела и баланса жидкости во время ТГСК, использование единых диагностических критериев и возможность проводить соответствующие дополнительные исследования [11]. Наиболее важные факторы риска, при наличии которых необходимо начать профилактику ССО/ВОБ, были сформулированы E. Carreras et al. в 2014 г. (табл. 2). К немодифицируемым факторам риска относятся: повторная ТГСК, ЛТ в анамнезе или перенесенное ранее заболевание печени. К факторам риска, которые можно устранить до проведения ТГСК, относят перегрузку железом, использование гепатотоксичных лекарственных средств и интенсивных режимов кондиционирования. В ближайшее время, вероятно, перед выполнением ТГСК станет возможным определять исследование полиморфизма генов, способных влиять на метаболизм лекарственных средств, используемых в режимах кондиционирования, что позволит адаптировать их для каждого отдельного пациента. Согласно данным E. Carreras et al. (2011), использование режимов кондиционирования с пониженной интенсивностью значительно уменьшило заболеваемость ССО/ВОБ [11]. Кроме того, стало возможным снижение токсичности режимов кондиционирования и риска развития ССО, благодаря применению внутривенного введения бусульфана и флударабина вместо классического перорального приема, а также использованию фракционного метода тотального облучения тела (ТОТ) [14]. Не менее важным фактором риска развития ССО/ВОБ является возможное возникновение аллореактивных процессов, для предотвращения которых необходим подбор доноров с максимальной степенью совместимости по системе HLA или выполнение Т-деплеции трансплантата [15]. Также необходимо учитывать особенности профилактики РТПХ. Отмечено, что у пациентов с апластической анемией добавление циклоспорина А к ЦФ увеличивало частоту возникновения ССО/ВОБ с 1 до 20 % [16]. Дальнейшие исследования показали, что ингибиторы кальциневрина (особенно в сочетании с сиролимусом) повреждают эндотелиальные клетки, способствуя развитию ССО/ВОБ [17]. Еще один важный подход заключается в использовании медикаментозной профилактики ССО/ВОБ. Исследования показывают, что в настоящее время

нет единой профилактической стратегии, однако низкомолекулярный гепарин (НМГ), простагландин E1 (ПГЕ1), урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и дефибротид (ДФ) наиболее часто применяются различными трансплантационными центрами в целях профилактики ССО/ВОБ. НМГ нередко используется, несмотря на отсутствие убедительных данных об его эффективности [11]. Результаты профилактики с помощью УДХК также неубедительны, однако все исследования показывают, что у пациентов, получавших этот препарат, наблюдается меньшая печеночная токсичность, реже развивается РТПХ и выше показатели выживаемости. В 2010 г. группа ученых из Сиэтла

Таблица 2. Факторы риска развития ССО/ВОБ (адаптировано из [9, 11]) (начало)

Table 2. Risk factors for the development of SOS/VOD (adapted from [9, 11]) (beginning)

Фактор риска Risk factor	Низкий < Высокий риск ССО/ВОБ Low < High risk SOS/VOD
Пациент Patient	
Режим кондиционирования Conditioning mode	
Возраст Age	Молодой < взрослый Young < adult
Пол Gender	Мужской < женский Male < female
Индекс Карновского Karnofsky index	100–90 < ниже 90 100–90 < below 90
Диагноз (заболевание) Diagnosis (disease)	Незлокачественное < злокачественное Non-malignant < malignant
Статус заболевания Disease status	Ремиссия < рецидив Remission < relapse
Уровень аспаратами- нотрансферазы до ТГСК Aspartate aminotransferase before HSCT	Норма < повышен Norm < increased
ЛТ на печень Radiation therapy to the liver	Нет < да No < yes
Состояние печени Liver condition	Норма < фиброз, цирроз, рак Normal < fibrosis, cirrhosis, cancer
Перегрузка железом Iron overload	Отсутствует < присутствует Missing < present
ЦМВ-статус CMV status	Отрицательный < положительный Negative < positive
Предшествующее лечение Prior treatment	Гемтузумаб озогомицин Gemtuzumab ozogamicin
Сопутствующие препараты Concomitant drugs	Прогестерон, кетоконазол, цикло- спорин, такролимус, метотрексат, амфотерицин В, ванкомицин, ацикловир Progesterone, ketoconazole, cyclosporine, tacrolimus, methotrexate, amphotericin B, vancomycin, acyclovir
Генетика Genetics	Мутации в генах <i>GSTM1</i> , <i>MTHFR</i> Mutations in genes <i>GSTM1</i> , <i>MTHFR</i>
ТГСК HSCT	
Тип ТГСК Type HSCT	Ауто < алло Auto < allo
Тип донора Donor type	HLA-совместимый сibling < неродственный HLA-compliant sibling < unrelated
Степень совместимости Compatibility degree	Полностью совместимый < неполностью совместимый Fully compliant < not fully compliant
Т-клетки в трансплантате T cells in the graft	Деплеция < без деплеции Depletion < without depletion

Таблица 2. Факторы риска развития ССО/ВОБ (адаптировано из [9, 11]) (окончание)

Table 2. Risk factors for the development of SOS/VOD (adapted from [9, 11]) (end)

Фактор риска Risk factor	Низкий < Высокий риск ССО/ВОБ Low < High risk SOS/VOD
Пациент Patient	
Режим кондиционирования Conditioning mode	
TOT Total body irradiation	Фракционированное < полная доза Fractionated < full dose Низкая доза < высокая доза Low dose < high dose Менее 12 Гр < более 12 Гр Less than 12 Gy < more than 12 Gy
Схема Scheme	ЦФ < ЦФ + TOT < кармустин + вепезид + ЦФ Cyclophosphamide < cyclophosphamide + total body irradiation < carmustine + vepesid + cyclophosphamide RIC < MAC
Бусульфан Busulfan	Внутривенно < перорально Intravenous < oral Бусульфан + другой алкилирующий агент (мелфалан/тиотепа) Busulfan + another alkylating agent (melphalan/thiotepa)
Флударабин Fludarabine	Не включен < включен Not included < included
Профилактика РТПХ Prevention of GVHD	Ингибиторы кальциневрина < инги- биторы кальциневрина + сиролимус Calcineurin inhibitors < calcineurin inhibitors + sirolimus
Тайминг Timing	ЦФ за 36 ч до TOT < ЦФ за 12 ч до TOT Cyclophosphamide 36 hours before total body irradiation < cyclophosphamide 12 hours before total body irradiation
Количество ТГСК Number of HSCT	Первая < повторная First < repeated

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус; HLA (Human leukocyte antigens) – главный комплекс гистосовместимости; RIC (Reduced intensity conditioning) – режим кондиционирования со сниженной токсичностью, MAC (Myeloablative conditioning) – миелоаблативный режим кондиционирования.

признала, что применение УДХК было одним из факторов, улучшивших результаты ТГСК в их Центре [18]. Основные преимущества УДХК: концентрируется в желчи и заменяет более токсичные желчные кислоты, увеличивает секрецию желчи, биодоступность препарата при пероральном приеме составляет 30–60 %. Согласно данным международных исследований, наибольшую эффективность для профилактики ССО/ВОБ показал ДФ (табл. 3). Несколько ретроспективных исследований показали явное снижение частоты ССО/ВОБ среди пациентов, получающих ДФ [19, 20]. Наиболее убедительным было рандомизированное контролируемое исследование с участием 356 детей, продемонстрировавшее не только снижение заболеваемости ССО/ВОБ при использовании ДФ, но также и снижение частоты РТПХ [21, 22]. Современные рекомендации Британского общества трансплантации костного мозга указывают на эффективность применения ДФ у детей (IA) и взрослых (IIA) с высоким риском ССО (предшествующие заболевания печени, повторные ТГСК) [23].

Таблица 3. Рекомендации EBMT по профилактике ССО/ВОБ (адаптировано из [9])

Table 3. EBMT recommendations for prevention SOS/VOD (adapted from [9])

Медикаментозная профилактика Pharmacological	Препарат (степень доказательности) Drug (degree of recommendation)
Не рекомендуется Not recommended	Гепарин (2B), НМГ (2B), антитромбин III (АТIII) (2B), ПГЕ1 (1B) <i>Sodium heparin (2B), low-molecular-weight heparin (2B), antithrombin III (2B), prostaglandin-1 (1B)</i>
Допустимо Suggested	УДХК (2C) <i>Ursodeoxycholic acid (2C)</i> ДФ: для взрослых из группы риска (2B) <i>Defibrotide: in high-risk adult patients (2B)</i>
Рекомендуется Recommended	ДФ: для детей из группы риска (1A) (25 мг/кг/день) <i>Defibrotide: in high-risk children (1A)</i>

Лечение синдрома синусоидальной обструкции/веноокклюзионной болезни печени

Терапия ССО/ВОБ глобально подразделяется на симптоматическую и специфическую (рис. 4). Первым шагом в лечении ССО/ВОБ является поддержание адекватного баланса жидкости и электролитов, а также коррекция доз препаратов, потенциально обладающих гепато- и нефротоксичностью. Если прибавка массы тела прогрессирует, в терапию необходимо включить диуретики, а также поддержание внутрисосудистого объема и почечной перфузии за счет трансфузии альбумина, плазмаэкспандеров и эритроцитарной взвеси. В качестве дополнительных мер для снижения дискомфорта, вызванного асцитом или плевральным выпотом, могут применяться анальгезия, парацентез, торакоцентез и кислородная терапия. В случае неконтролируемой задержки жидкости и почечной недостаточности может потребоваться проведение процедур гемодиализа/геофильтрации [24]. Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена применялся ранее с эффективностью примерно в 30 % случаев, но в связи с высокой частотой геморрагических осложнений в настоящее время его использование не рекомендуется [11, 24]. Существуют литературные данные о применении низких и высоких доз метилпреднизолона для лечения ССО/ВОБ, однако его использование ограничивается высоким риском развития инфекционных осложнений [24].

Наиболее эффективным средством как для профилактики, так и для лечения ССО/ВОБ в настоящее время является ДФ, представляющий собой сложную смесь одноцепочечных олигодезоксирибонуклеотидов, впервые полученных в конце 1990-х годов из ДНК слизистой оболочки свиньи [25]. Точный механизм действия ДФ еще недостаточно изучен, но известно, что этот препарат обладает антитромботическим, тромболитическим, противовоспалительным и противоишемическим эффектами [25, 26].

Эффективность и безопасность ДФ при лечении ССО/ВОБ широко исследовались многими институтами [27]. Первое крупное мультицентровое исследование III фазы проводилось с 1995 по 2005 г. в 35 центрах США, Израиля и Канады. В это исследование

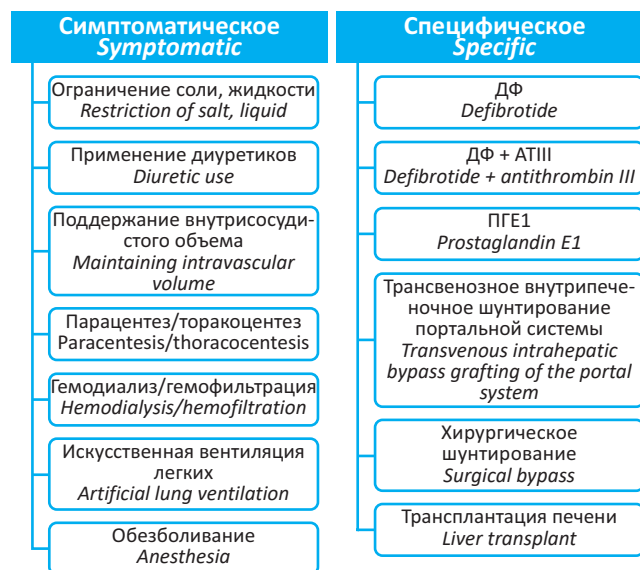


Рис. 4. Подходы в терапии ССО/ВОБ

Fig. 4. Approaches in the treatment of SOS/VOD

проспективно включали пациентов, получавших ДФ, в то время как контрольную группу формировали ретроспективно на основании анализа медицинских карт пациентов с установленным диагнозом ССО/ВОБ и заранее определенных критериев (критерии Балтимора). ДФ пациентам вводили внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут за 4 введения, длительность инфузии препарата составляла 2 ч. Средняя продолжительность терапии составила 21,5 дня, 10,7 % больных прекратили прием препарата из-за связанных с лечением побочных эффектов. Результаты исследования продемонстрировали лучшие показатели 100-дневной выживаемости и полного ответа у группы с ДФ (38,2 % против 25,0 % и 25,5 % против 12,5 % соответственно) [27, 28].

В 2016 г. группой ученых из Швейцарии были опубликованы результаты ретроспективного (в период с 1999 по 2009 г.) исследования развития ССО/ВОБ у пациентов, получавших ДФ в комбинации с гепарином с -7-го дня кондиционирования до +20-го дня после ТГСК. Ни у одного из 248 больных из группы исследования не развился ССО (критерии Балтимора). Кумулятивная частота ССО за 100 дней составила 0 % в группе ДФ по сравнению с 4,8 % в контрольной группе, $p = 0,00046$ [29].

В 2012 г. было опубликовано проспективное мультицентровое исследование частоты развития ССО/ВОБ у пациентов, получавших в качестве профилактики АТIII, и исхода ССО/ВОБ после комбинированной терапии высокими дозами ДФ и АТIII [30, 31]. В контрольной группе из 71 больного ВОБ была диагностирована у 13 (18 %) детей, а в группе из 91 пациента, получившего профилактику АТIII, клиника ССО/ВОБ развилась у 14 (15 %) детей (согласно модифицированным Сизтловским критериям). Ни у одного из пациентов, сохраняющих нормальный уровень АТIII, не развилась ССО/ВОБ. Все 14 больных с ВОБ, получавшие комбинированную терапию, достигли полной

Таблица 4. Критерии EBMT для решения вопроса о тяжести и терапии ССО/ВОБ (адаптировано из [34])

Table 4. EBMT criteria for severity grading SOS/VOD (adapted from [34])

Параметр Parameter	Легкая Mild	Умеренная Moderate	Тяжелая Severe	Очень тяжелая ПОН Very severe multiorgan failure (MOF)
Время от появления первых симптомов ССО/ВОБ Time since first symptoms SOS/VOD	> 7 дней > 7 days	5–7 дней 5–7 days	< 4 дней < 4 days	В любое время Any time
Прибавка в весе Weight gain	< 5 %	≥ 5 % и < 10 %	≥ 5 % и < 10 %	≥ 10 %
Функция почек (от уровня до ТГСК) Renal function (baseline at HSCT)	< 1,2	≥ 1,2 и < 1,5	≥ 1,5 и < 2	≥ 2 или другие данные о ПОН ≥ 2 or other data of MOF
Билирубин (мг/дл) Bilirubin, mg/dl	≥ 2 и < 3	≥ 3 до < 5	≥ 5 до ≤ 8	≥ 8
Трансаминазы (× N) Transaminases (× N)	≤ 2	> 2 до < 5	> 5 до ≤ 8	> 8
	Наблюдение Observation	ДФ? Defibrotide?		ДФ!!! Defibrotide!!!

Примечание. N – нормальные значения.

Note. N – normal values.

ремиссии и 93 % (13/14) дожили до дня +100 по сравнению с 6 (46 %) выжившими в контрольной группе. Авторы пришли к выводу, что профилактика АТШ не изменила частоту ВОБ, а комбинированная терапия с ДФ и АТШ продемонстрировала высокие показатели выживаемости [31]. Наиболее эффективная и хорошо переносимая доза ДФ составляет 25 мг/кг/сут [32].

В 1998 г. группа немецких ученых из Тюбингена опубликовала данные об успешном опыте лечения ССО/ВОБ у 3 детей после алло-ТГСК с применением непрерывной инфузии ПГЕ1 и гепарина в низких дозах. ПГЕ1 – вазодилатирующая молекула, одним из эффектов которой является способность ингибировать агрегацию тромбоцитов и активировать тромболитическую систему. Главным преимуществом применения ПГЕ1 оказалось отсутствие эпизодов массивного кровотечения в период глубокой тромбоцитопении. У всех 3 пациентов ПГЕ1 вводился непрерывно, начиная с дозы 0,075 мг/кг/ч [33].

Группой EBMT было предложено несколько систем для раннего прогнозирования ССО/ВОБ и классификация по степеням тяжести с выбором терапии (табл. 4). Эта шкала может применяться после того, как ССО/ВОБ был диагностирован с применением критериев, упомянутых ранее. ДФ является препаратом выбора при тяже-

лых формах болезни, рекомендуемая доза препарата – 6,25 мг/кг каждые 6 ч в течение ≥ 21 дня, в зависимости от переносимости препарата. Важно отметить необходимость незамедлительного начала терапии, поскольку показано значимое снижение выживаемости при отсроченном лечении (позднее 2 дней от манифестации) [34].

Заключение

ССО/ВОБ является распространенным тяжелым осложнением ТГСК и высокодозной ХТ. Решение этой проблемы включает инициальное определение групп риска, комплексную диагностику и своевременное начало профилактики и лечения. При адекватной фармакологической и нефармакологической профилактике удается эффективно снизить риск развития ССО/ВОБ. Тяжелая форма ССО/ВОБ обычно ассоциируется с ПОН и высоким уровнем смертности. Существует ряд возможных стратегий для профилактики и лечения этого осложнения у детей, наиболее перспективным препаратом на сегодняшний день является ДФ, новый полидезоксирибонуклеотид с фибринолитическим свойством. Многочисленные исследования, включая исследования фаз II/III, показали клиническое преимущество применения ДФ в детской практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fan C.Q., Crawford J.M. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). J Clin Exp Hepatol 2014;4(4):332–46. doi: 10.1016/j.jceh.2014.10.002.
- Shulman H.M., Fisher L.B., Schoch H.G., Henne K.W., McDonald G.B. Venoocclusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. Hepatology 1994;19(5):1171–81. PMID: 8175139.
- Carreras E., Bertz H., Arcese W., Vernant J.P., Tomás J.F., Hagglund H., Bandini G., Esperou H., Russell J., de la Rubia J., Di Girolamo G., Demuynck H., Hartmann O., Clausen J., Ruutu T., Leblond V., Iriondo A., Bosi A., Ben-Bassat I., Koza V., Apperley J.F. 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):3599–604. PMID: 9808553.
- Ho V.T., Revta C., Richardson P.G. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. Bone Marrow Transplant 2007;41(3):229–37. doi: 10.1038/sj.bmt.1705899.
- Carreras E., Diaz-Ricart M. Early Complications of Endothelial Origin. EBMT Handbook 2019:315–22. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5-42.
- Carreras E., Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2011;46(12):1495–502. doi: 10.1038/bmt.2011.65.
- Poisson J., Lemoine S., Boulanger C., Durand F., Moreau R., Valla D., Rautou P.-E. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. J Hepatol 2017;66(1):212–27. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.009.

8. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res* 2007;100(2):158–73. doi: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a.
9. Ruutu T., Carreras E. Hepatic Complications. In: Carreras E., Dufour C., Mohty M. (eds.). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham (CH): Springer, 2019. Chapter 49. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5-49.
10. Jones R.J., Lee K.S., Beschoner W.E., Vogel V.G., Grochow L.B., Braine H.G., Vogelsang G.B., Sensenbrenner L.L., Santos G.W., Saral R. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44(6):778–83. doi: 10.1097/00007890-198712000-00011.
11. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2015;168(4):481–91. doi: 10.1111/bjh.13215.
12. Akil A., Zhang Q., Mumaw C.L., Raiker N., Yu J., Velez de Mendizabal N., Paczesny S. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(10):1739–45. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.004.
13. Mohty M., Malard F., Abecassis M., Aerts E., Alaskar A.S., Aljurf M., Arat M., Bader P., Baron F., Bazarbachi A., Blaise D., Ciceri F., Corbacioglu S., Dalle J.H., Duarte R.F., Fukuda T., Huynh A., Masszi T., Michallet M., Nagler A., Carreras E. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2015;50(6):781–9. doi: 10.1038/bmt.2015.52.
14. Daly A., Savoie M.L., Geddes M., Chaudhry A., Stewart D., Duggan P., Bahlis N., Storek J., Brown C., Shafey M., Turner A.R., Russell J. Fludarabine, busulfan, antithymocyte globulin, and total body irradiation for pretransplantation conditioning in acute lymphoblastic leukemia: excellent outcomes in all but older patients with comorbidities. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(12):1921–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.07.017.
15. Moscardó F., Urbano-Ispizua Á., Sanz G.F., Brunet S., Caballero D., Vallejo C., Sanz M.A. Positive selection for CD34⁺ reduces the incidence and severity of veno-occlusive disease of the liver after HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2003;31(6):545–50. doi: 10.1016/s0301-472x(03)00070-5.
16. Deeg H.J., Shulman H.M., Schmidt E., Yee G.C., Thomas E.D., Storb R. Marrow graft rejection and veno-occlusive disease of the liver in patients with aplastic anemia conditioned with cyclophosphamide and cyclosporine. *Transplant* 1986;42(5):497–501. doi: 10.1097/00007890-198611000-00011.
17. Ha E., Mun K.C. Effects of cyclosporine on metalloproteinase in endothelial cells. *Transplant Proc* 2012;44(4):991–2. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.03.015.
18. Gooley T.A., Chien J.W., Pergam S.A., Hingorani S., Sorrow M.L., Boeckh M., Martin P.J., Sandmaier B.M., Marr K.A., Appelbaum F.R., Storb R., McDonald G.B. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010;363(22):2091–101. doi: 10.1056/NEJMoa1004383.
19. Chalandon Y., Roosnek E., Mermillod B., Newton A., Ozsahin H., Wacker P., Helg C., Chapuis B. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(5):347–54. doi: 10.1016/j.bbmt.2004.01.002/
20. Dignan F., Gujral D., Ethell M., Evans S., Treleaven J., Morgan G., Potter M. Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation: minimal morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(1):79–82. doi: 10.1038/sj.bmt.1705696.
21. Corbacioglu S., Cesaro S., Faraci M., Valteau-Couanet D., Gruhn B., Rovelli A., Boelens J.J., Hewitt A., Schrum J., Schulz A.S., Müller I., Stein J., Wynn R., Greil J., Sykora K.W., Matthes-Martin S., Führer M., O'Meara A., Toporski J., Sedlacek P., Dini G. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9823):1301–9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61938-7.
22. Penack O., Socié G., van den Brink M.R. The importance of neovascularization and its inhibition for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;117(16):4181–9. doi: 10.1182/blood-2010-10-312934.
23. Dignan F.L., Wynn R.F., Hadzic N., Karani J., Quaglia A., Pagliuca A., Veys P., Potter M.N.; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;163(4):444–57. doi: 10.1111/bjh.12558.
24. Al Beihany A., Al Omar H., Sahovic E., Chaudhri N., Al Mohareb F., Al Sharif F., Al Zahrani H., Al Shanqeeti A., Seth P., Zaidi S., Morshed M., Al Anazi K., Mohamed G., Gyger M., Aljurf M. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(3):287–91. doi: 10.1038/sj.bmt.1705896.
25. Palomo M., Diaz-Ricart M., Rovira M., Escolar G., Carreras E. Defibrotide prevents the activation of macrovascular and microvascular endothelia caused by soluble factors released to blood by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biology Blood Marrow Transplant* 2011;17(4):497–506. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.11.019.
26. Richardson P.G., Ho V.T., Cutler C., Glotzbecker B., Antin J.H., Soiffer R. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: novel insights to pathogenesis, current status of treatment, and future directions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1 Suppl):88–90. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.10.023.
27. Bonifazi F., Barbato F., Ravaioli F., Sessa M., DeFrancesco I., Arpinati M., Cavo M., Colecchia A. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2020;11:489. doi: 10.3389/fimmu.2020.00489.
28. Richardson P.G., Riches M.L., Kernan N.A., Brochstein J.A., Mineishi S., Termuhlen A.M., Arai S., Grupp S.A., Guinan E.C., Martin P.L., Steinbach G., Krishnan A., Nemecek E.R., Giral S., Rodriguez T., Duerst R., Doyle J., Antin J.H., Smith A., Lehmann L., Champlin R., Gillio A., Bajwa R., D'Agostino R.B., Massaro J., Warren D., Miloslavsky M., Hume R.L., Iacobelli M., Nejadnik B., Hannah A.L., Soiffer R.J. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood* 2016;127(13):1656–65. doi: 10.1182/blood-2015-10-676924.
29. Chalandon Y., Simonetta F., Dantin C., Koutsis A., Mamez A.-C., Beauverd Y., Tsopra O., Simon A., Bex S., Stephan C., Rodriguez Morales J.F., Polchlopek K., Ansari M., Tirefort Y., Roosnek E., Masouridi-Levrat S.; Efficient Prophylaxis with Defibrotide for Sinusoidal Obstruction Syndrome (SOS) after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Blood* 2016;128(22):2204. doi: 10.1182/blood.V128.22.2204.2204.
30. Haussmann U., Fischer J., Eber S., Scherer F., Seger R., Gungor T. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell transplantation: impact of pre-emptive antithrombin III replacement and combined antithrombin III/defibrotide therapy. *Haematologica* 2006;91(6):795–800. PMID: 16769582.
31. Corbacioglu S., Kernan N., Lehmann L., Brochstein J., Revta C., Grupp S., Martin P., Richardson P.G. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol* 2012;5(3):291–302. doi: 10.1586/ehm.12.18.
32. Richardson P.G., Soiffer R.J., Antin J.H., Uno H., Jin Z., Kurtzberg J., Martin P.L., Steinbach G., Murray K.F., Vogelsang G.B., Chen A.R., Krishnan A., Kernan N.A., Avigan D.E., Spitzer T.R., Shulman H.M., Di Salvo D.N., Revta C., Warren D., Momtaz P., Bradwin G., Wei L.J., Iacobelli M., McDonald G.B., Guinan E.C. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(7):1005–17. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.02.009.
33. Schlegel P.G., Haber H.P., Beck J., Krümpelmann S., Handgretinger R., Bader P., Klingebiel T. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell recipients: successful treatment with continuous infusion of prostaglandin E1 and low-dose heparin. *Ann Hematol* 1998;76(1):37–41. doi: 10.1007/s002770050358.
34. Mohty M., Malard F., Abecassis M., Aerts E., Alaskar A.S., Aljurf M., Arat M., Bader P., Baron F., Bazarbachi A., Blaise D., Ciceri F., Corbacioglu S., Dalle J.H., Dignan F., Fukuda T., Huynh A., Masszi T., Michallet M., Nagler A., Carreras E. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(7):906–12. doi: 10.1038/bmt.2016.130.