

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Щекина Антонина Евгеньевна

**Интенсивная терапия жизнеугрожающих осложнений
при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток**

3.1.28 – гематология и переливание крови

3.1.12 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители: доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Галстян Геннадий Мартинович
Дроков Михаил Юрьевич

Москва, 2023 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность темы исследования	4
Степень разработанности темы исследования	5
Цель исследования	5
Задачи исследования	5
Научная новизна исследования.....	6
Теоретическая и практическая значимость работы	6
Методология и методы исследования	7
Основные положения, выносимые на защиту	7
Степень достоверности и апробация результатов.....	8
Публикации.....	9
Объем и структура диссертации	9
Глава 1. Обзор литературы.....	10
1.1. Эволюция взглядов на интенсивную терапию при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	10
1.2. Возникновение критических синдромов в разные фазы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	14
1.3. Факторы риска развития критических состояний у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	38
1.4. Прогностические факторы, влияющие на исходы лечения критических состояний у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	40
1.5. Влияние предшествующей интенсивной терапии на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	59
1.6. Тактика принятия решения о переводе больных в отделение реанимации и интенсивной терапии	59
Глава 2. Материалы и методы.....	61
2.1. Общий объем работы	61
2.2. Основные понятия	69
2.3. Методы статистической обработки	72
Глава 3. Интенсивная терапия у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	74
3.1. Общая характеристика реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	74
3.2. Сроки госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....	81

3.3. Факторы риска возникновения жизнеугрожающих осложнений, которые потребовали госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии	87
3.4. Критические состояния у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и причины госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии	93
3.5. Потребность реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в применении методов жизнеобеспечения при проведении интенсивной терапии	99
3.6. Краткосрочные результаты лечения критических синдромов у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	104
3.7. Отдаленные результаты лечения реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в отделении реанимации и интенсивной терапии.....	108
Глава 4. Трансплант-ассоциированная тромботическая микроангиопатия у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	116
4.1. Общая характеристика исследуемых больных	116
4.2. Инцидентность трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии.....	118
4.3. Характеристика больных с подтвержденной и клинически значимой трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатией.....	121
4.2. Исследование плазменной концентрации sC5b-9.....	124
Глава 5. Обсуждение результатов	127
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	139
ВЫВОДЫ.....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является методом лечения, позволяющим добиться длительных ремиссий или даже полного излечения при многих заболеваниях системы крови [22]. В течение последних десятилетий применение алло-ТГСК расширилось и усовершенствовалось во всем мире. Однако, несмотря на успехи, достигнутые при выполнении алло-ТГСК, летальность, связанная с трансплантацией, остаётся значимой проблемой [22]. По данным Европейского общества трансплантации костного мозга (ЕВМТ – European Society for Blood and Marrow Transplantation) [189], летальность вне рецидива составила 9,5 % при сроке наблюдения после алло-ТГСК 1 год. Основными причинами летальности вне рецидива после алло-ТГСК являются инфекционные осложнения, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и органная токсичность [189].

Для лечения жизнеугрожающих осложнений, возникающих в перитрансплантационном периоде, до половины реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК) нуждаются в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [206]. При алло-ТГСК причинами развития острой дыхательной недостаточности (ОДН), нарушений сознания, шоковых состояний, угрожающих жизни кровотечений, острой печеночной недостаточности и острой почечной недостаточности являются не только инфекции, но и такие редкие для медицины критических состояний осложнения, как синдромы эндотелиального повреждения (тромботическая микроангиопатия (ТМА), синдром «приживания трансплантата», веннокклюзионная болезнь (ВОб) печени), аллоимунные и лекарственные реакции [154, 159, 176, 182].

В 1980–1990-х гг. летальность реципиентов алло-ГСК в ОРИТ составляла 80 %, а при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) летальность достигала 100 %, что подвергало сомнению целесообразность лечения этих больных в условиях ОРИТ [38, 67, 204]. Совершенствование алло-ТГСК, принципов противомикробной терапии, сопроводительной терапии и мониторинга позволило улучшить прогноз у реципиентов алло-ГСК, у которых возникли критические состояния [154]. В сравнительных исследованиях было показано, что за 15-летний период времени с конца 1990-х гг. летальность в ОРИТ уменьшилась с 52 % до 30 % [146], а 1-летняя общая выживаемость (ОВ) увеличилась с 23 % до 39 % [159]. Однако подходы к госпитализации в ОРИТ, частота и причины перевода в ОРИТ, равно как и возможности интенсивной терапии критических состояний у реципиентов алло-ГСК в различных трансплантационных центрах разные [25], что сказывается на результатах лечения. Данные о

результатах интенсивной терапии критических состояний у реципиентов алло-ТГСК, за исключением отдельных состояний [8, 17], в российских трансплантационных центрах отсутствуют. Лишь немногие зарубежные авторы сообщают об отдаленном прогнозе у этих больных [154, 159].

Таким образом, определение причин и структуры жизнеугрожающих осложнений, факторов, способствующих их развитию, а также краткосрочного и долгосрочного прогноза у реципиентов алло-ГСК представляется актуальной проблемой, которая требует дальнейшего изучения.

Степень разработанности темы исследования

Частота госпитализаций в ОРИТ при выполнении алло-ТГСК, по данным разных авторов, составила от 10 до 57 % [173, 175]. Самыми частыми причинами перевода в ОРИТ явились сепсис, ОДН, нарушения сознания. Ранняя летальность больных после алло-ТГСК в ОРИТ в разных работах варьировала от 50 % до 90 % в зависимости от критериев перевода в ОРИТ, условий проведения интенсивной терапии в разных медицинских центрах [92, 153]. ОВ больных, у которых после алло-ТГСК развились критические состояния, в течение 1 года составила от 13% до 33% [159, 176].

Цель исследования

Изучить влияние интенсивной терапии жизнеугрожающих осложнений, возникших при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, на краткосрочный и отдаленный прогноз у реципиентов.

Задачи исследования

1. Оценить частоту и сроки перевода в отделение реанимации вследствие развития жизнеугрожающих осложнений, возникших у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на разных сроках трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.
2. Оценить факторы риска развития жизнеугрожающих осложнений, потребовавших перевода реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в отделение реанимации.

3. Оценить структуру критических синдромов, в связи с которыми потребовался перевод в отделение реанимации при выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

4. Оценить частоту развития трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии и значимость определения мембраноатакующего комплекса комплемента для ее диагностики.

5. Оценить краткосрочные результаты лечения жизнеугрожающих осложнений у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, которым потребовался перевод в отделение реанимации, и оценить у них факторы неблагоприятного исхода.

6. Оценить отдаленный прогноз у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, перенесших лечение жизнеугрожающих осложнений в отделении реанимации.

Научная новизна исследования

1. Впервые исследованы факторы риска развития жизнеугрожающих осложнений у реципиентов алло-ГСК, потребовавших госпитализации в ОРИТ.

2. Впервые оценено влияние жизнеугрожающих осложнений у реципиентов алло-ГСК, потребовавших госпитализации в ОРИТ, на краткосрочный и отдаленный прогноз.

3. Впервые изучены особенности диагностики трансплант-ассоциированной ТМА (ТА-ТМА) и значение определения плазменной концентрации sC5b-9 (мембраноатакующего комплекса комплемента) в диагностике ТА-ТМА.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость данной работы заключается в том, что полученные результаты диссертационного исследования дополняют представления о роли и необходимости интенсивной терапии в лечении реципиентов алло-ГСК. Установлена структура критических синдромов и потребность в их лечении у реципиентов алло-ГСК, выявлены факторы риска их развития и неблагоприятного прогноза.

Практическая значимость данной работы заключается в том, что полученные данные об эффективности проведения интенсивной терапии реципиентов алло-ГСК могут быть использованы медицинскими учреждениями, которые занимаются выполнением алло-ТГСК, при планировании и проектировании новых трансплантационных центров в России, прогнозировании мощности отделений реанимации в трансплантационных центрах. Полученные данные о частоте и об особенностях развития ТА-ТМА могут быть использованы для создания алгоритма скрининга и диагностики ТА-ТМА.

Методология и методы исследования

В основу методологии и теоретической части исследования легли данные, представленные в работах отечественных и зарубежных авторов, ведущих экспертов в области интенсивной терапии больных, перенесших алло-ТГСК. Особое внимание уделялось исследованиям, в которых изучали краткосрочные исходы и долгосрочную выживаемость больных, у которых после алло-ТГСК развились жизнеугрожающие состояния. Перед началом исследования было проведено планирование работы и создана электронная база данных с информацией о включенных больных. При проведении исследования и изложении материала применялись общенаучные методы. Объективность полученных результатов и выводов обеспечена за счет анализа обширного статистического материала.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток жизнеугрожающие состояния, потребовавшие перевода в отделение реанимации, возникли у 26,8 % больных. Независимыми факторами риска их развития явились выполнение трансплантации больным острыми лейкозами вне полной ремиссии, развитие острой реакции «трансплантат против хозяина», несостоятельность трансплантата. Большинство жизнеугрожающих состояний возникли вследствие инфекционных осложнений.

2. Независимыми факторами неблагоприятного исхода в отделении реанимации были жизнеугрожающие осложнения, возникшие после приживления трансплантата, потребность в применении терапии вазопрессорами и искусственной вентиляции легких. Отдаленный прогноз хуже у реципиентов, которым потребовался перевод в отделение реанимации.

3. В структуре трансплантационного центра, в котором выполняются трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, необходимо наличие отделения реанимации, оказывающего помощь реципиентам аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные в результате исследования выводы, их обоснованность и достоверность подтверждена изучением научной литературы, использованием соответствующей методологии, а также умением анализировать и представлять полученные данные, собранные в процессе работы над диссертационным исследованием. В исследование было включено достаточное количество больных и проведен значительный объем исследований, что позволило осуществить статистическую обработку полученных данных.

Полученные результаты представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на конгрессах, съездах и конференциях: XIV симпозиуме памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток» (г. Санкт-Петербург, 2020), V конгрессе гематологов России (г. Москва, 2020 г.), научно-практической конференции «Острая РТПХ и другие осложнения раннего посттрансплантационного периода» (г. Москва, 2021 г.), межрегиональной научно-практической онлайн конференции «Терапия гемобластозов в РФ, актуальные проблемы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» (г. Сургут, 2021 г.), школе для врачей-гематологов с международным участием «Актуальные вопросы трансплантации при миелопролиферативных заболеваниях: фокус на терапии осложнений» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.), 34-м конгрессе Европейского общества интенсивной и критической медицины (г. Копенгаген, 2021 г.), XV международном симпозиуме «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.), VI конгрессе гематологов России и III конгрессе трансфузиологов России (г. Москва, 2022 г.), серии образовательных интерактивных онлайн-семинаров «Интенсивная терапия при заболеваниях системы крови» (г. Москва, 2022 г.), школе для врачей-гематологов с международным участием «Актуальные вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: фокус на терапии осложнений» (г. Санкт-Петербург, 2022 г.), научно-практической конференции имени академика В.Г. Савченко (г. Москва, 2022 г.), научно-практической конференции «Трансплантация костного мозга и клеточная терапия в России. Вопросы и ответы» (г. Обнинск, 2022 г.), научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению несостоятельности/отторжения трансплантата и других осложнений при трансплантации аллогенных органов и гемопоэтических стволовых клеток» (г. Москва, 2023 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 10 тезисов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 260 работ (25 отечественных источников литературы и 235 зарубежных). Текст диссертации иллюстрирован 42 рисунками и 24 таблицами.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Эволюция взглядов на интенсивную терапию при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Со времени первых успешных алло-ТГСК в 1970-х гг. в мире было выполнено 1,5 миллиона трансплантаций [178]. За последние 30 лет количество трансплантационных центров увеличилось со 143 учреждений в 20 странах до 700 в 50 странах, а количество выполняемых алло-ТГСК возросло практически в 10 раз. В России в 2019 году на базе 12 трансплантационных центров было выполнено 711 алло-ТГСК, что составило 49 трансплантаций на 10 миллионов населения [185], что практически 6 раз больше, чем в начале 2000-х гг. [15]. Рост трансплантационной активности происходит благодаря расширению регистров доноров, изменению структуры выполняемых трансплантаций, главным образом за счет увеличения количества алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров (гапло-ТГСК) и неродственных доноров, и совершенствованию технологии их выполнения [247]. Ведущим показанием для алло-ТГСК являются острые миелоидные лейкозы (ОМЛ), на которые приходится 38 % всех алло-ТГСК. Среди других миелоидных злокачественных заболеваний доля миелодиспластических синдромов (МДС) составляет 12 %, хронического миелолейкоза (ХМЛ) – 2 %. Среди лимфоидных злокачественных заболеваний острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) служат показанием для 16,4 % алло-ТГСК, неходжкинские лимфомы – 7,1 %. При незлокачественных заболеваниях системы крови алло-ТГСК наиболее часто выполняют больным апластической анемией (6 %) и врожденными иммунодефицитными состояниями (4 %). ОВ при острых лейкозах после алло-ТГСК в первой полной ремиссии (ПР) в настоящее время может достигать 60 % [18, 191]. Значимой проблемой остаются множественные трансплант-ассоциированные осложнения. По данным Центра международных исследований трансплантации костного мозга (СІВМТR, Center for International Blood and Marrow Transplant Reserch), среди причин смерти в первые 100 дней после алло-ТГСК органная недостаточность составила от 24 до 32% [191]. Для лечения острых органных дисфункций и жизнеугрожающих осложнений часто требуется проведение методов жизнеобеспечения в условиях ОРИТ.

Первые исследования, посвященные анализу результатов лечения жизнеугрожающих осложнений у реципиентов алло-ГСК, были выполнены в 1980-х гг. (Таблица 1). В госпитализации в ОРИТ тогда нуждались от 33 % до 40 % больных, летальность в ОРИТ достигала 80 %, а при проведении ИВЛ летальность составляла 100 % [67, 75, 237]. В 1990-х гг. увеличилось количество исследований, посвященных оценке результатов лечения реципиентов алло-ГСК, у которых развились критические состояния [28, 101, 113, 117, 177, 187, 190, 224].

Однако большинство этих исследований были одноцентровыми ретроспективными, включали реципиентов как аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК), так и алло-ГСК [28, 113, 187, 224] На частоту госпитализации в ОРИТ влияли критерии перевода, принятые в разных трансплантационных центрах [44].

Таблица 1 – Потребность в переводе в ОРИТ больных после алло-ТГСК

Источник	Страна	Период исследования, гг.	Число больных в ОРИТ (доля переведенных в ОРИТ от количества выполненных алло-ТГСК), <i>n</i> (%)	Летальность в ОРИТ	1-летняя ОВ, %
С. Torrecilla и соавт. [237]	Испания	1981 – 1987	23 (40)	76	–
В. Afessa и соавт. [28]	США	1982 – 1990	23 (21)	74	–
D. Scales и соавт. [210]	Канада	1992 – 2002	264 (52)	–	13
S. Galindo-Bacerra и соавт. [92]	Мексика	1993 – 2014	51 (27)	90	–
F. Pene и соавт. [190]	Франция	1997 – 2003	209 (20)	52	21
S. Mayer и соавт. [159]	США	2003 – 2013	161(13)	53	33
К. Escobar и соавт. [86]	Чили	2007 – 2011	14 (34)	64	16
С. Michel и соавт. [163]	Германия	2010 – 2017	78 (14)	44	23
*С. Saillard и соавт. [206]	Франция	1998 – 2013	2342 (16)	52	–

Примечания. *мета-анализ

В 1992 г. В. Afessa и соавт. [28] проанализировали результаты лечения 35 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) ($n = 23$ – алло-ГСК, $n = 12$ – ауто-ГСК), которым потребовался перевод в ОРИТ. Общая внутрибольничная летальность составила 87 %, внутрибольничная летальность после проведения ИВЛ – 93 %, внутрибольничная летальность у больных с полиорганной недостаточностью – 100 %. Трое выживших в ОРИТ больных умерли в течение года после выписки из ОРИТ. В исследовании G. D. Rubinfeld и S. W. Crawford [204], проанализировавших результаты лечения 865 реципиентов ГСК, которым в период с 1980 г. по 1992 г. потребовалось проведение ИВЛ, только 6 % больных ($n = 51$ – алло-ТГСК, $n = 2$ – ауто-

ТГСК) остались живы спустя 30 дней после прекращения ИВЛ, и только половина из них остались живы спустя 2 года. В 1998 г. сообщалось о 19 % ОВ среди реципиентов ГСК, которым проводилась ИВЛ, по сравнению с 66 % ОВ среди реципиентов ГСК, которым ИВЛ не проводили ($p < 0,001$) [195]. В систематическом обзоре 2001 г. [38], выполненном на основе 15 исследований, включивших суммарно 226 больных, из которых 71 % были реципиенты алло-ГСК, сообщено о 82–95 % вероятности смерти среди тех, кому потребовалось проведение ИВЛ, и 98–100 % вероятности смерти в краткосрочном периоде при проведении ИВЛ у больных с печёночной и почечной недостаточностью. Учитывая неблагоприятный прогноз, в 1990–2000 гг. многими авторами был поднят вопрос о нецелесообразности применения методов жизнеобеспечения, и прежде всего ИВЛ, у реципиентов алло-ГСК [38, 67, 204].

В 2006 г. F. Renne и соавт. [190] среди включенных в исследование 122 реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, которым проводили ИВЛ, выделили группу больных с наиболее удовлетворительным прогнозом – больных, нуждавшихся в проведении ИВЛ в период до приживления, без РТПХ, которые не получали глюкокортикостероиды: внутрибольничная летальность среди них составила 78 %. Эта летальность оказалась сопоставима с летальностью при проведении ИВЛ онкологических больных, но выше, чем в общей популяцией больных в ОРИТ (соответственно, 75 % и 39 %) [37, 87]. Результаты лечения реципиентов алло-ГСК, нуждавшихся в ИВЛ спустя 30 дней после алло-ТГСК, у которых развитие органной недостаточности явилось следствием РТПХ и длительного пребывания в иммунодефицитном состоянии, были значительно хуже. Авторы [190] сделали выводы о целесообразности проведения интенсивной терапии у реципиентов алло-ГСК с угрожающими жизни осложнениями, возникшими в период приживления трансплантата, но не у больных с РТПХ, получающих терапию глюкокортикостероидами и нуждающихся в проведении ИВЛ.

С внедрением режимов кондиционирования пониженной интенсивности (RIC – Reduced intensity conditioning) [41], более широким использованием гемопоэтических стволовых клеток крови (ГСКК) в качестве источника трансплантата, совершенствованием сопроводительной терапии, уменьшением вероятности развития острой РТПХ (oРТПХ) уменьшилась и летальность, связанная с лечением реципиентов алло-ГСК [102]. Наряду с этим в последние 25 лет наблюдается уменьшение летальности реанимационных больных как в общей популяции, так и среди онкологических и гематологических больных [73]. В проспективном многоцентровом исследовании E. Azoulay и соавт. [35], включившем 1032 онкогематологических больных, госпитализированных в ОРИТ, в том числе 145 реципиентов алло-ГСК, летальность в ОРИТ и внутрибольничная летальность составили 27,5 % и 61,7 %, соответственно, при этом алло-ТГСК была значимым фактором, ухудшавшим внутрибольничную летальность (52,4 % против 38,3 %, $p = 0,0002$). В ряде исследований было

показано, что результаты лечения реципиентов алло-ГСК, находившихся в критических состояниях, спустя 10-15 лет после 1990-ых - начала 2000-ых годов улучшились [146, 154, 159]. E. Lengline и соавт. сравнили результаты лечения двух исторических когорт реципиентов алло-ГСК ($n = 497$), которые поступили в ОРИТ в периоды с 1997 г. по 2003 г. и с 2004 г. по 2011 г.: летальность в ОРИТ уменьшилась с 52 % до 30 %, внутрибольничная летальность – с 67 % до 48 % [146]. Значимым оказалось уменьшение 90-дневной летальности больных без РТПХ, которым проводили ИВЛ (84 % против 66 %), в то время как летальность больных с РТПХ, которым проводили ИВЛ, не изменилась (85 % против 82 %). В исследовании S. Mauger и соавт. [159] оценили результаты лечения двух когорт больных, госпитализированных в ОРИТ в периоды с 2002 г. по 2007 г. и с 2008 г. по 2013 г. Всего за это время алло-ТГСК были выполнены 1235 больным, из них в ОРИТ был переведен 161 (13 %) человек. Внутрибольничная летальность за эти периоды значимо уменьшилась с 69 % до 44 % ($p = 0,002$). При сравнении долгосрочных исходов авторы [159] выявили улучшение однолетней ОВ: 23 % (95 %-й доверительный интервал (ДИ) [13 % – 34 %]) против 39 % (95 %-й ДИ [30 % – 49 %]). Пятилетняя ОВ не изменилась: 19 % (95 %-й ДИ [11 % – 30 %]) против 18 % (95 %-й ДИ [10 % – 28 %]), однако 5-летняя ОВ больных, которые были выписаны из ОРИТ, и больных, которые не были госпитализированы в ОРИТ, оказалась сопоставима (43 % и 55 %, соответственно, $p = 0,05$). В работе С. Луеск и соавт. [154], в которой были проанализированы результаты лечения 330 реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, летальность в ОРИТ и внутрибольничная летальность больных, которым алло-ТГСК была выполнена с 2000 г. по 2006 г., была выше, чем больных, которым алло-ТГСК была выполнена с 2007 г. по 2013 г. (соответственно, 56 % и 74 % против 40 % и 57 %). Кроме того, краткосрочная летальность была ниже на 25 % среди тех больных, которым потребовалось проведение одного или двух методов жизнеобеспечения (внутрибольничная летальность при проведении одного метода жизнеобеспечения уменьшилась с 57 % до 33 %, при проведении двух методов – с 88 % до 64 %), а долгосрочная 5-летняя ОВ выписанных из ОРИТ больных ($n = 162$) стала сравнима с таковой больных, которым госпитализация в ОРИТ не потребовалась ($n = 612$) (48 % против 60 %, $p > 0,05$). Авторы сделали вывод, что проведение интенсивной терапии в полном объеме является целесообразным у большинства реципиентов алло-ТГСК [154]. Примечательно, что в этом исследовании частота госпитализации реципиентов алло-ГСК в ОРИТ была высокой и составила 35 %, что объяснялось нестрогими критериями для перевода в ОРИТ, а следовательно, и большой долей менее тяжелых больных.

Долгосрочные исходы госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК оценили W. Townsend и соавт. [238]. Пятилетняя ОВ у них ($n = 164$) составила 17 %, а 5-летняя ОВ больных, которые были выписаны из ОРИТ ($n = 53$), составила 51 % (при медиане срока наблюдения 43

мес. (8 – 101 мес.)) и не отличалась от долгосрочной ОВ реципиентов алло-ГСК, не госпитализированных в ОРИТ.

Менее обнадеживающие результаты получены в исследовании D. Mokart и соавт. [171]: ОВ реципиентов алло-ГСК, выписанных из ОРИТ ($n = 62$), была значимо меньше, чем ОВ реципиентов алло-ГСК, которые не госпитализировались в ОРИТ ($n = 499$) (отношение рисков (ОР) = 3,61, 95 %-й ДИ [2,18 – 4,59], $p < 0,001$). Медиана ОВ для реципиентов алло-ГСК, выписанных из ОРИТ, составила 9 мес. (95 %-й ДИ [4 – 14] мес.), а для больных, не госпитализированных в ОРИТ, – 75 мес. (95 %-й ДИ [63 – 87] мес.) ($p < 0,0001$).

В ряд исследований [51, 163] включались больные, которые были переведены в ОРИТ только в период кондиционирования и первые 30 дней после алло-ТГСК. По данным одного из них [51], с 2014 по 2020 гг. в ОРИТ было переведено 70 (11 %) из 638 реципиентов алло-ГСК. Несмотря на удовлетворительные краткосрочные результаты лечения (летальность в ОРИТ – 51 %, внутрибольничная летальность – 61 %, 90-дневная летальность – 64 %), долгосрочные исходы по-прежнему оставались удручающими: однолетняя ОВ составила 16 %, через год были живы только 2 из 39 больных, которым проводили ИВЛ, 1 из 19 больных, которым проводили заместительную почечную терапию (ЗПТ), и 2 из 45 больных, которым потребовалась инфузия вазопрессоров; не дожил до срока наблюдения 1 год ни один из больных, перенесших сердечно-легочную реанимацию. Эти результаты отличаются от данных, полученных в исследованиях, в которые включали реципиентов ГСК вне зависимости от срока после ТГСК, в которых однолетняя ОВ достигала 38 % [154]. Авторы [51] предложили повторно оценивать состояние реципиентов ГСК в ОРИТ после проведения интенсивной терапии спустя 3 или 5 дней, и если состояние больных улучшается, рекомендовали продолжать интенсивную терапию, если же состояние больных ухудшается, то рекомендовали ограничиться симптоматической терапией [51].

Таким образом, в последние 20 лет наблюдается улучшение как краткосрочных, так и долгосрочных результатов лечения реципиентов алло-ГСК, переведённых в ОРИТ [146, 154, 159]. Данные о краткосрочных и долгосрочных результатах лечения реципиентов алло-ГСК, у которых развились жизнеугрожающие осложнения в российских трансплантационных центрах, ограничены.

1.2. Возникновение критических синдромов в разные фазы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Осложнения, возникающие у реципиентов алло-ГСК, являются следствием эффектов химиопрепаратов, длительной иммуносупрессии и иммуноопосредованных эффектов

донорских клеток, таких как РТПХ [200]. Иммунологические особенности реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями отличают их от остальных больных в ОРИТ [91]. Критические состояния у реципиентов алло-ГСК и характер их течения определяются этапами алло-ТГСК, к которым относят предтрансплантационное кондиционирование, непосредственно трансфузию донорских ГСК и посттрансплантационный период. В посттрансплантационном периоде выделяют раннюю фазу до приживления (с 0 до +30 дня после алло-ТГСК), раннюю фазу после приживления (+30 – +100 день после алло-ТГСК) и позднюю фазу после приживления (> +100 дня после алло-ТГСК) [234]. Ранняя фаза до приживления характеризуется нарушением преимущественно врожденного иммунитета, ранняя фаза после приживления – клеточного иммунитета, поздняя фаза после приживления – клеточного и гуморального иммунитета [44, 234]. Потребность в лечении в ОРИТ из-за развития критических состояний меняется в зависимости от этапов трансплантации (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота госпитализации в ОРИТ реципиентов алло-ГСК на этапах алло-ТГСК

Этап трансплантации	Источник	Период исследования, гг.	Частота госпитализации в ОРИТ, <i>n</i> (% – доля от выполненных алло-ТГСК)
Кондиционирование	А. Hamadah и соавт. [107]	2000 – 2007	4/288 (1,4 %)
	С. Orvain и соавт. [181]	2002 – 2007	2/349 (0,6 %)
	U. Bayraktar и соавт. [43]	2001 – 2010	13/3039 (0,4 %)
Ранняя фаза до приживления	В. Afessa и соавт. * [28]	1982 – 1990	15/147 (10,2 %)
	С. Orvain и соавт.. [181]	2002 – 2007	21/349 (6,0 %)
	U. Bayraktar и соавт.. [43]	2001 – 2010	130/3039 (4,2 %)
	С. Diaz-Lagares и соавт.. [78]	2010 – 2019	33/323 (10,2 %)
Ранняя фаза после приживления	В. Afessa и соавт.. * [28]	1982 – 1990	7/147 (4,8 %)
	С. Orvain и соавт. [181]	2002 – 2007	31/349 (8,9 %)
	С. Diaz-Lagares и соавт.. [78]	2010 – 2019	17/323 (5,2 %)
Поздняя фаза после приживления	В. Afessa и соавт. * [28]	1982 – 1990	13/147 (8,8 %)
	С. Orvain и соавт.. [181]	2002 – 2007	38/349 (10,9 %)
	С. Diaz-Lagares и соавт.. [78]	2010 – 2019	32/323 (9,9 %)
	М. Nakamura и соавт. [176]	2008 – 2014	11/256 (4,3 %)

Примечания. *исследование включало реципиентов ауто-ГСК и алло-ГСК

1.2.1. Критические синдромы периода кондиционирования и ранней фазы до приживания

Критические синдромы, возникающие у реципиентов алло-ГСК в период кондиционирования и в раннюю фазу иммунной реконституции до приживания, обусловлены токсичностью препаратов [107], повреждением слизистых оболочек, развитием цитопении, инфекционными осложнениями [91]. При проведении кондиционирования критические состояния возникают редко: в этот период в ОРИТ госпитализировали 0,4–1,4 % всех реципиентов алло-ГСК, что составило 3–6,7 % от всех реципиентов алло-ГСК, наблюдавшихся в ОРИТ [43, 107]. В фазу до приживания потребность в переводе в ОРИТ увеличивается, и туда перевели 4–10 % от всех реципиентов алло-ГСК, что составило 34–40 % от всех реципиентов алло-ГСК, наблюдавшихся в ОРИТ [43, 78]. В ретроспективном исследовании [91], в которое были включены больные, госпитализированные в ОРИТ в период кондиционирования и в первые 30 дней после алло-ТГСК ($n = 70/638$; 11 %), медиана перевода в ОРИТ была +6,5 сутки (разброс от -12 дня до +29 дня).

Инфекционные осложнения являются самыми частыми причинами возникновения критических состояний у реципиентов алло-ГСК в этих периодах [40]. На раннюю фазу до приживания приходится до 75 % бактериальных инфекций [17], источниками которой служат эндогенная флора кишечника, установленный центральный венозный катетер (ЦВК), пневмонии [40]. Медиана развития бактериальной инфекции составила +10 сутки [40]. Вероятность возникновения инфекции кровотока была 31 % [1], частота катетерассоциированной инфекции кровотока (КАИК) у реципиентов алло-ГСК достигала 67 % [161], а среди госпитализированных в ОРИТ – 50 % [40]. Пневмонии при поступлении в ОРИТ регистрировались у 67% больных, инфекции мочевыводящих путей – у 11% [40]. Сепсис явился самой частой причиной развития органических дисфункций, его частота в первые 30 дней после алло-ТГСК составила 43 % [17], на момент госпитализации – в ОРИТ 36–49 % [51, 163].

Другими жизнеугрожающими состояниями являются ОДН (19–77 %) [51, 78, 163], волевическая перегрузка и дегидратация, водно-электролитные нарушения, нарушения ритма и проводимости сердца (7 %) [51], неврологические нарушения (19–26 %) [51, 163], системные реакции (7 %) [107], обусловленные токсичностью химиотерапии и/или иммуносупрессии [200]. Среди реципиентов алло-ГСК, переведенных в ОРИТ в срок до +30 дня, частота развития шока составила 33 % [78]. Имеются наблюдения проведения успешной алло-ТГСК у больных, находящихся в септическом шоке (СШ) [4, 147], и у больных с ОДН, которым проводилась ИВЛ [49, 107].

1.2.1.1. Критические синдромы, обусловленные трансфузией донорских гемопоэтических стволовых клеток

В проспективном исследовании [114] тяжелые реакции при трансфузии ГСК развились в 117 (10,4 %) из 1125 случаев, включая жизнеугрожающие осложнения в 3 (0,3 %) случаях при трансфузии криоконсервированных лейкоконцентратов (анафилаксия, гипотензии, ОДН, острое повреждение почек (ОПП), гипертензия, волемическая перегрузка, аритмии). Особая роль в возникновении осложнений, обусловленных трансфузиями криоконсервированных ГСК, отводилась токсичности диметилсульфоксида [156].

При АВ0-несовместимости донора и реципиента возможны острые гемолитические реакции. По данным российского исследования [13], частота острого гемолиза составила 2,7 % ($n = 3/113$) после трансфузии АВ0-несовместимых ГСК. Все случаи гемолиза пришлись на трансфузию костного мозга (КМ), не было случаев гемолиза при трансфузии ГСКК [13]. В другом исследовании [209] риск гемолиза также был выше при трансфузиях ГСК, полученных из КМ, в сравнении с ГСКК, что объяснялось большим содержанием эритроцитов в костномозговой взвеси. При большой АВ0-несовместимости причиной гемолиза может являться переливание лейкоконцентрата, содержащего примесь эритроцитов донора, несовместимых с изогемагглютинидами плазмы реципиента; при малой АВ0-несовместимости – переливание лейкоконцентрата, содержащего примесь плазмы с изогемагглютинидами донора, несовместимых с эритроцитами реципиента [209]. Отсроченные гемолитические реакции, протекающие с массивным гемолизом, описанные при малой АВ0-несовместимости [143, 184], могут быть обусловлены феноменом «пассажирских» В-лимфоцитов, продуцирующих антитела к эритроцитам реципиента [145, 236]. Сообщалось о летальном исходе вследствие гемолиза, приведшего к полиорганной недостаточности в раннем посттрансплантационном периоде [184]. В другом исследовании [203], включившем 158 реципиентов алло-ГСК с АВ0-несовместимостью, не было острых и отсроченных эпизодов гемолиза в течение первых 21 дней после алло-ТГСК.

Редким и жизнеугрожающим осложнением трансфузии алло-ГСК, полученных из КМ, может быть острое посттрансфузионное повреждение легких [245].

1.2.1.2. Синдром «приживания трансплантата»

Синдром «приживания трансплантата» относится к неинфекционным осложнениям ТГСК, возникает в раннем посттрансплантационном периоде (4–7 дней перед или после восстановления гранулоцитов) и способен осложниться ОДН [83]. В его основе лежит

восстановление миелопоэза, которое опережает восстановление регуляторных Т-клеток, что приводит к неконтролируемой активации нейтрофилов и высвобождению провоспалительных цитокинов [91]. Проявляется лихорадкой, макулопапулезной сыпью на коже, капиллярной утечкой, задержкой жидкости, некардиогенным отёком легких и органной дисфункцией [227]. Он имеет схожие симптомы с инфекцией, ОРТПХ, лекарственной токсичностью. Отсутствие патогномичных критериев диагноза [231] приводит к большому разбросу частоты выявления этого синдрома (10–48 %) [103, 212] (Таблица 3).

Таблица 3 – Диагностические критерии синдрома «приживания трансплантата» (адаптировано из [231])

	Критерии Spitzer [226]	Критерии Maiolino [157]
Обоснование	3 больших критерия или 2 больших критерия + 1 малый критерий	Большой критерий + 1 малый критерий
Большие критерии	Температура $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ без идентифицированного источника инфекции Эритродерматозная сыпь $> 25\%$ площади поверхности тела (не связанная с лекарственными препаратами) Некардиогенный отек легких	Лихорадка неинфекционного генеза
Малые критерии	Печеночная дисфункция: концентрация билирубина ≥ 34 мкмоль/л или концентрация трансаминаз ≥ 2 норм Почечное повреждение: концентрация креатинина ≥ 2 норм Прибавка масса тела $\geq 2,5\%$ в сравнении с исходной Транзиторная энцефалопатия, необъяснимая другими причинами	Кожная сыпь Инфильтративные изменения в легких Диарея
Время развития	Появление симптомов в пределах 4 дней от приживания*	Появление симптомов в пределах 1 дня от приживания

Примечания. *количество нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение двух последующих дней

В пользу синдрома «приживания трансплантата» может свидетельствовать отсутствие доказанной инфекции, гистологических признаков ОРТПХ, регресс клинических проявлений без лечения или после кратковременного лечения глюкокортикостероидами [227]. По данным исследования [83], частота встречаемости тяжелого синдрома «приживания трансплантата»

составила всего 2,3 % (20/878) среди реципиентов алло-ГСК младше 18 лет, во всех случаях потребовалось проведение ИВЛ. Описан случай синдрома приживления, который развился у мужчины 20 лет на +11 день алло-ТГСК, сопровождался резким приростом количества нейтрофилов и проявлялся лихорадкой, сыпью, ОПП, ОДН, двусторонними легочными инфильтратами, гипотензией, что потребовало проведения ИВЛ [231]. Микробиологические исследования не выявили признаков инфекции. Состояние больного драматически улучшилось после назначения короткого курса терапии метилпреднизолоном [231].

1.2.1.3. Синдром высвобождения цитокинов после трансфузии донорских гемопоэтических стволовых клеток

В соответствии с консенсусом Американского общества трансплантации и клеточной терапии (ASTCT – the American Society for Transplantation and Cellular Therapy) 2018 года [144], синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) представляет собой супрафизиологический ответ организма на иммунную терапию, которая выражается в активации или вовлечении в процесс эффекторных клеток и сопровождается рядом симптомов: от лихорадки до гипотензии, гипоксемии и органной дисфункции (Таблица 4). В аспекте алло-ТГСК развитие СВЦ описано преимущественно после трансфузии гаплоидентичных ГСКК (гапло-ГСКК) [242]. В сравнении с КМ готовый трансплантат на основе стимулированных ГСКК содержит большее количество зрелых донорских CD3⁺ Т-клеток [199]. Возникновение большого количества быстро пролиферирующих аллореактивных Т-клеток после трансплантации может привести к чрезмерному высвобождению провоспалительных цитокинов, возникновению лихорадки, повышению сосудистой проницаемости, гипотензии, ОПП, ОДН [26, 115]. СВЦ после алло-ТГСК является диагнозом исключения [160]. СВЦ проявлялся лихорадкой у 87 % больных [26] после трансфузии гапло-ГСКК перед введением высоких доз циклофосфида в посттрансплантационном периоде (ПТ-ЦФ), который используют для профилактики РТПХ между +3 и +5 днями [229]. ПТ-ЦФ изолированно подавляет избыточно активированные аллореактивные Т-клетки [229] и нивелирует проявления СВЦ [115]. Сообщалось о 12–17 % вероятности развития тяжелых форм СВЦ [26, 27, 115]. Среди 25 реципиентов гапло-ГСКК с тяжелыми формами СВЦ у 13 развилась энцефалопатия, у 12 потребовалось проведение гемодиализа, у 11 – ИВЛ, 6 – умерли [115]. Большинство больных с тяжелыми формами СВЦ и значимым повышением концентрации интерлейкина-6 ответили на терапию тоцилизумабом, при этом больные с доказанной инфекцией были исключены из исследований [26, 115].

Таблица 4 – ASTCT критерии и степени тяжести СВЦ (адаптировано из [144])

Симптомы СВЦ	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Лихорадка	Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Гипотензия	Нет	Не требует применения вазопрессорных препаратов	Требует применения вазопрессорных препаратов с или без вазопрессина	Требует применения нескольких вазопрессорных препаратов (помимо вазопрессина)
Гипоксемия	Нет	Требует применения кислорода через носовые канюли с низким потоком	Требует применения кислорода через носовые канюли с большим потоком, через лицевую маску, через невозвратную маску, через маску Вентури	Требует применения положительного давления в дыхательных путях (CPAP, BiPAP, интубации и ИВЛ)

Примечания. СВЦ – синдром высвобождения цитокинов, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, CPAP (Constant Positive Airway Pressure) – режим ИВЛ постоянным положительным давлением, BiPAP (Bi-Level Positive Airway Pressure) – режим ИВЛ с двухуровневым положительным давлением,

1.2.2. Критические синдромы ранней фазы после приживления

В посттрансплантационном периоде после приживления на развитие критических состояний наряду с инфекцией большое влияние оказывают осложнения, обусловленные аллоиммунной реакцией и повреждением эндотелия [200]. К ним относят ОРТПХ и синдромы эндотелиального повреждения (ВОБ, ТМА, идиопатический пневмонический синдром, диффузное альвеолярное кровотечение, синдром капиллярной утечки [97]), которые влияют на летальность, связанную с трансплантацией [188]. РТПХ – одна из главных причин заболеваемости и летальности реципиентов алло-ГСК. Развитие жизнеугрожающих осложнений вследствие РТПХ может быть опосредовано прямым повреждением тканей,

оппортунистическими инфекциями, иммуносупрессией, токсичностью препаратов, применяемых для контроля РТПХ, и любым осложнением, которое может возникнуть у ослабленного больного [192]. Характерными критическими состояниями, возникающими вследствие оРТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта, являются дегидратация, гиповолемия, электролитные нарушения [118], гастропарез и динамическая кишечная непроходимость [5], желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) [62], геморрагический шок, сепсис и СШ вследствие транслокации микрофлоры [8], возможны внутрибрюшная гипертензия, псевдообструкция кишки, перфорация кишки, перитонит [24], при тяжелых формах оРТПХ с поражением кожи – обширный эпидермиолиз [246], при РТПХ с поражением печени – печеночная недостаточность. В исследованиях [181, 192] среди госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК частота оРТПХ любой степени тяжести достигала 41–68 %, оРТПХ III и IV степени (в соответствии с критериями D. Przeriorcka и соавт. [196]) – 33 %, причем у 13–16 % была неконтролируемая/рефрактерная оРТПХ.

У больных может персистировать цитопения, развиваться гипофункция и несостоятельность трансплантата [61, 183]. Риск тяжелой инфекции в этот период остается высоким, хотя структура возбудителей меняется [251]: увеличивается частота грамотрицательных инфекций, в том числе вызванных резистентными возбудителями [1], грибковых и вирусных инфекций [251]. Вероятность возникновения инфекции кровотока после приживления трансплантата составила 12 % [1], частота КАИК – 21 % [161], КАИК среди госпитализированных в ОРИТ – 75 % [40]. Частота пневмонии на момент поступления в ОРИТ достигала 100 % [40].

Частота госпитализации в ОРИТ с +30 по +100 день составила 5,2–8,9 % от всех реципиентов алло-ГСК или 20,7–33,7 % от всех реципиентов алло-ГСК, наблюдавшихся в ОРИТ [78, 181]. По данным ретроспективного исследования [43], из 377 госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК в первые 100 дней после алло-ТГСК, 234 (62 %) поступили в ОРИТ в период с +30 дня по +100 день. Самыми частыми причинами перевода в ОРИТ были ОДН (61 %), СШ (12 %), нарушения сознания (9 %), аритмии (5 %), кровотечения (7%), включая ЖКК (3 %).

1.2.2.1. Веноокклюзионная болезнь печени

ВОБ печени или синдром синусоидальной обструкции (ССО) – это осложнение ТГСК, возникающее после высокодозного кондиционирования с использованием алкилирующих агентов (бусульфан, циклофосфамид, мелфалан, тиотепа), в основе которого лежит повреждение эндотелия сосудов печени и тромботическая обструкция синусоидов, приводящие

к некрозу гепатоцитов [70]. Миелоблативное кондиционирование (MAC – Myeloablative conditioning) является главным фактором риска возникновения ВОБ, однако возможно ее развитие и после немиелоаблативных режимов [65]. Тяжелая ВОБ сопровождается полиорганной недостаточностью и высокой летальностью (более 84 %) [65]. Диагноз устанавливают на основании клинических критериев EBMT [165], включающих асцит, прибавку массы тела, болезненную гепатомегалию, гипербилирубинемия, которые обусловлены портальной гипертензией вследствие обструкции синусоидов (Таблица 5). Терапевтические опции ограничены применением дефибротида [66]. Частота встречаемости ВОБ/ССО среди госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК составила 5 % [146]. По данным многоцентрового исследования [146], посвященному оценке результатов лечения больных ВОБ/ССО в ОРИТ с применением дефибротида, был включен 71 больной с ВОБ/ССО (75 % – после алло-ТГСК, 11 % – после ауто-ТГСК, 14 % – после химиотерапии, включавшей инотузумаб озогамидин и гемтузумаб озогамидин). Частота ВОБ/ССО крайне тяжелого течения составила 69 %, ОДН – 68 %, ОПП – 24 %, печеночной недостаточности – 11 %, печеночной комы – 8 %, ИВЛ проводили у 58 % больных, вазопрессорную терапию – у 52 %, ЗПТ – у 49 %. Внутрибольничная летальность составила 54 %, внутрибольничная летальность при проведении ИВЛ и ЗПТ – 93 %. Описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности при ВОБ/ССО [92]. В исследовании [74] 4 из 71 больного была выполнена ортотопическая трансплантация печени, двое из них были живы через 32 и 48 мес. наблюдения.

Таблица 5 – EBMT критерии ВОБ/ССО [165]

Классическая ВОБ/ССО	Поздняя ВОБ/ССО
Развитие в течение первых 21 дней после ТГСК	> 21 дней после ТГСК
Билирубин ≥ 2 мг/дл (34 мкмоль/л) и присутствие двух критериев из: <ul style="list-style-type: none"> • Болезненная гепатомегалия • Прибавка массы тела ≥ 5 % • Асцит 	Классическая ВОБ/ССО после 21 дня
	ИЛИ
	ВОБ/ССО, доказанная гистологически
	ИЛИ
	Ультразвуковые и/или гемодинамические признаки ВОБ/ССО и два или более критериев из: <ul style="list-style-type: none"> • Билирубин ≥ 2 мг/дл (34 мкмоль/л) • Болезненная гепатомегалия • Прибавка массы тела ≥ 5 % • Асцит

Примечания. ВОБ – веноокклюзионная болезнь, ССО – синдром синусоидальной обструкции, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation (Европейского общества трансплантации костного мозга)

1.2.2.2. Трансплант-ассоциированная тромботическая микроангиопатия

ТА-ТМА – осложнение алло-ТГСК, сопровождающееся высокой летальностью вследствие развития полиорганной недостаточности [257]. ТА-ТМА относится к вторичным ТМА (Рисунок 1) [215], и возникает тогда, когда повреждение эндотелия и микротромбообразование вследствие активации эндотелия, дизрегуляции системы комплемента и коагуляционного каскада приводят к микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении потребления, повреждению органов-мишеней и развитию органной дисфункции.

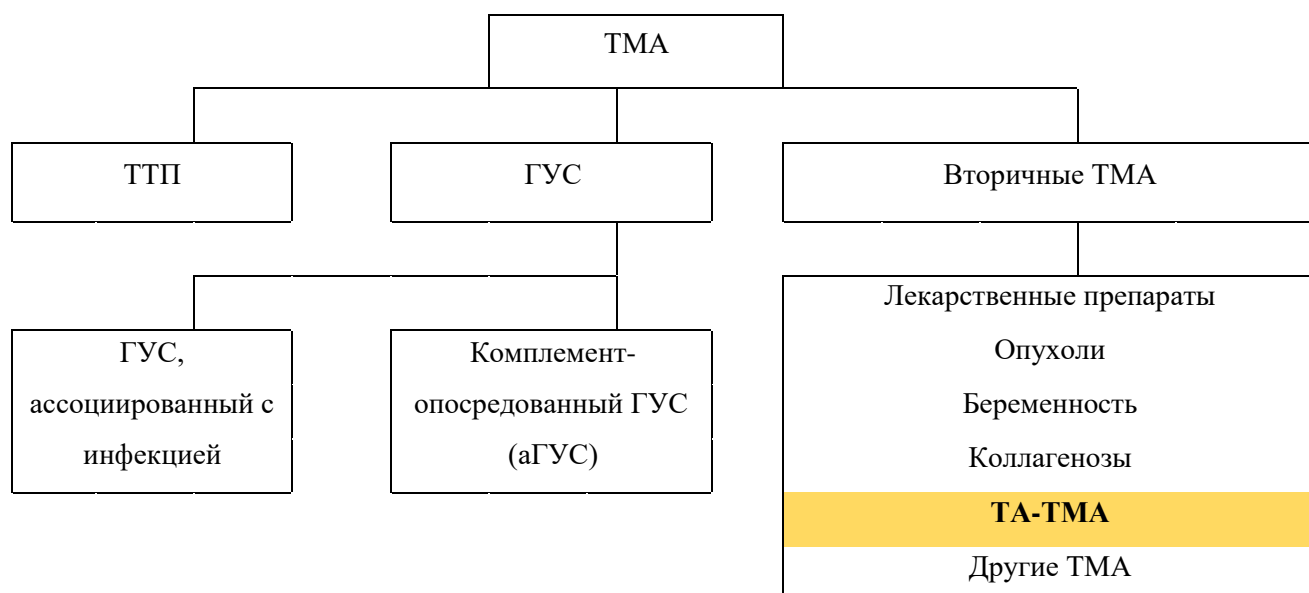


Рисунок 1 – Классификация ТМА согласно консенсусу по стандартизации терминологии ТТП и вторичных ТМА 2017 г. [216] (адаптировано из [57])

Примечания. ТМА – тромботическая микроангиопатия, ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ГУС – гемолитико-уремический синдром, аГУС – атипичный ГУС, ТА-ТМА – трансплант-ассоциированная ТМА

Провоцирующими факторами являются, во-первых, предшествующее повреждение эндотелия и предрасположенность к активации комплемента, во-вторых, токсическое влияние кондиционирования на эндотелий, и наконец, последующее повреждение, связанное с лекарственными препаратами, аллореактивными иммунными реакциями, инфекцией, составляющими концепцию «трех ударов». Эффект накопления «ударов» запускает активацию системы комплемента и микротромбообразование [32] (Рисунок 2). Среди факторов риска развития ТА-ТМА выделяют развитие РТПХ, особенно тяжелой степени [46, 63, 85, 94, 151, 213, 218, 243, 258], инфекции [63, 94, 151, 213] (инвазивная грибковая инфекция [139], инфекции, вызванные цитомегаловирусом [120, 218], герпес-вирусом 6 типа, парвовирусом В19, ВК вирусом, аденовирусом [57]), применение ингибиторов кальциневрина и mTOR (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих) для профилактики РТПХ [85, 139, 218], использование особых режимов кондиционирования, включающих тиотепу, флударабин, бусульфан и тотальное облучение тела [85, 139, 151, 218, 243], HLA (Human Leukocyte Antigens – человеческий лейкоцитарный антиген) несовместимость [63, 151, 158, 218], наличие более одной предшествующей ТГСК [85, 151, 213] и другое.



Рисунок 2 – Патогенез ТА-ТМА (адаптировано из [32])

Примечания. ЦВК – центральный венозный катетер, mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина млекопитающих, HLA (Human leukocyte antigen) – человеческий лейкоцитарный антиген, РТПХ – реакция «трансплантат» против хозяина, АПК – антигенпрезентирующие клетки

Клинические проявления ТА-ТМА варьируют от легких обратимых форм до полиорганной недостаточности, приводящей к смерти. Помимо гематологических нарушений, к которым относят неиммунную микроангиопатическую гемолитическую анемию и тромбоцитопению потребления, для ТА-ТМА характерно вовлечение почек, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, сердца, легких, повреждение которых опосредованное микротромбообразованием и ишемией [216]. Системные тромбозы при ТА-ТМА встречаются крайне редко [104]. Артериальная гипертензия и протеинурия являются важными ранними показателями поражения почек при ТА-ТМА. S. Jodele и соавт. продемонстрировали, что у детей с ТА-ТМА артериальная гипертензия и протеинурия наряду с увеличением концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) возникали за 10-14 дней до установления диагноза ТА-ТМА [121]. Более того, протеинурия служила важным маркером тяжести заболевания и прогностически неблагоприятным фактором [121]. Увеличение концентрации сывороточного креатинина относят к поздним проявлениям ТА-ТМА [63, 121], а уменьшение клиренса креатинина на 50 % в сравнении с исходным значением – к факторам неблагоприятного прогноза [63]. У больных ТА-ТМА чаще возникала потребность в проведении ЗПТ в сравнении с больными без ТА-ТМА [85].

Кишечные проявления ТА-ТМА включают боли в животе, диарею, тошноту, асцит, илеус, кишечное кровотечение, которые аналогичны симптомам РТПХ с поражением кишечника, инфекционным и лекарственным колитам [82]. Было показано, что у 92 % взрослых больных, которым выполнялась колоноскопия в связи с тяжелой диареей при РТПХ с поражением кишечника, выявлялись гистологические признаки кишечной ТА-ТМА [116], а при аутопсии у больных с кишечной формой ТА-ТМА в 80 % случаев прижизненно была установлена РТПХ с поражением кишечника [254]. Отсутствие гистологических критериев дифференциальной диагностики кишечной формы ТА-ТМА и РТПХ с поражением кишечника затрудняет диагностику, тем не менее, обнаружение микротромбов, шистоцитов и кровоизлияний в слизистую оболочку подозрительно в отношении ТА-ТМА [82].

В отличие от тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) для ТА-ТМА неврологические проявления менее характерны [63]. Описаны такие нарушения как головные боли, судороги, спутанность сознания, галлюцинации [57, 122], а также поражение сетчатки [58].

Одним из проявлений вовлечения легких при ТА-ТМА является поражение легочных сосудов с формированием легочной гипертензии [71], развитие которой может быть заподозрено при необъяснимой другими причинами гипоксемии, одышки. У 13 % детей при эхокардиографическом скрининге на +7 сутки алло-ТГСК определялось повышение давления в

правом желудочке сердца, что ассоциировалось с развитием ТА-ТМА [72]. К другим симптомам относят полисерозит [57].

Таким образом, клинические проявления ТА-ТМА часто мимикрируют под другие осложнения алло-ТГСК (РТПХ, инфекция, лекарственная токсичность, другие синдромы эндотелиального повреждения), что приводит к трудностям и отсрочке диагностики [257]. Инцидентность и летальность при ТА-ТМА широко варьирует по причине использования большого разнообразия предложенных диагностических критериев, несвоевременной диагностики и существующих различий в лечении (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота и сроки развития ТА-ТМА

Источник	Страна	Период исследования, гг.	<i>n</i>	Медиана возраста, лет	Частота ТА-ТМА, %	Время развития, день
В. Cho и соавт. [63]	Южная Корея	2002 – 2006	672	34	12,6 ¹ 6,1 ² 2,5 ³	+47
N. Epperla и соавт. [85]	США	2008 – 2016	23665	49	2,8	+90
E. Gavriilaki и соавт. [94]	Греция	1990 – 2017	785	38	15,3	+ 86
A. Li и соавт. [151]	США	2006 – 2015	2145	51	9,0 ¹ 3,3 ⁴	+59
M. Martinez и соавт. [158]	Швейцария	1995 – 2002	221	35	30,8	+ 7
M. Postalcioglu и соавт.[194]	США	2005 – 2015	1990	53	13	+45
M. Zeisbrich и соавт. [149]	Германия	2001 – 2014	771	53	5,3	+54
C. Uderzo и соавт. [243]	Италия	2000 – 2005	539	31	11,9	+47
S. Jodele и соавт. [121]	США	2010 – 2011	100	6,1	39	+32
M. Schoettler и соавт. [213]	США	2014 – 2018	307	8,5	20,2 ¹ 35,8 ⁵ 2,6 ⁴	+29
И.С. Моисеев [16]	Россия	2010 – 2012	91	38	1,1 ^{2,3}	–
V. Benschoten и соавт.* [46]	США	2004 – 2020	36163	42	13 ¹ 10 ² 7 ³ 3 ⁴ 17 ⁵ 12 ^{**}	+47

Примечания. ТА-ТМА – трансплант-ассоциированная тромботическая микроангиопатия. 1 – критерии В. Cho и соавт., 2 – критерии ВМТ-СТН, 3 – критерии IWG, 4 – клинические критерии, 5 – критерии S. Jodele и соавт. * – мета-анализ, ** – общая инцидентность по данным мета-анализа.

Первые консенсусные диагностические критерии ТА-ТМА были предложены в 2005 году Комитетом по изучению токсичности при Объединении сети центров, занимающихся клиническими исследованиями в области трансплантации костного мозга (ВМТ-СТН; Blood and

Marrow Transplant Clinical Trials Network) Центра международных исследований трансплантации костного мозга (CIBMTR) (Таблица 7) [110]. Они были разработаны специально для использования в клинических исследованиях, в которых регистрировали частоту трансплантационных осложнений. В критерии ВМТ-СТН вошли обнаружение как минимум двух шистоцитов в поле зрения периферического мазка крови, увеличение концентрации ЛДГ, подтверждение неиммунного гемолиза и исключение коагулологических нарушений, а также обязательным было наличие органной дисфункции – почечной или неврологической. Тромбоцитопения в предложенные критерии не вошла.

Следующие консенсусные критерии ТА-ТМА были разработаны Международной рабочей группой (International Working Group, IWG) в 2007 г. при участии Европейского общества трансплантации костного мозга и Европейской сети лейкозов (The European LeukemiaNet) [179]. Эти критерии были более строгими в отношении шистоцитоза: для установки диагноза ТА-ТМА требовалось обнаружение не менее 4 % шистоцитов от общего числа эритроцитов или не менее 8 шистоцитов в поле зрения периферического мазка крови, – но не включали органную дисфункцию. Другими маркерами были появление тромбоцитопении *de novo* ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) или уменьшение на 50 % в сравнении с исходным значением, уменьшение концентрации гемоглобина или увеличение потребности в трансфузиях эритроцитосодержащих компонентов крови, увеличение концентрации ЛДГ сыворотки и уменьшении концентрации гаптоглобина сыворотки. В 2010 г.

Таблица 7 – Диагностические критерии ТА-ТМА (адаптировано из [257])

Клинические или лабораторные параметры	Название	ВМТ-СТН	IWG-ТМА	«Общая-ТМА»	«Город надежды» ⁶	Объединенная рабочая группа	S. Jodele
	Автор, источник	V. Но и соавт. [110]	T. Ruutu и соавт. [205]	B. Cho и соавт. [63]	S. Shayani и соавт. [218]	Uderzo и соавт. [244]	S. Jodele и соавт. [121, 126] ⁷
	Год	2005	2007	2010	2012	2014	2014, 2018
Шистоциты		≥ 2 в поле зрения	> 4 % или (8 в поле зрения)	≥ 2 в поле зрения	Да	> 1-2 в поле зрения	Да
Отрицательная прямая проба Кумбса		Да	–	Да	–	Да	–
Сопутствующая почечная и/или неврологическая дисфункция, необъяснимые другими причинами ¹		Да	–	–	Креатинин _{сыворотки} > 1,5 x исходное значение	Протеинурия и гипертензия	Протеинурия и гипертензия
Уменьшение концентрации сывороточного гаптоглобина		–	Да	Да	–	Да	–
Тромбоцитопения <i>de novo</i> ²		–	Да	Да	Да	Да	Да
Анемия <i>de novo</i> ³		–	Да	Да	–	Да	Да
*Увеличение концентрации сывороточной ЛДГ		Да	Да	Да	Да	Да	Да
*Артериальная гипертензия ⁴		–	–	–	–	Да	Да
*•Протеинурия ⁵		–	–	–	–	Да	Да

Продолжение таблицы 7

Клинические или лабораторные параметры	Название	BMT-CTN	IWG-TMA	«Общая-TMA»	«Город надежды» ⁶	Объединенная рабочая группа	S. Jodele
	Автор, источник	V. Ho и соавт. [110]	T. Ruutu и соавт. [205]	B. Cho и соавт. [63]	S. Shayani и соавт. [218]	Uderzo и соавт. [244]	S. Jodele и соавт. [121, 126] ⁷
	Год	2005	2007	2010	2012	2014	2014, 2018
●Увеличение концентрации плазменного sC5b-9 (активация терминального компонента системы комплемента)		–	–	–	–	Да	Да

Примечания. ТА-TMA – трансплант-ассоциированная тромботическая микроангиопатия, BMT-CTN (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network) – Объединение сети центров, занимающихся клиническими исследованиями в области трансплантации костного мозга, IWG (International Working Group) – Международная рабочая группа, *ранние маркеры TMA (подозрение на ТА-TMA [121]), ●маркеры TMA высокого риска [121], ¹увеличение концентрации сывороточного креатинина вдвое относительно исходного значения (до кондиционирования) или уменьшение клиренса креатинина на 50% в сравнении с исходным значением, ²количество тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$ или их уменьшение на 50 % в сравнении с предыдущим значением, ³уменьшение концентрации гемоглобина или увеличение потребности в трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов крови, ⁴артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.; резистентность к двум и более антигипертензивным препаратам, ⁵концентрация общего белка ≥ 3 мг/дл в произвольном анализе мочи, ⁶вероятная ТА-TMA: необходимо 3 из 4 критериев в сочетании с клиническим диагнозом, установленным лечащим врачом; точная ТА-TMA: необходимы все 4 критерия, ⁷диагноз ТА-TMA устанавливается при гистологическом подтверждении микроангиопатии или при наличии ≥ 4 диагностических маркера в один момент времени

В. Cho и соавт. валидировали предыдущие консенсусные критерии. Авторы показали, что критерии IWG (необходимо 4 % шистоцитов) выявляли ТА-ТМА в два раза реже, чем критерии ВМТ-СТН. В свою очередь критерии ВМТ-СТН (необходимо наличия органной дисфункции) не выявляли 10 % ТА-ТМА, диагностированной на основе критериев IWG. Поэтому в общие критерии ТА-ТМА, известные как «Overall-ТМА» («Общая ТМА»), вошли обнаружение двух и более шистоцитов в поле зрения периферического мазка крови, уменьшение концентрации тромбоцитов, гемоглобина и гаптоглобина, увеличение ЛДГ, а также подтверждение неимунного гемолиза методом прямого антиглобулинового теста. В том случае, если выявленные изменения сопровождались развитием органной дисфункции, использовали термин точной или достоверной ТА-ТМА, в противном случае – вероятной ТА-ТМА. Критерии «Общей ТМА» стали наиболее часто используемыми при проведении клинических исследований [168].

В 2014 г. группа американских ученых под руководством S. Jodele, основываясь на результатах собственных исследований, в которых было показано, что многие больные еще за 2 недели до момента установки диагноза ТА-ТМА имели ряд признаков, характерных для ТМА, а появление шистоцитов оказалось относительно поздним событием, предложили новые критерии ТА-ТМА, которые позволяли бы выявлять ТА-ТМА на ранних стадиях, в отличие от старых критериев, и разработали алгоритм скрининга, диагностики, прогноза и лечения ТА-ТМА [121] (Рисунок 3). В 2018 году эти критерии были модифицированы: согласно им, ТА-ТМА может быть установлена либо гистологически, либо при наличии *любоx* 4 критериев из предложенных (см. Таблицу 7), даже без шистоцитоза [126]. Помимо вышперечисленных наиболее распространенных критериев ТА-ТМА, основанных в большей степени на лабораторных показателях, в литературе встречается такое понятие, как ТА-ТМА, установленная клинически по мнению лечащего врача, или на основании клинических критериев [85].



Рисунок 3 – Алгоритм скрининга, диагностики, прогноза и лечения ТА-ТМА, предложенный S. Jodele и соавт. (адаптировано из [121])

Примечания. АД – артериальное давление, ОАК – общий анализ крови, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ОАМ – общий анализ мочи

1.2.2.2.1. Роль активации системы комплемента при трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии

Система комплемента (Рисунок 4) была изучена как важнейший патогенетический фактор и потенциальная мишень для блокады при лечении ТА-ТМА [257]. К доказательствам активации системы комплемента при ТА-ТМА относят увеличение концентраций компонентов системы комплемента у больных ТА-ТМА и эффективность лечения путем блокады отдельных ее компонентов (Таблица 8). Было показано, что у больных ТА-ТМА значительно

увеличивалась концентрация sC5b-9 (МАК – мембраноатакующий комплекс) [96, 112, 121, 123, 127, 197], и у них она была выше, чем у больных без ТА-ТМА [95, 202]. В частности, концентрация sC5b-9 > 300 нг/мл способствовала диагностике ТМА [152]. У некоторых больных ТА-ТМА в сосудах и органах были найдены депозиты C5b-9 и C4d [124, 142], у других была повышена концентрация MASP-2 (mannan-binding lectin-associated serine protease 2, сериновая протеаза, ассоциированная с маннозосвязывающим лектином 2) [84]. Однако большинство из этих данных были получены в исследованиях с участием детей, причем в детской популяции увеличение sC5b-9 наблюдалось у 70 % больных ТМА [121]. Важную роль в развитии ТА-ТМА играет нарушение регуляции системы комплемента. Вариации генов системы комплемента были обнаружены у 65 % детей, больных ТА-ТМА, и только у 9 % больных без ТА-ТМА. К тому же были выявлены этнические различия: ТА-ТМА и вариации генов реже встречались среди детей негроидной расы [124]. Однако и у взрослых больных ТА-ТМА в генах компонента C3, белков регуляторов компонентов системы комплемента (фактор комплемента (CF – complement factor) В, CFH, CFI, CD46, CFHR3, CD55) выявлялись более редкие варианты кодирующих регионов, чем у больных без ТА-ТМА. Такие нарушения выявлялись у 60 % больных, которые не отвечали на стандартную терапию ТА-ТМА (отмена ингибиторов кальциневрина, симптоматическая терапия) [96]. Еще одним возможным механизмом развития ТА-ТМА является образование специфических антител (специфичных для донора или реципиента, например, антител к CFH) [124]. У больных тяжелой формой апластической анемии, протекавшей с клоном пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), в патогенезе которой определяющее значение имеет нарушение регуляции системы комплемента, не отмечалось увеличения частоты развития ТА-ТМА в сравнении с больными без ПНГ-клона ($p = 0,88$) [85].

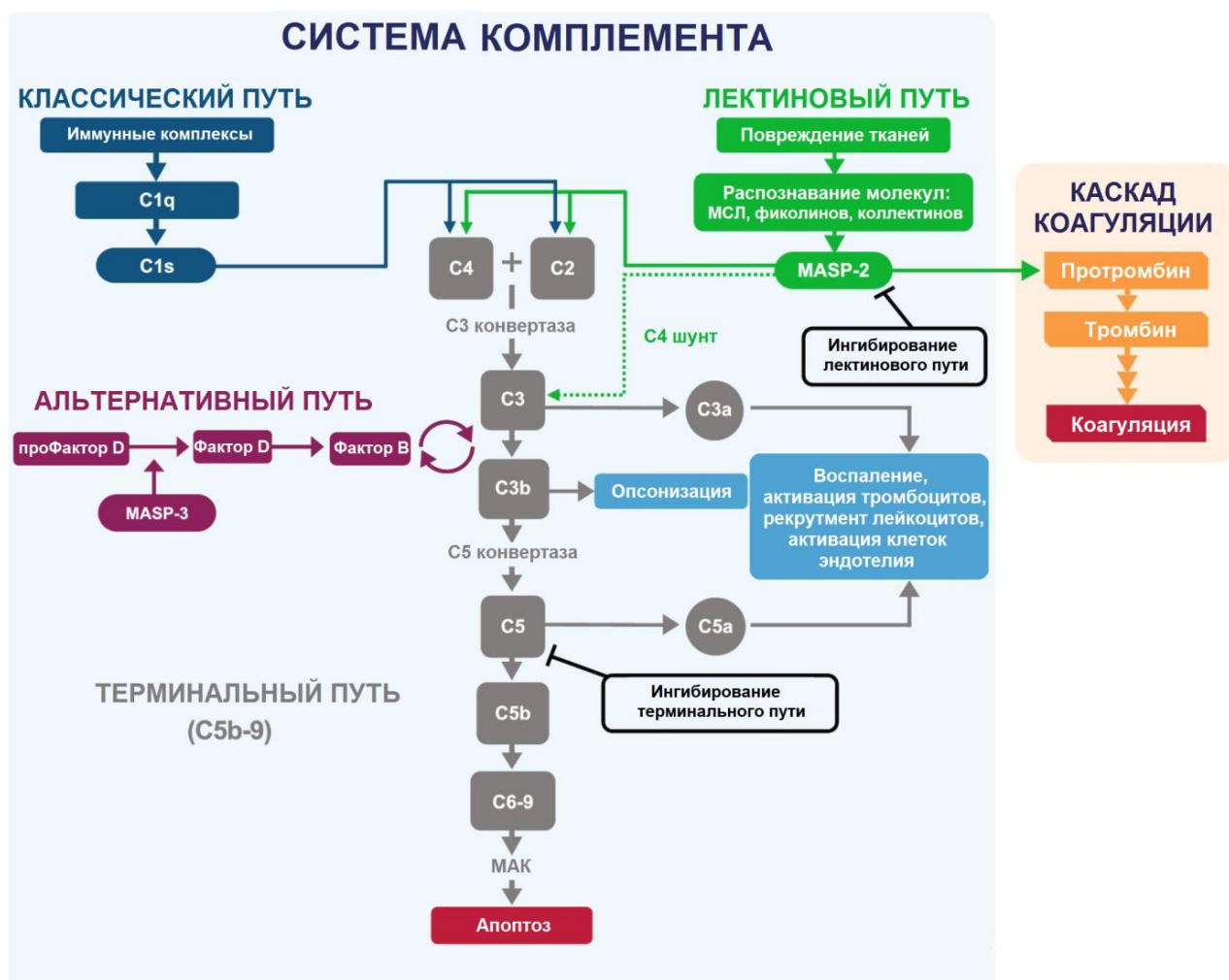


Рисунок 4 – Пути активации системы комплемента (адаптировано из [97])

Примечания. МСЛ – маннозсвязывающий лектин, MASP – mannan-binding lectin-associated serine proteases (сериновые протеазы, ассоциированные с маннозсвязывающим лектином), МАК – мембраноатакующий комплекс

Другим доказательством активации системы комплемента при ТА-ТМА является эффективность ее блокады у некоторых больных (Таблица 8). Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое, связывая компонент комплемента C5, предотвращает его расщепление на C5a и C5b с последующим образованием МАК (см. Рисунок 4). Основные исследования эффективности экулизумаба при ТА-ТМА были проведены среди детей. В детской популяции частота ответа на экулизумаб достигала 64 %, 1-летняя ОВ 66 % при ТА-ТМА высокого риска [127]. Данные об эффективности экулизумаба у взрослых больных ограничены [88, 89, 217].

Таблица 8 – Ингибиторы системы комплемента, исследуемые для лечения ТА-ТМА

Препарат	Механизм действия	Класс лекарственного средства
Экулизумаб	C5 ингибитор	Моноклональное антитело
Равализумаб	C5 ингибитор	Моноклональное антитело
Номакопан	Ингибитор C3 и LTB4	Рекомбинантный белок
Нарсоплимаб	MASP-2 ингибитор	Моноклональное антитело

Примечания. LTB4 – leukotriene B4 (лейкотриен B4), MASP-2 – mannan-binding lectin-associated serine protease 2 (сериновая протеаза, ассоциированная с маннозосвязывающим лектином 2)

В отличие от экулизумаба другое моноклональное антитело – ингибитор MASP-2, нарсоплимаб, влияет только на лектиновый путь активации комплемента, не затрагивая классический путь, и потому не нарушает защитную функцию иммунитета, направленную против инкапсулированных бактерий. Частота ответа при лечении ТА-ТМА у взрослых больных нарсоплимабом достигала 74 %, а 100-дневная ОВ 68 % среди всех больных и 94 % – среди тех, у кого был получен ответ [131].

Ряд исследований касался изучения роли ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, member 13) при ТА-ТМА. Посттрансплантационное эндотелиальное повреждение не было связано с дефицитом ADAMTS13 [53]. Хотя некоторые исследователи полагали, что большинство больных имело сниженную до 65-73 % активность ADAMTS13 после кондиционирования в течение нескольких недель [134], развитие ТМА после трансплантации не зависело от активности ADAMTS13 [90], за исключением единичных спорадических случаев посттрансплантационной ТТП, которая была обусловлена появлением ингибиторных антител к ADAMTS13 [33]. Измерение активности ADAMTS13 не требуется для диагностики ТА-ТМА и не входит ни в одни из предложенных критериев. Однако, согласно некоторым алгоритмам диагностики и лечения, предлагается измерять активность ADAMTS13 для того, чтобы не пропустить ТТП [93, 257], поскольку для лечения ТТП используются методы с доказанной эффективностью [7].

Таким образом, реципиенты алло-ГСК с ТА-ТМА представляют собой крайне гетерогенную группу больных. Исследователи нередко подразумевают под ТА-ТМА разные состояния, поэтому частота ее выявления зависит от используемых критериев и различается в разных трансплантационных центрах, что обуславливает различия в тактике лечения и ее эффективности. В России было проведено только одно проспективное исследование, оценивающее частоту развития ТА-ТМА [16], а данные об особенностях ее течения ограничены единичными сообщениями. Кроме того, перспективным направлением диагностики ТА-ТМА

является исследование системы комплемента, однако о ее роли в контексте ТА-ТМА у взрослых больных известно существенно меньше в сравнении с детьми.

1.2.3. Критические синдромы поздней фазы после приживления

Частота госпитализации в ОРИТ в период после +100 дня составила 4,3–10,9 % от всех реципиентов алло-ГСК или 28,2–41,3 % от всех реципиентов алло-ГСК, наблюдавшихся в ОРИТ [176, 181]. Инфекционные осложнения, по-прежнему, остаются самой частой причиной развития критических синдромов. По данным исследования [78], среди 32 реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ после +100 дня, ОДН в сочетании с СШ наблюдалась у 47 % больных.

Рецидивы и прогрессия заболеваний, которые явились показанием к алло-ТГСК, занимают лидирующее положение среди причин летальности после +100 дня [191]. От 13 % до 21 % реципиентов на момент госпитализации в ОРИТ имели рецидив заболевания после алло-ТГСК [45, 173]. Редким осложнением является посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТ-ЛПЗ), ассоциированное с Эпштейна-Барр вирусной инфекцией, которое встречалось в 0,5 % случаев [140]. Описаны фатальные случаи ПТ-ЛПЗ с развитием вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, приведшего к полиорганной недостаточности у реципиентов алло-ГСК [69, 207].

Значимым фактором заболеваемости является развитие хронической РТПХ (хрРТПХ) [200]. При стероид-рефрактерных формах хрРТПХ летальность достигает 54 %, что в значительной степени связано с инфекцией, кахексией, печеночной дисфункцией [246]. Среди реципиентов алло-ГСК, наблюдавшихся в этот период в ОРИТ, частота хрРТПХ составила 12–28 % [45, 181].

1.2.3.1. Облитерирующий бронхолит при реакции «трансплантат против хозяина» с поражением легких

Облитерирующий бронхолит (ОБ) – опасное позднее легочное осложнение алло-ТГСК, частота его развития составляет 3,5 % [11]. В основе этого осложнения лежат перибронхиоларный фиброз и облитерация мелких воздухоносных путей, приводящие к бронхообструктивному нарушению дыхания [225]. Тяжелое течение ОБ может сопровождаться синдромом «торакальной утечки воздуха», при котором происходит разрыв перераздутых альвеол, проникновение газа в межальвеолярные пространства и клетчатку внутренних органов, формирование спонтанных пневмомедиастинума, пневмоперикарда, подкожной эмфиземы,

пневмотораксов [172, 186]. У некоторых больных с ОБ развивается гиперкапническая дыхательная недостаточность, плохо поддающаяся контролю [253]. Р. Wohlfarth и соавт. [253] проанализировали применение экстракорпорального удаления углекислоты (Extracorporeal Carbon Dioxide Removal - ECCO₂R) у 11 реципиентов алло-ГСК (3,5 % от всех алло-ТГСК, выполненных в изучаемый период), среди которых 9 имели ОБ. Медиана времени госпитализации в ОРИТ составила 37 мес. (разброс 8 – 79 мес). У 9/11 (82 %) больных причиной развития гиперкапнии и вентиляционных нарушений послужила пневмония, у 2 больных причиной ухудшения был изолированный ОБ без легочных инфильтратов. ECCO₂R позволила эффективно выводить углекислоту, однако только 2/11 больных были успешно отлучены от ECCO₂R, а выписан из стационара был 1 больной, который прожил еще 18 мес. и умер от хрРТПХ с поражением легких. При развитии ОБ 5-летняя ОБ больных, перенесших алло-ТГСК, составила 13 % [80].

Таким образом, наиболее частой причиной развития критических состояний у реципиентов алло-ГСК являются инфекционные осложнения. Сепсис и ОДН могут возникнуть в любое время при проведении и после алло-ТГСК. Возникновение других острых состояний обусловлено уникальными осложнениями алло-ТГСК и могут быть характерны для определенных этапов трансплантации (синдром «приживания трансплантата», ТТМА, острая печеночная недостаточность (ОПечН) при ВОБ, ЖКК при оРТПХ с поражением кишечника, гиперкапническая ОДН при хрРТПХ с поражением легких и др.).

1.3. Факторы риска развития критических состояний у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Алло-ТГСК в сравнении с ауто-ТГСК является большим фактором риска развития критических состояний. В исследовании [30], включившем 2405 реципиентов ГСК, из которых 591 (25 %) были госпитализированы в ОРИТ, алло-ТГСК явилась независимым фактором риска, ассоциированным с госпитализацией в ОРИТ (отношение шансов (ОШ) = 1,9, 95 %-й ДИ [1,241–3,005], $p = 0,004$). Больные после алло-ТГСК поступали в ОРИТ чаще (13–26 %) [43, 182], чем больные после ауто-ТГСК (3,3 %) [239].

Во многих исследованиях развитие критических состояний, встречающихся у реципиентов алло-ГСК, изучают неразрывно с потребностью в госпитализации в ОРИТ. С одной стороны, факторы риска госпитализации в ОРИТ могут быть экстраполированы на факторы риска развития критических синдромов, с другой стороны, не все реципиенты с критическими состояниями переводятся в ОРИТ.

R. Benz и соавт. [48] изучили факторы риска госпитализации в ОРИТ среди реципиентов алло-ГСК. Возраст больных на момент выполнения алло-ТГСК, пол, заболевание, которое послужило показанием для выполнения алло-ТГСК, источник трансплантата, АВ0-несовместимость не ассоциировались с увеличением частоты госпитализации в ОРИТ. Только оРТПХ II-IV степени (ОШ = 8,7, 95 %-й ДИ [3,2–23,3], $p < 0,001$) и несоответствие по HLA-системе между донором и реципиентом (ОШ = 5,2, 95 %-й ДИ [1,2–23,5], $p = 0,031$) были значимыми факторами риска госпитализации в ОРИТ вследствие более интенсивной иммуносупрессии этой категории больных. Это подтвердилось в другом ретроспективном исследовании [181], в котором вероятность госпитализации в ОРИТ среди реципиентов алло-ГСК была выше при оРТПХ (ОШ = 1,9, 95 %-й ДИ [1,2–3,1], $p = 0,01$), особенно III и IV степени (ОШ = 2,4, 95 %-й ДИ [1,4–4,3], $p = 0,003$) и оРТПХ с поражением кишечника (ОШ = 2,6, 95 %-й ДИ [1,5–4,4], $p = 0,001$) [181].

Применение RIC способствовало уменьшению токсичности и летальности, связанной с алло-ТГСК [41]. Использование немиелоаблативных режимов кондиционирования привело к пятикратному уменьшению частоты развития гепатотоксичности, легочной токсичности, кишечной токсичности по сравнению с MAC [77]. Ретроспективный анализ 552 взрослых реципиентов алло-ГСК [238] показал, что больных, перенесших MAC (127/334; 38 %), госпитализировали в ОРИТ чаще и в более ранние сроки (медиана +69 сут.), чем больных, перенесших RIC (37/218; 17 %) ($p < 0,001$), медиана перевода в ОРИТ для которых пришлось на +32 сут. ($p = 0,0007$).

Другими факторами, которые увеличивали риск развития критических состояний, были наличие коморбидной патологии [43] и отсутствие ремиссии на момент выполнения алло-ТГСК. Больные, у которых алло-ТГСК выполняли в состоянии прогрессии заболевания, имели большую вероятность госпитализации в ОРИТ (ОР = 2,2, 95 %-й ДИ [1–4,5], $p = 0,04$) [181].

Прогностическим инструментом оценки состояния реципиентов алло-ГСК является «Индекс стресса и активации эндотелия, оцениваемый перед трансплантацией» (EASIX-PRE – Endothelial Activation and Stress Index at PreTransplantation Evaluation) [155]. EASIX изначально был создан для предсказания летальности больных с оРТПХ и для выявления риска развития ТА-ТМА [155]. EASIX-PRE способен выявлять реципиентов алло-ГСК с повышенным риском тяжелой органной дисфункции и перевода в ОРИТ в посттрансплантационном периоде [188]. EASIX-PRE – это лабораторный прогностический индекс, определяемый по формуле:

$$EASIX - PRE = \frac{\text{Сывороточный креатинин (мг/дл)} \times \text{ЛДГ (ед/л)}}{\text{Тромбоциты (} \times 10^9/\text{л)}}. \quad (1)$$

В исследовании [188], включившем 167 реципиентов алло-ГСК, EASIX-PRE был рассчитан ретроспективно на основании лабораторных данных, полученных до -7 дня алло-

ТГСК. EASIX-PRE предсказывал госпитализацию в ОРИТ ($OR = 1,41, p < 0,001$), ОВ ($OR = 1,19, p = 0,011$), летальность вне рецидива ($OR = 1,28, p = 0,004$). Минимальный 75-й перцентиль значения EASIX-PRE, предсказывавшего госпитализацию в ОРИТ, был 2,795. Вероятность госпитализации в ОРИТ на +180 день алло-ТГСК при $EASIX-PRE > 2,795$ в 2,26 раз превышала таковую для реципиентов алло-ГСК с меньшим значением EASIX-PRE (36 % против 13 %, $p = 0,01$; $OR = 2,26$, 95 %-й ДИ [1,22–4,1], $p = 0,009$). EASIX-PRE не ассоциировался с частотой ТА-ТМА, ВОБ, ОРТПХ, и не влиял на длительность пребывания в ОРИТ, летальность в ОРИТ, внутрибольничную летальность после поступления в ОРИТ. В другом исследовании [137], EASIX-PRE предсказывал развитие сепсиса ($OR = 2,35$, 95 %-й ДИ [1,93–2,86], $p < 0,001$) у реципиентов алло-ГСК.

Таким образом, риск развития критических состояний повышен среди реципиентов алло-ГСК с коморбидной патологией, отсутствием ремиссии гематологического заболевания, перенесшими МАС, после алло-ТГСК от HLA-несовместимых доноров, у имеющих ОРТПХ.

1.4. Прогностические факторы, влияющие на исходы лечения критических состояний у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

1.4.1. Характеристики реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

В большинстве проведенных исследований [43, 48, 52, 76, 146, 153, 190, 224] возраст и пол реципиентов алло-ГСК не обладали значимой прогностической ценностью в отношении исходов лечения критических состояний. Только в работе M. Nakamura и соавт. [176] возраст старше 60 лет на момент выполнения алло-ТГСК явился неблагоприятным прогностическим фактором ОВ среди госпитализированных в ОРИТ в однофакторном анализе ($OR = 2,22$, 95 %-й ДИ 1,06 – 4,67, $p = 0,04$), но не в многофакторном анализе ($OR = 1,48$, 95 %-й ДИ [0,56 – 3,91], $p = 0,43$). Краткосрочные исходы лечения в ОРИТ в большей степени зависели от тяжести органной дисфункции, чем от гематологического статуса больного [35]. Ряд авторов показал, что само гематологическое заболевание, наличие или отсутствие ремиссии при поступлении в ОРИТ не влияли на летальность при развитии критических состояний [43, 146]. Более того, несколько исследований [45, 154] продемонстрировали самую высокую внутрибольничную выживаемость, составившую 43–44 %, несмотря на то, что до 13–16 % больных в них на момент госпитализации в ОРИТ имели неконтролируемое гематологическое заболевание. В то же время в течение года не выжил ни один из 16 госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК, у которых была прогрессия заболевания на момент начала кондиционирования [51].

В отличие от демографических характеристик и статуса гематологического заболевания, сопутствующая патология влияла на выживаемость реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями, что было показано U. Bayraktar и соавт. [43] на основании оценки индекса коморбидности при трансплантации гемопоэтических клеток (НСТ-СІ – Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index, Таблица 9) у 377 реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ в течение первых 100 дней после трансплантации [223]. НСТ-СІ используется для стратификации риска летальности, связанной с трансплантацией [223].

Таблица 9 – Шкала НСТ-СІ (адаптировано из [223])

Сопутствующая патология	Определение	Баллы
Аритмия	Фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла, желудочковые аритмии	1
Заболевания сердца	Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, фракция выброса $\leq 50\%$	1
Сердечно-сосудистые заболевания	Перенесенные транзиторная ишемическая атака или сосудистая катастрофа	1
Сахарный диабет	Инсулинозависимый или требующий приема таблетированных гипогликемических препаратов	1
Заболевания печени, легкой степени тяжести	Хронические гепатиты, увеличение сывороточного билирубина $> 1,5$ x верхняя граница нормы, увеличение АСТ/АЛТ $> 2,5$ x верхняя граница нормы	1
Инфекция	Потребность в продолжении противомикробных препаратов после дня 0	1
Воспалительные заболевания кишечника	Болезнь Крона или язвенный колит	1
Ожирение	Индекс массы тела > 35 кг/м ²	1
Психические нарушения	Депрессия или тревога, требующие психиатрической консультации и лечения	1
Заболевания почек, средней степени тяжести и тяжелые	Концентрация креатинина сыворотки > 177 мкмоль/л, диализ или предшествующая трансплантация почки	2
Ревматологические заболевания	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит, сочетанные заболевания соединительной ткани, ревматическая полимиалгия	2
Язвенная болезнь	Требующая лечения	2

Продолжение таблицы 9

Сопутствующая патология	Определение	Баллы
-------------------------	-------------	-------

Заболевания легких, средней степени тяжести	Диффузионная способность легких и/или ОФВ ₁ 66–80 %, диспноэ при минимальной активности	2
Клапанная патология сердца	За исключением пролапса митрального клапана	3
Заболевания печени, средней степени тяжести и тяжелые	Цирроз печени, увеличение концентрации билирубина сыворотки > 1,5 x верхняя граница нормы, увеличение АСТ/АЛТ > 2,5 x верхняя граница нормы	3
Солидные опухоли	Проведенное лечение опухоли в анамнезе, за исключением немеланомного рака кожи	3
Тяжелые заболевания легких	Диффузионная способность легких и/или ОФВ ₁ ≤ 65 %, диспноэ в покое, зависимость от кислорода	3

Примечания. НСТ-СИ – индекс коморбидности при трансплантации гемопоэтических клеток, АСТ/АЛТ – аспартатаминотрансфераза/ аланинаминотрансфераза, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

Наиболее частыми сопутствующими патологиями перед выполнением алло-ТГСК были заболевания сердца и легких. Больные с НСТ-СИ ≥ 2 баллов имели большую внутрибольничную летальность, чем больные с НСТ-СИ от 0 до 1 балла, и больные с НСТ-СИ ≥ 4 баллов имели значимо меньшую ОВ в сравнении с больными с НСТ-СИ от 0 до 1 балла (ОР = 1,74, 95 %-й ДИ [1,23–2,47], $p = 0,002$). Однолетняя ОВ при НСТ-СИ 0-1 балле составила 22 %, при 2 баллах – 17 %, при 3 баллах – 18 %, при ≥ 4 баллах – 9 % [223].

1.4.2. Факторы, обусловленные процедурой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

1.4.2.1. Кондиционирование

Данные о влиянии режима кондиционирования на прогноз реципиентов алло-ГСК, у которых развились критические состояния, противоречивы [43, 48, 52, 101, 109, 146, 238]. Больные после кондиционирования, включавшего тотальное облучение тела, имели большую летальность через 2 мес. после выписки из ОРИТ (86 %), чем больные, перенесшие только химиотерапевтическое кондиционирование (55 %) ($p = 0,01$) [101]. В ряде работ [109] показано, что летальность в ОРИТ после МАС была больше, чем после RIC (соответственно, 73 % против 49 %, $p < 0,01$), ОШ составило 2,89 (95 %-й ДИ [1,36–6,14], $p = 0,006$) [43]. В других работах применение МАС не приводило к увеличению летальности [48, 52, 109, 146]: летальность в ОРИТ после МАС составила 53 % [109], режим кондиционирования не был связан с изменением 30-дневной летальности (ОШ = 0,88, 95 %-й ДИ [0,54–1,45], $p = 0,62$) [109], 90-

дневной летальности (ОР = 0,86, 95 %-й ДИ [0,62–1,19], $p = 0,37$) [146], 1-летней ОВ (ОШ = 1,01, 95 %-й ДИ [0,76–1,33], $p = 0,97$) [109]. Отсутствие различий в летальности между реципиентами алло-ГСК после МАС и RIC [109, 146] могло быть опосредовано использованием RIC в более возрастной и коморбидной группе реципиентов, что уравновешивало результаты лечения.

Таким образом, прогностическое значение режима кондиционирования в отношении исходов лечения в ОРИТ не определено.

1.4.2.2. Тип донора и источник трансплантата

Различия по HLA между донором и реципиентом алло-ГСК незначительно влияли на результаты лечения критических состояний и прогноз после госпитализации в ОРИТ. Вид донора не влиял на внутрибольничную летальность [43, 52, 153]. Только в исследовании P.L.J. van der Heiden и соавт. [109] использование других доноров, кроме как родственных HLA-идентичных, то есть гаплоидентичных и несовместимых по HLA неродственных доноров, ассоциировалось с увеличением 30-дневной (ОШ = 4,59, 95 %-й ДИ [1,49–14,12], $p < 0,01$) и 1-летней летальности (ОШ = 1,90, 95 %-й ДИ [1,13–3,19], $p < 0,02$) среди госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК. Также они оценили влияние TCR-клеточной деплеции на летальность в ОРИТ. У 57 % взрослых больных ($n = 144/251$) в качестве профилактики РТПХ применялась *ex vivo* TCR-клеточная деплеция, при этом не выявлено различий в 30-дневной (ОШ = 0,91, 95 %-й ДИ [0,55–1,51], $p = 0,72$) и 1-летней летальности (ОШ = 1,07, 95 %-й ДИ [0,8–1,42], $p = 0,65$) при применении *ex vivo* TCR-клеточной деплеции или без нее.

Среди реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями источник трансплантата не влиял на краткосрочную летальность [153, 190], 90-дневную летальность (ОР = 1,07, 95 %-й ДИ [0,69 – 1,65], $p = 0,76$) [146], но использование КМ могло приводить к уменьшению ОВ реципиентов алло-ГСК при развитии у них критических состояний (ОР = 4,82, 95 %-й ДИ [1,18–19,7], $p = 0,28$) [241]. Использование ГСКК в качестве источника трансплантата ассоциировалось с большей выживаемостью, чем КМ, только при проведении ИВЛ [195]. По данным ретроспективного исследования [176], пуповинная кровь в качестве источника трансплантата при алло-ТГСК уменьшала ОВ в однофакторном анализе (ОР = 4,12 95 %-й ДИ [1,11–15,25], $p = 0,03$), но не влияла на ОВ в многофакторном анализе (ОР = 3,93, 95 %-й ДИ [0,96–16,1], $p = 0,06$). Другие источники трансплантата (ГСКК, КМ) не влияли на отдаленные результаты лечения в ОРИТ [176].

Таким образом, в большинстве проведенных исследований не обнаружено связи между типом донора, источником ГСК и результатами лечения критических состояний в ОРИТ [206].

1.4.2.3. Реакция «трансплантат против хозяина»

Влияние оРТПХ на развитие и течение жизнеугрожающих осложнений у реципиентов алло-ГСК противоречивы: в ряде исследований больные с оРТПХ и критическими состояниями имели более неблагоприятный прогноз, чем больные без оРТПХ [44, 76, 146, 190, 193], в других это не подтверждалось [43, 48, 154, 182]. оРТПХ могла не оказывать влияния на краткосрочную летальность [154, 182], но ухудшать долгосрочную выживаемость выписанных из ОРИТ больных [154].

В ретроспективном многоцентровом исследовании [181] показано, что доля госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК с оРТПХ III и IV степени уменьшилась с 52 % в период с 1997 по 2003 гг. до 27 % в период с 2004 по 2011 гг. из-за изменения тактики принятия решения о переводе в ОРИТ ($p < 0,0001$). Это сопровождалось уменьшением 90-дневной летальности (69 % против 51 %) госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК при том, что в целом частота развития критических синдромов в эти временные периоды не менялась (20 % и 23 %, $p = 0,17$). В когорте реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ с период с 2004 по 2011 гг., оРТПХ III и IV степени была независимым неблагоприятным фактором 90-дневной летальности (ОР 1,54, 95 %-й ДИ [1,19–1,99], $p < 0,001$).

В другом ретроспективном исследовании [181] оРТПХ III и IV степени не влияла на летальность в ОРИТ и внутрибольничную летальность (ОШ 1,9, 95 %-й ДИ [0,8–4,6], $p = 0,18$; ОШ 2,1, 95 %-й ДИ [0,9–5,3], $p = 0,1$). Летальность в ОРИТ в большей степени определялась органными дисфункциями, а не оРТПХ [181]. При этом рефрактерная оРТПХ, не влияя на летальность в ОРИТ (ОШ 1,5, 95 %-й ДИ [0,4–5,1], $p = 0,53$), ухудшала внутрибольничную летальность (ОШ 9,5, 95 %-й ДИ [1,6–56], $p = 0,01$) и ОВ (ОР 2,3 95 %-й ДИ [1,2–4,4], $p = 0,01$), в то время как ОВ при оРТПХ III и IV степени была выше и сравнима с ОВ при оРТПХ I-II степени [181], что позволило предположить, что именно рефрактерная оРТПХ негативно влияет на результаты лечения, однако это влияние проявляется не во время пребывания в ОРИТ.

Схожие данные были получены С. Pichereau и соавт. [192], оценившими результаты лечения 191 реципиента алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ с 2005 по 2015 гг. оРТПХ была диагностирована у 130 больных: 90 % ($n = 117/130$) из них получали лечение метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг, 31 % ($n = 40/130$) имели оРТПХ III и IV степени, у 87 % ($n = 113/130$) оРТПХ была диагностирована до перевода в ОРИТ. Больные в ОРИТ были разделены на 4 группы: 1 – без оРТПХ до перевода и во время нахождения в ОРИТ ($n = 57$, 30 %), 2 – с контролируемой оРТПХ на момент перевода в ОРИТ ($n = 82$, 43 %), 3 – с неконтролируемой оРТПХ (активной, стабильной или прогрессирующей) на момент перевода в

ОРИТ ($n = 31, 16 \%$), 4 – с диагностированной *de novo* в ОРИТ оРТПХ и не леченной ранее ($n = 17, 9 \%$). Наихудшая 90-дневная летальность, составившая 74 % (ОШ = 6,64, 95 %-й ДИ [2,23–19,67], $p = 0,0007$) (ОВ 6,5 %), была в 3 группе среди реципиентов с неконтролируемой оРТПХ на момент перевода в ОРИТ. Больные с контролируемой оРТПХ и с *de novo* оРТПХ при госпитализации в ОРИТ имели схожие результаты лечения с больными, у которых не было оРТПХ, 90-дневная летальность составила 44 %, 41 % и 30 %, соответственно. Чувствительность к глюкокортикостероидам, установленная до перевода в ОРИТ, не влияла на 90-дневную летальность. Авторы [192] акцентируют внимание на том, что при проведении исследований, посвященных влиянию РТПХ на результаты лечения реципиентов алло-ГСК в критических состояниях, необходимо стадировать и оценивать течение оРТПХ в динамике, а не ограничиваться фактом ее наличия вне зависимости от сроков госпитализации в ОРИТ.

Влияние хрРТПХ на результаты лечения реципиентов алло-ГСК в ОРИТ обсуждается реже. В исследовании [181] не было выявлено связи хрРТПХ любой степени тяжести с летальностью в ОРИТ и внутрибольничной летальностью (ОШ = 1,1, 95 %-й ДИ [0,3–4,3], $p = 0,84$; ОШ = 1, 95 %-й ДИ [0,3–3,6], $p = 0,99$).

Таким образом, рефрактерное неконтролируемое течение оРТПХ является значимым негативным прогностическим фактором в случаях развития угрожающих жизни осложнений при алло-ТГСК. Влияние контролируемой тяжелой оРТПХ и хрРТПХ на результаты лечения угрожающих жизни осложнений изучено недостаточно.

1.4.2.4. Цитопения и функция трансплантата

Длительная и глубокая цитопения после алло-ТГСК возникает не только после кондиционирования [59], но и при гипофункции или несостоятельности трансплантата [20, 228]. Гипофункция трансплантата у реципиентов алло-ГСК, определяемая как недостаточность двух или трех линий кроветворения [20], ассоциировалась с большей тяжестью состояния и летальностью больных [180].

Персистирующая тромбоцитопения у реципиентов алло-ГСК была независимым фактором летальности вне рецидива [133]. В исследованиях, проведенных среди госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК, тромбоцитопения явилась фактором неблагоприятного прогноза [109, 241]: концентрация тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$ на момент госпитализации в ОРИТ ассоциировалась с увеличением 30-дневной летальности у госпитализированных в ОРИТ [109].

Влияние гипофункции аллогенного трансплантата на выживаемость было оценено у 108 реципиентов алло-ГСК в ОРИТ [241]. Среди них при поступлении в ОРИТ у 51 % была анемия

(гемоглобин < 100 г/л), у 33 % – нейтропения (< 1×10^9 /л), у 55% – тромбоцитопения < 30×10^9 /л. Большинство больных (80 %) поступили в ОРИТ после +30 дня алло-ТГСК. Тромбоцитопения < 50×10^9 /л значимо ассоциировалась с худшей ОВ (ОР = 2,79, 95 %-й ДИ [1,58–4,92], $p < 0,0005$) и была независимым прогностическим фактором, уменьшающим ОВ реципиентов алло-ГСК, у которых были угрожающие жизни нарушения [241]. При тромбоцитах крови более 50×10^9 /л ОВ была значимо больше (45 %; $p < 0,0005$) [241]. В сравнении с терапевтическими больными с тромбоцитопенией в ОРИТ, у которых основной причиной уменьшения количества тромбоцитов крови был сепсис [64], частота тромбоцитопении менее 50×10^9 /л у реципиентов алло-ГСК в ОРИТ была в 10 раз больше (соответственно, 6,6 % и 66 %) [64]. Кроме того, 30-дневная летальность при тромбоцитопении менее 50×10^9 /л у реципиентов алло-ГСК была выше [64], чем у терапевтических больных (соответственно, 81 % и 55 %) [64]. Это может объясняться вкладом большего количества причин для тромбоцитопении у реципиентов алло-ГСК помимо сепсиса, утяжеляющих их состояние. К ним относят неэффективный тромбоцитопоз (недостаточная доза CD34+ клеток, рецидив заболевания, фиброз КМ, цитомегаловирусная инфекция, лекарственные препараты (ганцикловир, триметоприм), и др.) и повышенное потребление (хрРТПХ, ТМА, ВОБ, аллоиммунизация, лекарственные препараты (амфотерицин В, ванкомицин) и др.) [60].

Количество лейкоцитов крови менее $1,5 \times 10^9$ /л в многофакторном анализе [109] не влияло на ОВ (ОР = 1,09, 95 %-й ДИ [0,65–1,81], $p < 0,747$). Более того, нейтропения при госпитализации в ОРИТ реципиентов, перенесших алло-ТГСК не более 2 лет назад, ассоциировалась с уменьшением 30-дневной летальности (ОШ = 0,29, 95 %-й ДИ [0,14–0,59], $p < 0,01$) и 1-летней летальности (ОШ = 0,7, 95 %-й ДИ [0,48–0,98], $p = 0,04$) [109]. Авторы [109] предположили, что нейтропения у этой категории больных потенциально обратима, при восстановлении гранулоцитов их состояние может улучшиться, а инфекционный процесс разрешиться, в то время как больные без нейтропении не имели таких потенциальных преимуществ. В ряде исследований также не обнаружено связи между нейтропенией и увеличением летальности [29]. Однако, по данным других авторов [176], нейтропения на момент госпитализации в ОРИТ была значимым неблагоприятным прогностическим фактором отдалённых результатов лечения реципиентов алло-ГСК (ОР = 2,33, 95 %-й ДИ [1,03 – 5,26], $p = 0,04$). В то же время нет специальных исследований, оценивающих влияние несостоятельности трансплантата на результаты лечения в ОРИТ, но прогноз в ОРИТ больных, перенесших повторные алло-ТГСК, был значимо хуже. По данным К. Gilli и соавт. [101], повторные алло-ТГСК ассоциировались с увеличением летальности госпитализированных в ОРИТ, однако в других исследованиях такой связи не выявлено [78, 163]. В целом, значение гипофункции и несостоятельности трансплантата в отношении летальности в ОРИТ в литературе подробно не

освещено. Показано, что тромбоцитопения уменьшает выживаемость критически больных реципиентов алло-ГСК, а нейтропения, как ни парадоксально, может улучшать выживаемость.

Таким образом, в исследованиях не выявлено связи между демографическими характеристиками, статусом гематологического заболевания, трансплантационными особенностями (вид кондиционирования, тип донора, источник трансплантата) и прогнозом лечения критических состояний у больных, перенесших алло-ТГСК, в ОРИТ. Большее прогностическое значение имели факторы, связанные с функциональным статусом больных: наличие коморбидной патологии, ОРТПХ, цитопении.

1.4.3. Факторы, обусловленные тяжестью критических состояний

1.4.3.1. Сепсис

Инфекционные осложнения – главная причина заболеваемости и летальности среди реципиентов ГСК, у которых развились угрожающие жизни осложнения [60]. Длительный период агранулоцитоза, нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета при алло-ТГСК являются ключевыми факторами риска развития бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, в то время как широкое применение антибиотиков на всех этапах лечения приводит к селекции микробиоты, резистентной к антибактериальной терапии [8]. Сниженное разнообразие микробиоты кишечника в период приживления служило независимым фактором риска летальности, связанной с трансплантацией (ОР = 5,25, 95 %-й ДИ [1,36–35,07], $p = 0,14$) [232]. Реципиенты алло-ГСК, колонизированные микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), имели худшую 5-летнюю ОВ в сравнении с реципиентами алло-ГСК, которые не были колонизированы патогенами с МЛУ (43 % против 66 %, $p = 0,002$) в основном по причине большей кумулятивной частоты летальности вне рецидива (34 % против 9 %, $p < 0,001$) [211].

Сепсис у больных, перенесших ТГСК, встречался в 5 раз чаще и сопровождался более неблагоприятным прогнозом, чем у больных без ТГСК (соответственно, 7,5 % и 1,6 %) [138]. В многоцентровое исследование [138], посвященное оценке результатов лечения сепсиса у реципиентов ГСК, было включено 21898 больных тяжелым сепсисом. У 6168 больных сепсис развился в период госпитализации во время приживления (без разделения на ранние и позднюю фазы посттрансплантационного периода): $n = 2750$ – реципиенты ауто-ГСК, $n = 3418$ – реципиенты алло-ГСК; у 15730 больных – в период последующей госпитализации ($n = 6713$ – больные с РТПХ, $n = 9017$ – больные без РТПХ). Частота полиорганной дисфункции, связанной с сепсисом, была выше среди реципиентов алло-ГСК, чем среди реципиентов ауто-ГСК и

больных без ТГСК в анамнезе (соответственно, 25 %, 18 % и 20 %). Тяжелый сепсис и полиорганная дисфункция чаще развивались у больных с РТПХ, чем у больных без РТПХ (10,4 % против 6,1 %; $p < 0,001$). Наиболее частыми органными дисфункциями были ОДН и ОПП. Внутрибольничная летальность при тяжелом сепсисе у больных после алло-ТГСК была выше, чем у больных после ауто-ТГСК и у больных без ТГСК в анамнезе (соответственно, 55 %, 30 % и 33 %, $p < 0,001$). Внутрибольничная летальность при тяжелом сепсисе у больных с РТПХ была выше, чем у больных без ТГСК в анамнезе (48 % и 33 %, $p < 0,001$), при этом летальность больных тяжелым сепсисом без РТПХ была сопоставима с летальностью больных тяжелым сепсисом без ТГСК в анамнезе (соответственно, 35 % и 33 %). На летальность при тяжелом сепсисе негативно влияли женский пол, сопутствующая патология, возраст старше 35 лет, ОДН, печеночная дисфункция.

По данным онкологического центра M.D. Anderson [179], среди 1635 наблюдавшихся в ОРИТ больных 42 человека (2,6 %) поступили в ОРИТ в связи с развитием СШ. Из них 79 % ($n = 33/42$) перенесли алло-ТГСК, 24 % ($n = 10/42$) имели РТПХ, у 31 % ($n = 13/42$) подтверждена инфекция кровотока ($n = 10$ – грамотрицательные бактерии, $n = 2$ – грамположительные бактерии, $n = 1$ – грибы), у всех больных была тромбоцитопения. Внутрибольничная летальность составила 73 %, 90-дневная летальность – 79 %, причем 90-дневная летальность при СШ, возникшем после алло-ТГСК, была 85 %, а после ауто-ТГСК – 15 % ($p = 0,058$). Эти показатели были хуже в сравнении с данными мета-анализа ($n = 371937$ больных из 170 исследований) [42], оценившего результаты лечения СШ в общей популяции больных: 30-дневная летальность при СШ составила 35 % (95 %-й ДИ [32,6–36,9]), 90-дневная летальность – 39 % (95 %-й ДИ [35,4–41,5]).

По данным российского исследования [17], среди 61 реципиента гапло-ТГСК в первые 100 дней было зарегистрировано 96 эпизодов инфекционных осложнений, причем 91 % из них – в течение первых 30 дней после алло-ТГСК. Все бактериальные инфекции ($n = 46/61$; 75 %) развились в течение первых 30 дней, а частота сепсиса и СШ составила 43 % ($n = 26/61$). При этом в группе больных ($n = 26$) с исходно неблагоприятным прогнозом, которым гапло-ТГСК выполнили в качестве «терапии спасения» (рефрактерное течение основного заболевания, отсутствие ремиссии на момент ТГСК, ранние рецидивы после ТГСК), частота тяжелой инфекции, протекающей с сепсисом и СШ, была выше, чем в группе больных ($n = 35$), которым гапло-ТГСК выполнили при достижении оптимального предтрансплантационного статуса (58 % против 31 %, $p < 0,05$). Летальность в течение 35 дней при сепсисе и СШ составила, соответственно, 0 % и 65 %, $p = 0,001$, 100-дневная летальность при сепсисе и СШ – соответственно, 15 % и 81 %, $p < 0,001$. При последующем анализе было показано, что сепсис и СШ оказывали негативное влияние на результаты лечения только в группе больных, которым

гапло-ТГСК выполняли в качестве «терапии спасения». Авторы объяснили данный факт большим числом линий противоопухолевой терапии у таких больных, что могло привести к увеличению периода нейтропении (в том числе до начала кондиционирования) и селекции резистентных штаммов микроорганизмов. В группе «терапии спасения» чаще регистрировали инфекции, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (70 % против 31 %), и штаммы с МЛУ (71 % против 38 %), чем в группе больных, которым гапло-ТГСК выполнили в ремиссии заболевания. По данным другого мета-анализа [206], задачей которого была оценка прогностических факторов ранней летальности среди реципиентов алло-ГСК, переведенных в ОРИТ ($n = 2342$), напротив, ни наличие бактериальной инфекции (ОШ = 0,6, 95 %-й ДИ [0,2–1,7], $p = 0,4$), ни СШ (ОШ = 0,6, 95 %-й ДИ [0,2–1,7], $p = 0,4$), ни гематологический статус больных (ОШ = 0,8, 95 %-й ДИ [0,5–1,3], $p = 0,4$) не влияли на летальность в ОРИТ.

В ретроспективном исследовании [40] оценили частоту инфекционных осложнений у 62 реципиентов ГСК, госпитализированных в ОРИТ ($n = 36$ – после алло-ТГСК, $n = 26$ – ауто-ТГСК). Частота инфекции на момент поступления в ОРИТ среди реципиентов алло-ГСК составила 92 % ($n = 33/36$), 97 % всех больных к моменту перевода в ОРИТ уже получали противомикробную терапию, 50 % реципиентов алло-ГСК ($n = 18/36$) поступили в ОРИТ в связи с развитием СШ. Медиана срока госпитализации в ОРИТ для реципиентов алло-ГСК составила +220 день: 22 % ($n = 8/36$) реципиентов алло-ГСК поступили в ОРИТ до +30 дня алло-ТГСК, 11 % ($n = 4/36$) – в срок между +30 и +100 днями, 67 % ($n = 24/36$) – после +100 дня после алло-ТГСК. За время нахождения в ОРИТ новая инфекция развилась у 64 % реципиентов алло-ГСК, СШ – у 53 % больных. Факторами развития новой инфекции в ОРИТ были длительность пребывания в ОРИТ, сепсис/СШ при поступлении, наличие уретрального катетера. Гематологический статус, вид трансплантации, режим кондиционирования, наличие РТПХ, ВОБ, мукозиты, нейтропения на момент поступления в ОРИТ и иммуносупрессивная терапия не влияли на развитие новой инфекции в ОРИТ. Наиболее частыми инфекциями, приобретенными в ОРИТ, были инфекция кровотока (в том числе КАИК) ($n = 13/36$; 36 %), вентилятор-ассоциированная пневмония ($n = 9/36$; 25 %), инфекция мочевыводящих путей ($n = 6/36$; 16 %). Летальность реципиентов алло-ГСК в ОРИТ составила 44 %. Факторами, неблагоприятно влияющими на летальность в ОРИТ, были нейтропения, терапия циклоспорином А (ЦСА), наличие ЦВК, полиорганная дисфункция при поступлении в ОРИТ и развитие новых инфекционных осложнений и органических дисфункций за время наблюдения в ОРИТ.

Таким образом, вопреки тому, что инфекционные осложнения являются важнейшей причиной летальности, связанной с трансплантацией, и развития органной дисфункции после алло-ТГСК, наличие инфекции само по себе, даже осложненной сепсисом/СШ, не всегда имеет

прогностическое значение в отношении исходов лечения госпитализированных в ОРИТ больных, большую роль играет выраженность органных дисфункций. Однако больные, у которых сепсис и СШ развились после алло-ТГСК, выполненной вне ремиссии, и страдающие РТПХ, имеют неблагоприятный прогноз.

1.4.3.2. Полиорганная дисфункция

Органная дисфункция является частым осложнением алло-ТГСК [106]. В ретроспективном исследовании, в которое были включены 206 реципиентов алло-ГСК, у 16 % из них в течение 200 дней после трансфузии алло-ГСК развилась органная недостаточность, среди них у 12 % – печеночная, у 6 % – почечная недостаточность [106]. На летальность реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, влияло не само по себе злокачественное заболевание, трансплантационные характеристики (режим кондиционирования, тип донора, источник трансплантата), а выраженность дисфункций органов [76, 181, 190]. По данным С. Orvain и соавт. [182], большее количество дисфункций органов на момент госпитализации в ОРИТ связано с увеличением внутрибольничной летальности (ОШ = 1,7, 95 %-й ДИ [1–2,7], $p = 0,04$). Период времени от возникновения первой органной дисфункции до перевода в ОРИТ ассоциировался с увеличением внутрибольничной летальности (ОШ = 1,4, 95 %-й ДИ [1,1–1,8], $p = 0,02$) [182]. Развитие полиорганной дисфункции у реципиентов ГСК в ОРИТ приводило к увеличению летальности до 100 % [117, 130, 190, 195]. Потребность в ИВЛ (ОР = 1,87, 95 %-й ДИ [1,21–2,96], $p = 0,004$), в вазопрессорах (ОР = 2,07, 95 %-й ДИ [1,38–3,19], $p = 0,003$) и алло-ТГСК в анамнезе (ОР = 1,51, 95 %-й ДИ [1,04–2,25], $p = 0,031$) увеличивали летальность, а при сочетании всех этих факторов 6-месячная летальность составила 100% [113].

Гипотензия и/или потребность в вазопрессорах являлись предвестником развития полиорганной недостаточности у реципиентов алло-ГСК [130, 190, 224]. Потребность в вазопрессорах была независимым фактором риска летальности в ОРИТ, внутрибольничной летальности и ухудшала ОВ [52, 101, 113, 159, 241]. Введение вазопрессоров в течение первых 24 ч поступления в ОРИТ ассоциировалось с увеличением 30-дневной летальности (ОШ = 2,35, 95 %-й ДИ [1,28–4,31], $p < 0,01$) и 1-летней летальности (ОШ = 1,65, 95 %-й ДИ [1,12–2,43], $p = 0,01$) [109]. Подобные же результаты были получены N. Vouaci и соавт. [52], согласно которым применение вазопрессоров в десятки раз увеличивало летальность в ОРИТ (ОШ = 72,3, 95 %-й ДИ [4,467 – 1169,9], $p < 0,003$). Сохраняющаяся потребность в вазопрессорах на 3-й день госпитализации в ОРИТ была фактором неблагоприятного исхода (ОР = 2,35, 95 %-й ДИ [1,27–4,36], $p = 0,007$), а при получении вазопрессоров на 5-й день госпитализации все реципиенты алло-ГСК умерли в ОРИТ [78].

Концентрация лактата сыворотки на момент поступления в ОРИТ была значимо выше у умерших в ОРИТ реципиентов алло-ГСК (4,0 ммоль/л, 95 %-й ДИ [0,9–7,1 ммоль/л]) по сравнению с выжившими в ОРИТ (1,9 ммоль/л, 95 %-й ДИ [0,5–3,3 ммоль/л]) ($p < 0,01$) [224]. Повышенная концентрация лактата сыворотки на момент поступления в ОРИТ была значимым фактором риска летальности в ОРИТ (ОШ = 3,2, 95 %-й ДИ [2,4–17,1], $p = 0,03$). Ни один реципиент ГСК с концентрацией лактата сыворотки > 6 ммоль/л не выжил.

Самыми частыми причинами развития ОПП у больных после алло-ТГСК является лекарственная токсичность (ингибиторы кальциневрина, антибиотики, цитостатитики и проч.) и сепсис, к другим причинам относят гиповолемию в результате рвоты и диареи при РТПХ с поражением кишечника, гепаторенальный синдром при ВОБ печени, ТА-ТМА и синдром повышенной проницаемости сосудов при эндотелиальных микрососудистых осложнениях, обструкцию мочевыводящих путей при геморрагическом цистите, цитомегаловирусную инфекцию [12, 23]. Частота ОПП в ОРИТ у реципиентов алло-ГСК достигала 65 % [55], а летальность увеличивалась с утяжелением ОПП: внутрибольничная летальность при ОПП 1 степени составляла 47 %, при ОПП 3 степени – 81 % [55]. Потребность в гемодиализе была ассоциирована с большей внутрибольничной летальностью [159]. В исследовании С. Gilbert и соавт. [100] 20 (6 %) из 319 реципиентов ГСК нуждались в проведении гемодиализа одновременно с ИВЛ. Медиана длительности ЗПТ составила 14 дней (разброс от 1 до 34 дней). 30-дневная летальность — 60 %, внутрибольничная летальность – 90 %, а летальность к моменту окончания наблюдения – 100 %. С. Michel и соавт. [163] показали, что у реципиентов алло-ГСК, не нуждавшихся в проведении ИВЛ и ЗПТ, ОВ была выше по сравнению с теми, кому проводили ИВЛ и ЗПТ ($p = 0,013$). Влияние потребности в ЗПТ на увеличение летальности реципиентов ГСК подтверждено и в других исследованиях [52, 154, 214, 224].

Печеночная дисфункция в ОРИТ у реципиентов алло-ГСК проявлялась чаще всего гипербилирубинемией различной степени выраженности и встречалась в 26 % случаев [45, 190]. Учитывая небольшую частоту ВОБ и поражений печени в рамках РТПХ, чаще всего гипербилирубинемия была следствием инфекции, токсичности препаратов и полиорганной недостаточности [159]. В многофакторном анализе [190] гипербилирубинемия явилась независимым фактором риска внутрибольничной летальности госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК (ОР = 1,002, 95 %-й ДИ [1,001–1,003], $p = 0,0001$), в то время как не во всех работах, оценивавших значение гипербилирубинемии, было показано ее влияние на ОВ [224, 238].

Таким образом, краткосрочные исходы лечения реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями определяются количеством и тяжестью органных дисфункций.

1.4.3.3. Острая дыхательная недостаточность и потребность в респираторной поддержке

До 21 % реципиентов алло-ГСК требовалось проведение ИВЛ [100, 153, 154], а среди тех, кто находился в ОРИТ, в ИВЛ нуждались 47–83 % [153, 154]. В 77 % случаев причиной перевода на ИВЛ среди реципиентов ГСК явилась ОДН [222]. Гипоксемическая ОДН в качестве причины интубации трахеи была независимым предиктором 90-дневной летальности (ОШ = 48,5, 95 %-й ДИ [3,41–690,7]) [108].

Группе из Сиэтла под руководством S.W. Crawford принадлежат наиболее крупные многоцентровые исследования конца 1980-х и начала 1990-х гг., посвящённые результатам проведения ИВЛ у реципиентов ГСК [67, 68, 204]. При анализе 1089 реципиентов ГСК [67], из которых у 1000 больных была выполнена алло-ТГСК, проведение ИВЛ потребовалось 232 (21 %) больным. У 63 (27 %) из них ИВЛ была завершена успешно, при этом 27 из 63 больных ИВЛ была возобновлена повторно, большая часть из них умерла. Через 30 дней 31 (13 %) из 232 больных оставались живыми после успешного завершения ИВЛ, и 16 (7 %) – через 100 дней. Среди больных, которым проводили ИВЛ, 6-месячная выживаемость составила 16 %. В исследовании [68], включившем 1482 реципиента ГСК, у 84 % из которых выполнена алло-ТГСК, ИВЛ проводилась 348 (23 %) больным. Успешно ИВЛ была завершена у 72 (21 %) из них, однако 57 из 72 больных умерли до выписки из стационара. Лишь 15 (4 %) больных, которым проводили ИВЛ, были выписаны из стационара, и только 10 (3 %) из 348 – были живы спустя 6 мес. после трансплантации. Среди больных, которым проводили ИВЛ более 9 сут., не наблюдалось долгосрочной выживаемости [68]. В период с 1980 по 1992 гг. проведение ИВЛ потребовалось у 909 (25 %) из 3635 реципиентов ГСК [204], из них только у 53 (6 %) ИВЛ была успешно завершена, и они были выписаны из стационара, всего 30 (3 %) оставались живыми через год после завершения ИВЛ [204].

Более обнадеживающие результаты получили австралийские исследователи [214] у 717 реципиентов ГСК (алло-ТГСК в 58 % случаев) в период с 1988 по 1998 гг. Среди них проведение ИВЛ потребовалось 50 (7 %) больным, летальность в ОРИТ составила 72 %, 6-месячная выживаемость – 12 %. Реципиентам алло-ГСК проведение ИВЛ требовалось чаще, чем реципиентам ауто-ГСК (соответственно, 10,8 % и 1,4 %, $p < 0,001$), и алло-ТГСК явилась фактором риска необходимости проведения ИВЛ (ОШ = 6,7, 95 %-й ДИ [2,2–20,3]). Факторами риска летальности при проведении ИВЛ стали почечная и печеночная недостаточность ($p < 0,05$), потребность в вазопрессорах ($p < 0,01$).

Многие исследования [28, 75, 117, 187, 195, 237], в которых оценивались исходы лечения реципиентов алло-ГСК, которым потребовалось проведение ИВЛ, включали также больных в ОРИТ, которым ИВЛ не проводилась. По данным S. Jackson и соавт. [117], ИВЛ проводили у 92

больных из включенных в исследование 116 реципиентов ГСК. Внутрибольничная летальность больных, которым проводили ИВЛ, составила 83 %, которым не проводили ИВЛ – 54 % ($p = 0,025$). В исследовании F. Renne и соавт. [190] среди реципиентов алло-ГСК, которым проводили ИВЛ ($n = 122$), летальность в ОРИТ составила 82 %, внутрибольничная летальность – 84 %, 1-летняя выживаемость – 11 %, а среди тех, у которых респираторную поддержку не проводили, внутрибольничная летальность составила 40 %. У реципиентов алло-ГСК, у которых ИВЛ была успешно завершена ($n = 19$), отдаленные результаты оказались лучше: на сроке наблюдения 6 мес. и 12 мес. были живы 17 и 12 больных, соответственно. В другой работе [113] была оценена потребность в ИВЛ и 6-месячная выживаемость у реципиентов ауто-ГСК и алло-ГСК. ИВЛ проводили у 35 (60 %) из 59 реципиентов ауто-ГСК, у них 6-месячная выживаемость составила 20 %. При проведении ИВЛ у 75 (79 %) из 95 реципиентов алло-ГСК 6-месячная выживаемость составила 11 %. У реципиентов ауто-ГСК и алло-ГСК, которым не потребовалась ИВЛ, 6-месячная выживаемость составила 54 % и 80 %, соответственно.

Во многих исследованиях [51, 76, 101, 153, 154, 163, 190, 222] отдельно оценивали эффективность ИВЛ в группе реципиентов алло-ГСК как у более тяжелого контингента, с худшим прогнозом, и не включали реципиентов ауто-ГСК. Летальность в ОРИТ при проведении ИВЛ составила 54 % [163], 100-дневная летальность – 83 % [222]. Потребность в проведении ИВЛ ассоциировалась с ухудшением ОВ ($p < 0,001$): только 2 (5 %) из 39 больных, которым проводили ИВЛ, были живы через год, в то время как среди больных, которым не потребовалась ИВЛ, 1-летняя ОВ составила 32 % [51]. В исследовании S. Lindgaard и соавт. [153] потребность в проведении ИВЛ оказывала значимое влияние на летальность в ОРИТ (54 %, $p = 0,02$), 6-месячную выживаемость (16 %, $p = 0,049$), 1-летнюю выживаемость (11 %, $p = 0,014$), но не влияла на внутрибольничную летальность (80 %, $p = 0,117$). В исследовании С. Лиеск и соавт. [154], в которое с 2000 по 2013 гг. были включены 330 госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК, ИВЛ проводили у 154 (47 %) человек. Проведение ИВЛ ассоциировалось с увеличением летальности в ОРИТ до 77 % ($p < 0,001$). При анализе исторических когорт в этом исследовании было показано, что в период с 2007 по 2013 гг. по сравнению с 2000 по 2006 гг. уменьшилась частота развития ОДН с 43 % до 30 % ($p < 0,05$), а также на 11 % стала меньше внутрибольничная летальность у реципиентов алло-ГСК, которым проводили ИВЛ, что могло быть обусловлено улучшением профилактики и лечения инвазивного аспергиллеза легких, улучшением тактики инфузионной терапии, более редким развитием волемической перегрузки и гидростатического отека легких.

В то же время в некоторых исследованиях не обнаружили ассоциации между проведением ИВЛ у реципиентов алло-ГСК и увеличением летальности [130], что могло быть обусловлено малыми выборками или особенностями селекции больных. Например, в работе А. Кев и соавт.

[130] отмечена предварительная селекция потенциально успешных кандидатов на ИВЛ и исключались больные с заведомо безнадежными ситуациями.

Прогностическое неблагоприятное значение ИВЛ для реципиентов алло-ГСК было подтверждено в мета-анализе [206], включившем 2342 больных из 18 исследований: проведение ИВЛ сопровождалось 12-кратным увеличением летальности в ОРИТ (ОШ = 12,1, 95 %-й ДИ [6,2 – 23,7], $p < 0,001$). В целом, результаты ИВЛ у реципиентов алло-ГСК были хуже (летальность в ОРИТ 53–84 % [76][153]), чем результаты проведения ИВЛ в общей популяции реанимационных больных. По данным обсервационного исследования [87], включившего 5183 больных, которым проводилась ИВЛ в 361 ОРИТ в 20 странах, летальность в ОРИТ составила 31 %.

В ряде работ изучили факторы, влиявшие на результаты ИВЛ у реципиентов ГСК. На результаты ИВЛ влияла длительность ее проведения. У больных, которым ИВЛ проводили более 96 ч, была больше вероятность летального исхода во время госпитализации (ОШ = 4,61, 95 %-й ДИ [3,17–6,7], $p < 0,0001$) [31]. В другом исследовании [108] при проведении ИВЛ у больных после алло-ТГСК продолжительностью от 1 до 24 дней (медиана 9 дней) 90-дневная летальность была тем больше, чем длительнее проводили ИВЛ: 76 % – для тех, кому проводили ИВЛ в течение 7 и 14 дней, 91 % – при ИВЛ продолжительностью более 21 дня.

Сочетание ИВЛ с полиорганной дисфункцией явилась следующим фактором, ухудшающим результаты лечения [100, 108, 222]. Было выявлено, что почечная недостаточность и отсутствие восстановления тромбоцитопоза к моменту начала ИВЛ были предикторами 100-дневной летальности [222]. В работе С. Gilbert и соавт. [100] 30-дневная летальность, внутрибольничная летальность, общая летальность реципиентов ГСК, нуждавшихся в проведении ИВЛ, были 56 %, 63 %, 87 %, соответственно. Среди реципиентов ГСК, которые одновременно нуждались в проведении ИВЛ и ЗПТ, 30-дневная летальность, внутрибольничная летальность, общая летальность были 60 %, 90 % и 100 %, соответственно. Медиана баллов по шкале SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Sequential [Sepsis-Related] score – Шкала динамической оценки органной недостаточности [связанной с сепсисом]) на момент перевода больных на ИВЛ была меньше среди выживших по сравнению с умершими (7,7 против 11,6, $p = 0,009$) [100].

ОРТПХ 2–4 степени до начала ИВЛ была фактором риска ухудшения ОВ в однофакторном анализе (ОШ = 1,72, 95 %-й ДИ [1,13–2,64], $p = 0,01$) [222]. 90-дневная летальность реципиентов алло-ГСК с РТПХ 3 и 4 степени, которым проводилась ИВЛ в период с 2004 по 2011 г., не улучшилась и составила 82 %, что было сравнимо с 85 % 90-дневной летальностью в период с 1997 по 2004 гг. [146].

Не выявлено связи возраста больных с летальностью при проведении ИВЛ у реципиентов ГСК [28, 75, 187, 222]. Источник ГСК, тип донора, режим кондиционирования не влияли на летальность при проведении ИВЛ [222].

К. Price и соавт. [195] проанализировали влияние источника трансплантата на результаты ИВЛ: после трансплантации ГСКК внутрибольничная летальность (69 %) была меньше, чем после трансплантации КМ (69 % против 96 %). Это объяснялось тем, что трансплантация алло-ГСКК сопровождается меньшей токсичностью при кондиционировании, более быстрым восстановлением количества тромбоцитов, меньшим количеством ранних смертей и более частой ранней выпиской из стационара [136]. Лучшим результатам лечения способствовала также более быстрая реконституция Т-клеток и натуральных киллеров при использовании ГСКК, чем КМ [195].

Внедрение неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) привело к уменьшению частоты применения ИВЛ у онкогематологических больных [34]. По данным W. Rabitsch и соавт. [198]. ОДН развилась у 82 из 836 реципиентов алло-ГСК и ауто-ГСК, сразу же были переведены на ИВЛ 47 больных, никто из них не выжил. НИВЛ была начата у 35 больных, состояние 11 (31 %) из них улучшилось в течение 4 ч после начала НИВЛ, однако только 7 (64 %) человек были выписаны из стационара, в то время как остальные, у которых не было получено улучшения при проведении НИВЛ, умерли ($p < 0,001$). В исследовании С. Luesk и соавт. [154] НИВЛ в качестве стартового варианта респираторной поддержки была использована у 39 % реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ ($n = 91$), 60 % из них (55/91) в последующем были переведены на ИВЛ. Проведение НИВЛ не ассоциировалось с увеличением летальности. В случае успешного проведения НИВЛ летальность была существенно меньше, чем при неэффективной НИВЛ, соответственно 9,5% против 75,5 % ($p < 0,001$). Факторами риска неэффективности НИВЛ были мужской пол, грибковая инфекция, почечная недостаточность [220].

Вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) применялась у 12 из 108 реципиентов алло-ГСК, нуждавшихся в проведении ИВЛ в исследовании А. Т. Turki и соавт. [241]. Прогноз при ЭКМО у больных, перенесших алло-ГСК, оценили в многоцентровом исследовании [252], в которое было включено 37 больных острым респираторным дистресс-синдромом: у 30 больных причиной явилась пневмония, у 2 – абдоминальный сепсис, у 2 – альвеолярное кровотечение, у 1 – острое повреждение легких вследствие трансфузий, у 1 – васкулит, у 1 – ОБ в рамках хрТПХ. Успешное отлучение от ЭКМО состоялось у 9 больных (24 %), внутрибольничная выживаемость составила 19 % ($n = 7/37$), и все 7 оставались живы и в ремиссии при медиане срока наблюдения 18 мес. (5 – 30 мес.) после выписки из ОРИТ. Особенности изученной группы больных явились низкая частота

ОРТПХ, инвазивных микозов, отсутствия ремиссий. При этом наблюдались различия в выживаемости между больными, которым потребовалось проведение ЭКМО в первые 240 дней после алло-ТГСК (4 %) и после 240 дня (46 %); ни один больной с ОРТПХ во время проведения ЭКМО не выжил.

Использование высокопоточной оксигенации (ВПО) оценили у 49 (60 %) из 82 реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ [78]. Состояние 30 (61 %) из них ухудшилось во время проведения ВПО, что потребовало интубации трахеи. Не было различий в частоте применения ВПО между выжившими и умершими реципиентами алло-ГСК в ОРИТ ($p > 0,3$).

Таким образом, потребность в инвазивной респираторной поддержке является существенным предиктором летальности у реципиентов алло-ГСК. Основными факторами неблагоприятного исхода при ИВЛ являются гипоксемическая ОДН, длительность ИВЛ, потребность в вазопрессорной терапии, наличие печеночной и почечной дисфункции, ОРТПХ. В России исследования по оценке эффективности ИВЛ среди реципиентов алло-ГСК не проводились.

1.4.3.4. Системы оценки тяжести реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в отделении реанимации и интенсивной терапии

Высокие баллы по шкалам APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score – APACHE – Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений) [135] и SOFA [248] коррелируют с летальностью реципиентов ГСК в ОРИТ. В ретроспективном исследовании [101], включившем 91 реципиента алло-ГСК, было выделено 3 группы риска в соответствии со шкалой SOFA при поступлении в ОРИТ: 1 – SOFA < 8 баллов (ОВ 44 %); 2 – SOFA 8–11 баллов (ОВ 17 %); 3 – SOFA > 11 баллов (ОВ 0%). Высокие баллы по шкале SOFA явились независимым фактором риска 30-дневной летальности (ОР = 1,18, 95 %-й ДИ [1,10–1,27], $p < 0,001$) [101], SOFA \geq 12 баллов в день поступления в ОРИТ – фактор летальности в ОРИТ (ОШ = 10,1, 95 %-й ДИ [2,64–38,7], $p = 0,00074$) [177]. По данным L. Platon и соавт. [193], количество баллов по SOFA на 3 сут. пребывания в ОРИТ было предиктором отдаленной летальности ($p = 0,001$), а отсутствие уменьшения количества баллов по SOFA к 5 сут. пребывания в ОРИТ – неблагоприятным фактором внутрибольничной летальности (ОР = 2,13, 95 %-й ДИ [1,03–4,39], $p = 0,04$), которая достигала 85 % [78]. В первые сутки госпитализации в ОРИТ у выживших было 18 баллов по шкале APACHE II, а у умерших – 28 баллов ($p < 0,001$). Количество баллов по шкале APACHE II было основным независимым фактором летальности в ОРИТ реципиентов ГСК (ОШ = 1,377, 95 %-й ДИ [1,057–1,793], $p = 0,018$) [52]. Тем не менее,

тяжесть состояния по SOFA, оцененная в 11 баллов [101], не должна быть аргументом для отказа в госпитализации в ОРИТ [78]. Напротив, отсроченная госпитализация в ОРИТ после выявления полиорганной дисфункции приводила к увеличению летальности [169]. Ранняя госпитализация в ОРИТ может улучшить выживаемость после алло-ТГСК, о чем свидетельствует увеличение летальности, наблюдавшееся у больных, поступивших в ОРИТ, после предыдущего отказа, и у больных с длительным нарушением функций органов до поступления в ОРИТ [169, 182].

Ряд исследователей считает нерелевантным использование шкал APACHE и SOFA у реципиентов ГСК [28, 51, 222]. В исследовании В. Afessa и соавт. [28] применение шкалы APACHE II не позволило оценить прогноз у реципиентов ГСК, поступивших в ОРИТ с ОДН, вызванной пневмонией: при предсказанной по APACHE II летальности 54 % реальная летальность составила 95 %. Другой проблемой использования этих шкал у онкогематологических больных является оценка тромбоцитопении, которая может быть не только следствием полиорганной дисфункции, но и результатом химиотерапевтического воздействия или функции трансплантата у реципиентов ГСК [17]. В некоторых работах вообще не выявлено связи между баллами по SOFA и летальностью реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями [76].

Для отбора реципиентов алло-ГСК, которые имели бы благоприятные исходы при лечении критических состояний в ОРИТ, в 2017 г. U. Bayraktar и соавт. [45] разработали адаптированную шкалу для оценки прогностического индекса интенсивной терапии (Prognostic Index for Critically Ill Allogeneic Transplantation – PICAT) (Таблица 10).

Таблица 10 – Шкала PICAT 2017 [45]

Параметр	Коэффициент*
Время от госпитализации в стационар до госпитализации в ОРИТ > 30 дней	1,56
Концентрация ЛДГ в сыворотке ≥ 2 верхних границ нормы	1,53
Концентрация билирубина в сыворотке ≥ 34 мкмоль/л	1,24
Концентрация альбумина в сыворотке < 30 г/л	1,04
ОДН как причина госпитализации в ОРИТ	0,97
МНО ≥ 2	0,91
Миелоаблативное кондиционирование	0,67
Возраст > 60 лет	0,43
НСТ-СІ ≥ 2	0,27

Примечания. *количество баллов варьирует от 0 до 8,62. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ОДН – острая дыхательная недостаточность, МНО – международное нормализованное отношение, НСТ-СІ – индекс коморбидности при трансплантации гемопоэтических клеток

Шкала PICAT характеризовалась высокой точностью в предсказании внутрибольничной летальности для реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, а баллы по шкале PICAT ассоциировались с ОВ (OR = 2,1, 95 %-й ДИ [1,8–2,4], $p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC), равная 0,80, в отношении прогноза внутрибольничной летальности при использовании шкалы PICAT была выше, чем при использовании шкал APACHE II (AUC 0,61, $p < 0,001$) и SOFA (AUC 0,72, $p < 0,014$). Внутрибольничная летальность при PICAT 0–2 балла составила 34 %, при 2–4 баллах – 69 %, при > 4 баллах – 91 %. Медиана ОВ при PICAT 0–2 балла составила 7,6 мес., при 2–4 баллах – 0,67 мес., при > 4 баллах – 0,3 мес. Однако применимость данной шкалы недостаточно изучена [51]. С. Michel и соавт. [163] подвергли ее критике, показав отсутствие значимых различий между выжившими и умершими в ОРИТ (4,0 балла против 3,9 баллов, $p = 0,102$) и низкую предсказательную ценность (AUC 0,58, 95 %-й ДИ [0,45–0,71]). По их мнению [163], шкала некорректно учитывала сроки госпитализации в ОРИТ после ТГСК и не оценивала влияние рецидивов и РТПХ.

Таким образом, главными прогностическими факторами летальности реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями являются тяжесть и количество органных дисфункций, потребность в проведении ИВЛ, вазопрессорной терапии, ЗПТ. Общепринятые в интенсивной терапии шкалы SOFA и APACHE могут недооценивать тяжесть состояния реципиентов алло-ГСК. Для больных, перенесших алло-ТГСК, разрабатываются новые системы оценки тяжести.

1.5. Влияние предшествующей интенсивной терапии на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Предшествующие критические состояния и интенсивная терапия не влияли на частоту выполнения алло-ТГСК. При ретроспективном анализе алло-ТГСК [208], выполненных с 2000 по 2016 гг., E. Sarrate и соавт. сравнили результаты лечения между реципиентами ГСК, у которых в анамнезе во время проведения химиотерапии была госпитализация в ОРИТ ($n = 22$), и реципиентами ГСК, у которых до ТГСК не развивались угрожающие жизни состояния и которые не переводились в ОРИТ ($n = 44$). Не выявлено различий в длительности госпитализации после ТГСК, времени восстановления гранулоцитов и тромбоцитов. Однако частота инфекционных осложнений была больше в первой группе (80 % против 46 %, $p = 0,027$). Шесть (27 %) больных из группы ОРИТ и 8 (18 %) больных из группы без ОРИТ нуждались в повторной госпитализации в ОРИТ в течение проведения или после алло-ТГСК ($p = 0,293$). За период наблюдения умерли 12 (54 %) больных из группы ОРИТ и 22 (50 %) больных из группы без ОРИТ.

Похожие результаты были получены в исследовании А.В. Баженова и соавт. [2], в которое были включены 76 больных с *de novo* ОМЛ, разделенные на 2 группы: больные, которым потребовался перевод в ОРИТ, и больные, которые не нуждались в переводе в ОРИТ. В группе с ОРИТ, несмотря на перенесенные жизнеугрожающие состояния, алло-ТГСК выполнялась с той же частотой, что и в группе без ОРИТ. Отдаленные результаты лечения больных, которым понадобилась интенсивная терапия, значимо не отличались от результатов лечения больных без этих осложнений.

Таким образом, предшествующее развитие угрожающих жизни осложнений не оказывало негативного влияния на исходы последующей алло-ТГСК, и потому такие перенесенные осложнения не должны рассматриваться как противопоказание к проведению ТГСК [208].

1.6. Тактика принятия решения о переводе больных в отделение реанимации и интенсивной терапии

В последние десятилетия результаты лечения реципиентов алло-ГСК с жизнеугрожающими осложнениями улучшились, внутрибольничную летальность удалось уменьшить до 37 – 48 % [146, 193]. Это улучшение произошло не только в силу достижений в гематологии и интенсивной терапии, но во многом благодаря изменению принципов принятия решения о переводе в ОРИТ [192]. Критерии и частота перевода в ОРИТ реципиентов алло-ГСК широко варьируют в различных центрах. В некоторых исследованиях в ОРИТ переводили лишь

больных, у которых были шансы благополучного исхода критических состояний, в частности, реципиентов алло-ГСК с неконтролируемой оРТПХ и рефрактерным течением заболевания не переводили в ОРИТ [130, 146]. В канадском исследовании [130] частота госпитализации в ОРИТ реципиентов ГСК составила всего 8,6 %, что объяснялось тем, что в ОРИТ переводили только больных, нуждавшихся в проведении ИВЛ или вазопрессорной терапии и у которых можно было ожидать благоприятный исход лечения. В исследованиях, в которых использовали нестрогие показания к переводу в ОРИТ, частота переводов достигала 35 % [154], а состояние больных было менее тяжелым [181].

Во многих работах обсуждается проблема принятия решения о переводе в ОРИТ больных с неблагоприятным прогнозом [44, 45, 78]. Отсутствуют проспективные исследования в этой области, нет общепринятых соглашений о том, как правильнее проводить отбор больных в критическом состоянии, перенесших алло-ТГСК, для перевода в ОРИТ. Изученные прогностические факторы оценивают результаты интенсивной терапии больных, которые уже находились в ОРИТ, и не могут в полной мере применяться для прогнозирования исходов лечения до перевода в ОРИТ. В связи с этим предпринимаются попытки создания прогностических шкал и индексов, например, PICAT [45] и EASIX-PRE [188], разрабатываются рекомендации и консенсусы. В соответствии с одним из консенсусов [125], даны следующие рекомендации:

- Интенсивная терапия в ОРИТ должна быть начата у реципиентов алло-ГСК, как только возникает острая органная дисфункция. Тяжесть состояния больных и особенности развития органной дисфункции должны регулярно подвергаться переоценке (уровень доказательства – С, сильная рекомендация).

- ИВЛ не должна применяться или продлеваться у реципиентов алло-ГСК, у которых развивается неконтролируемая рефрактерная оРТПХ и полиорганная дисфункция (уровень доказательства – С, сильная рекомендация).

Однако полиорганная дисфункция и РТПХ сами по себе не должны служить поводом для отказа в госпитализации в ОРИТ. С. Richereau и соавт. [192] утверждают, что пришло время предотвратить смерти реципиентов алло-ГСК, первым шагом к чему могут стать «широкое открытие дверей ОРИТ» для больных без РТПХ и с контролируемой РТПХ и надлежащая оценка характера течения РТПХ, а другим шагом – избегание преждевременных решений о неказании или прекращении жизнеобеспечения больных с предоставлением времени для наблюдения за ними в пределах нескольких дней или недель и для переоценки их прогноза.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Общий объем работы

Ретроспективное и проспективное одноцентровые исследования были проведены в ФГБУ «Национальный медицинский центр гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии). В исследования были включены все пациенты в возрасте старше 18 лет и младше 65 лет, которым в период с 01.01.2012 г. по 01.01.2022 г. была выполнена алло-ТГСК. Всего 652 больных после алло-ТГСК были включены в ретроспективное и проспективное исследования, посвященные анализу результатов интенсивной терапии (Таблица 11), 93 из них дополнительно включены в проспективное исследование, посвященное скринингу ТА-ТМА.

Таблица 11 – Характеристика больных, включенных в диссертационное исследование

Характеристика	<i>n</i> = 652
Пол, <i>n</i> (%)	
женский	344 (52,8)
мужской	308 (47,2)
Возраст, медиана (МКИ)	36 (27 – 45)
Диагнозы, <i>n</i> (%)	
Апластическая анемия	22 (3,3)
Бифенотипический острый лейкоз	1 (0,2)
Грибовидный микоз	1 (0,2)
Неходжкинские лимфомы	39 (5,9)
Миелодиспластические синдромы	65 (10,0)
Миелоидная саркома	1 (0,2)
Множественная миелома	8 (1,2)
Миелопролиферативные заболевания	4 (0,6)
Острые лимфобластные лейкозы	168 (25,7)
Острые миелоидные лейкозы	297 (45,5)
Острый промиелоцитарный лейкоз	5 (0,8)
Первичный миелофиброз	14 (2,1)

Продолжение таблицы 11

Характеристика	<i>n</i> = 652
Диагнозы, <i>n</i> (%)	
Синдром Сезари	1 (0,2)
Хронический лимфоцитарный лейкоз	2 (0,3)
Хронический миелолейкоз	21 (3,3)
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	3 (0,5)
Вид донора, <i>n</i> (%)	
Неродственный частично совместимый	110 (16,9)
Неродственный совместимый	183 (28,0)
Родственный частично совместимый	1 (0,2)
Гаплоидентичный	143 (21,9)
Родственный совместимый	215 (33,0)
Источник трансплантата, <i>n</i> (%)	
Костный мозг	268 (41,1)
Пуповинная кровь	1 (0,2)
Стволовые клетки крови	383 (58,7)
Схемы профилактики РТПХ, <i>n</i> (%)	
Содержащие АТГ	330 (50,6)
На основе ПТ-ЦФ	187 (28,7)
$\alpha\beta$ TCR- деплеция	54 (8,3)
Другое	81 (12,4)
Режимы кондиционирования, <i>n</i> (%)	
RIC	524 (80,4)
MAC	124 (19,0)
Без кондиционирования	4 (0,6)
oРТПХ, <i>n</i> (%)	
Да	220 (33,7)
Нет	432 (66,3)

Продолжение таблицы 11

Характеристика	<i>n</i> = 652
ОРИТ, <i>n</i> (%)	
Нет	478 (73,2)
Да	175 (26,8)
Время до ОРИТ, медиана (МКИ)	100 (28 – 192)
Проведено дней в ОРИТ, медиана (МКИ)	8 (3 – 19)

Примечания. МКИ – межквартильный интервал, АТГ – антитимоцитарный глобулин, ПТ-ЦФ – циклофосфамид в посттрансплантационном периоде, R1C – режим кондиционирования пониженной интенсивности, MAC – миелоаблативный режим кондиционирования, oРТПХ – острая реакция «трансплантат против хозяина», ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, TCR – T-cellular receptor (Т-клеточный рецептор)

Пациенты наблюдались и обследовались в следующих клинических и научных подразделениях НМИЦ гематологии: отдел реанимации и интенсивной терапии с группой диализа и дневным стационаром (зав. отделом – д.м.н. Галстян Г.М.), отделение химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (зав. отделением – к.м.н. Кузьмина Л.А.), дневной стационар иммунохимиотерапии гемобластозов после трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (зав. отделением – к.м.н. Васильева В.А.), сектор научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга (руководитель сектора – к.м.н. Дроков М.Ю.), отделение химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (зав. отделением – к.м.н. Фидарова З.Т.), отделение гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (зав. отделением – д.м.н. Звонков Е.Е.), централизованная клиничко-диагностическая лаборатория (зав. лабораторией – к.м.н. Двирнык В.Н.), отдел микробиологии и антимикробной терапии (руководитель группы – д.м.н. Клясова Г.А.), отдел вирусологической диагностики (зав. отдела – д.м.н. Туполева Т.А.), экспресс-лаборатория (зав. лабораторией – Мамлеева С.Ю.), рентгеновское отделение (зав. отделением – к.м.н. Костина И.Э.), отделение эндоскопии с кабинетом ультразвуковой диагностики и функциональной диагностики (зав. отделением – Попова О.Ю.), отделение хирургии (зав. отделением – д.м.н. Данишян К.И.), патологоанатомическое отделение (зав. отделением – д.б.н. Ковригина А.М.). Дополнительное обследование проводилось в лаборатории физиологии рецепторов и сигнальных систем института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН (зав. лабораторией – д.б.н. Авдонин П.В.).

Перед выполнением алло-ТГСК все пациенты после получения информации о преимуществах и рисках процедуры алло-ТГСК (включая РТПХ, органную недостаточность и смерть) подписывали информированное согласие на проведение процедуры.

2.1.1. Процедура трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Показаниями для выполнения алло-ТГСК являлись злокачественные и незлокачественные гематологические заболевания: ОМЛ, включая острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) и миелоидные саркомы, МДС, ОЛЛ, бифенотипический острый лейкоз, лимфомы, множественная миелома, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), ХМЛ, МПЗ, первичный миелофиброз, апластическая анемия.

Виды трансплантации, режимы кондиционирования и схемы иммуносупрессии определяли, исходя из основного заболевания, его статуса, сопутствующих заболеваний и осложнений, доступности того или иного метода лечения. Решения о проведении алло-ТГСК в каждом конкретном случае принимали на основании решения трансплантационной комиссии НМИЦ гематологии.

Стволовые клетки получали либо путем мобилизации и сбора периферических стволовых клеток крови, либо путем пункции КМ. Использовали разные режимы кондиционирования. Миелоаблативные режимы кондиционирования включали высокие дозы бусульфана (> 8 мг/кг) или его эквивалент согласно критериям ЕВМТ. Режимы, отличающиеся от миелоаблативных, были режимами пониженной интенсивности. Все пациенты получали профилактику РТПХ, которая варьировала и менялась с течением времени. Использовали ингибиторы кальциневрина, микофенолата мофетил, циклофосамид, антиtimoцитарный глобулин, $\alpha\beta$ -TCR-деплецию (T-cellular receptor – T-клеточный рецептор), и другие методы профилактики РТПХ в соответствии с принятыми в НМИЦ гематологии протоколами и международными рекомендациями.

2.1.2. Данные пациентов

Информация о демографических, клинических и лабораторных показателях получена из электронной внутрибольничной медицинской информационной системы и архива историй болезней. Учитывали пол, возраст, гематологическое заболевание, явившееся показанием к алло-ТГСК, статус заболевания на момент выполнения алло-ТГСК (ПР, отсутствие ПР), дату алло-ТГСК, типы доноров (родственный совместимый донор (РСД), неродственный совместимый донор (НСД), неродственный частично совместимый донор (НЧСД),

гаплоидентичный донор (ГИД), источник гемопоэтических стволовых клеток (стволовые клетки крови (СКК) или КМ), режимы кондиционирования (MAC, RIC), режимы иммуносупрессии и профилактики РТПХ, инцидентность РТПХ, частоту первичной и вторичной несостоятельности и гипофункции трансплантата, повторные выполнения алло-ТГСК. У больных, которые были госпитализированы в ОРИТ, регистрировали причину госпитализации в ОРИТ, сроки развития критических синдромов, сроки пребывания в ОРИТ, потребность в проведении различных методов жизнеобеспечения (ИВЛ, НИВЛ, ЗПТ, вазопрессорная терапия), результаты лечения в ОРИТ, причины смерти в ОРИТ. У больных, у которых проводили скрининг ТА-ТМА, учитывали частоту гемолиза и шистоцитоза, частоту развития ОПП, неврологических и кардиальных осложнений.

2.1.3. Дизайн исследования, посвященного изучению результатов интенсивной терапии

Исследование диссертационной работы, посвященное изучению результатов интенсивной терапии у реципиентов алло-ГСК, носило ретроспективный характер (Рисунок 5).

Все больные были разделены на две группы: I группа – больные, у которых в перитрансплантационном периоде развились жизнеугрожающие осложнения, и они были госпитализированы в ОРИТ; II группа – больные, которым при проведении алло-ТГСК госпитализация в ОРИТ не потребовалась. Пациенты, пребывавшие в ОРИТ, для дальнейшего анализа были разделены на подгруппы для сравнения результатов интенсивной терапии в зависимости от особенностей выполнения алло-ТГСК и особенностей течения жизнеугрожающих осложнений.

Пациенты, перенесшие алло-ТГСК, которым проводилось плановое оперативное вмешательство, плановые диагностические фибробронхоскопии с выполнением бронхоальвеолярного лаважа, эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии, диагностические люмбальные пункции в условиях ОРИТ и другие плановые манипуляции, перипроцедурально требующие наблюдение врача анестезиолога-реаниматолога, были исключены из анализа результатов интенсивной терапии. Пациенты, которым оперативные вмешательства проводили по неотложным показаниям (ангиографии, трепанации черепа, абдоминальные вмешательства по причине перфорации полых органов, перикардиоцентеза), были включены в анализ.



Рисунок 5 – Дизайн исследования, посвященного изучению результатов интенсивной терапии.

Причины и сроки госпитализации в ОРИТ, результаты лечения в ОРИТ (летальность в ОРИТ) анализировали для каждого реципиента алло-ГСК и для каждой повторной госпитализации в ОРИТ. Отдаленные результаты лечения (ОВ) анализировали для каждого реципиента алло-ГСК, госпитализированного в ОРИТ.

2.1.3. Дизайн исследования, посвященного скринингу трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии

Исследование диссертационной работы, посвященное скринингу ТА-ТМА у реципиентов алло-ГСК, носило проспективный характер (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Дизайн исследования, посвященного скринингу ТА-ТМА

В исследование включены все больные, которым в период с 01.07.2020 г. по 01.07.2021 г. была выполнена алло-ТГСК. Скрининг ТА-ТМА заключался в обследовании реципиентов алло-ГСК в контрольные сроки: -7 день до алло-ТГСК, 0 день алло-ТГСК, +7 день алло-ТГСК, +14 день, +28 день, + 2 месяца, +3 месяца, +6 месяцев, +9 месяцев после алло-ТГСК. Обследование включало в себя: определение концентраций гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, фрагментов красных клеток, ретикулоцитов в общем анализе крови с помощью гематологического анализатора, визуальный подсчет тромбоцитов и шистоцитов в мазке периферической крови, определение сывороточной активности ЛДГ, концентрации сывороточного креатинина, определение концентрации свободного гемоглобина в плазме крови, иммунохимическое исследование сывороточной концентрации гаптоглобина, определение концентрации растворимого МАК терминального фрагмента системы комплемента sC5b-9 (Soluble Terminal Complement Complex C5b-9).

При выявлении признаков гемолиза проводили прямую пробу Кумбса для исключения иммуноопосредованного гемолиза. При подтверждении ТМА проводилось исследование активности ADAMTS13 с целью исключения ТТП.

Анализировали частоту развития гемолиза после алло-ТГСК, частоту подозрений на развитие ТА-ТМА после алло-ТГСК, частоту развития клинически значимой ТА-ТМА, удовлетворяющей международным критериям, сроки развития, особенности клинических проявлений, длительность ТА-ТМА, краткосрочные и отдаленные результаты лечения ТА-ТМА.

2.1.3.1. Метод определения активности ADAMTS13

Взятие образцов крови для определения активности ADAMTS13 проводили при подтверждении ТМА до проведения плазмообмена. Кровь у больных получали путем венепункции одной из периферических вен и собирали в пробирки S-Monovette объемом 5 мл, содержащие 3,2 % раствор цитрата натрия в соотношении 1 часть раствора цитрата натрия, 9 частей крови. Получали бедную тромбоцитами плазму путем центрифугирования цитратной крови со скоростью 1200 g в течение 15 мин при температуре 18°C. При отсутствии технической возможности определения активности ADAMTS13 в день пробоподготовки образцы крови подвергались хранению путем криоконсервирования. Образцы плазмы после центрифугирования распределяли по криопробиркам, маркировали, замораживали при -70°C. Активность ADAMTS13 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Thermo scientific Multiscan FC, Technozym ADAMTS13, the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)) в экспресс-лаборатории ФБГУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (зав. лабораторией – Мамлеева С.Ю.). В методе ИФА на лунки планшета, на стенки которых нанесены антитела к глутатион S-трансферазе (Glutathione transferase – GST), вносили субстрат, меченный GST, в качестве которого использовали либо A2-домен фактора фон Виллебранда. После инкубации, во время которой субстрат связывался с антителами, нанесенными на поверхность лунок, вносили цитратную плазму пациента. Вновь выполняли инкубацию, во время которой ADAMTS13 плазмы расщеплял субстрат, после чего добавляли вторые антитела для определения количества субстрата, оставшегося после действия ADAMTS13. Количество резидуального субстрата было обратно пропорциональным активности ADAMTS13 в плазме.

2.1.3.2. Метод определения концентрации sC5b-9

Взятие образцов крови для определения концентрации sC5b-9 (МАК) проводили в дни контрольных точек исследования. Кровь у больных получали путем венепункции одной из периферических вен и собирали в пробирки S-Monovette объемом 7,5 мл, содержащие 1,6 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты в 1 мл получаемого образца. Пробирки центрифугировали

со скоростью 1200 g в течение 15 минут при температуре 24 °С. Полученные образцы крови подвергались хранению путем криоконсервирования. Для этого из верхнего слоя плазмы отбирали по 1 мл и разливали в две криопробирки. Для взятия плазмы использовали пластиковые пипетки. Криопробирки маркировали и замораживали при -70°С. Концентрацию sC5b-9 определяли методом ИФА (HycultBiotech, Human Terminal Complement Complex ELISA Kit, НК328-01) в лаборатории физиологии рецепторов и сигнальных систем института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН (зав. лабораторией – д.б.н. Авдонин П.В.). В методе ИФА на лунки планшета, на стенки которых нанесены антитела к человеческому МАК, вносили плазму пациента, инкубировали 60 мин при температуре 20-25 °С. После добавляли биотиновые антитела и инкубировали 60 мин при температуре 20-25 °С. Во время инкубации МАК плазмы связывался с антителами, нанесенными на поверхность лунок. Вносили конъюгат пероксидазы стрептовидина, который связывал биотиновые антитела, инкубировали 60 мин при температуре 20-25 °С. После добавляли субстрат тетрометилбензидин, инкубировали 30 мин при температуре 20-25 °С. Во время инкубации конъюгат пероксидазы стрептовидина связывался с субстратом. Реакцию останавливали внесением стоп-раствора. Количество связанного субстрата было пропорциональным концентрации МАК в плазме (норма до 1000 мкЕд/мл).

2.2. Основные понятия

Критические синдромы, явившиеся причинами перевода в ОРИТ, устанавливали ретроспективно: сепсис, СШ, ОДН, неврологические нарушения, кардиальные нарушения (аритмии, инфаркт миокарда, гидроперикард), остановка сердца, ЖКК, ОПечН, ОПП, гипотония вследствие дегидратации, острая надпочечниковая недостаточность, ТМА. При госпитализации в ОРИТ больной мог иметь несколько критических синдромов, однако причиной госпитализации считали те доминирующие состояния, которые послужили непосредственным поводом для наблюдения и лечения в условиях ОРИТ. Решение о госпитализации в ОРИТ принималось реаниматологом и гематологом совместно.

Первой госпитализацией в ОРИТ считали первое поступление в ОРИТ, начиная с периода кондиционирования. Повторной госпитализацией в ОРИТ считали вторую и последующую госпитализацию в ОРИТ после выписки из ОРИТ. Если между выпиской из ОРИТ и повторной госпитализацией прошло менее 24 часов, то это считалось одной госпитализацией в ОРИТ. К поступлению в ОРИТ относили события и состояния, которые возникали в первые 24 часа нахождения в ОРИТ. К посттрансплантационному периоду отнесены события, произошедшие от момента трансфузии трансплантата до даты последнего контакта или смерти больного [200]; перитрансплантационный период (по аналогии с периоперационным) включал события,

произошедшие от момента начала предтрансплантационного кондиционирования, и события посттрансплантационного периода.

Диагнозы *сепсис* и *СШ* устанавливались в соответствии с международными критериями «Сепсис-3» 2016 г. [221]. Под *сепсисом* понимали подозреваемую или документированную инфекцию в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой заключали по увеличению индекса шкалы SOFA на 2 балла и более в сравнении с базовым значением. Под *СШ* понимали клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, увеличением концентрации лактата в артериальной крови более 2 ммоль/л, несмотря на внутривенное введение адекватных объемов жидкости, и требующей введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления ($A_{D_{\text{сред}}}$) более 65 мм рт. ст.

Под *артериальной гипотонией* понимали либо $A_{D_{\text{сред}}} < 65$ мм рт. ст., либо систолическое АД < 90 мм рт. ст. [240]. *Дегидратацию* как причину артериальной гипотонии устанавливали после исключения инфекционных и кардиальных причин гипотонии при наличии других клинических и лабораторных признаков дегидратации.

К *ОДН* относили *гипоксемию*, критериями для которой были уменьшение парциального напряжения кислорода в артериальной крови (p_aO_2) ≤ 60 мм рт. ст. при фракции вдыхаемого кислорода (F_iO_2) 0,21 или уменьшение соотношения $p_aO_2 / F_iO_2 < 300$, или, в случае отсутствия данных о газовом составе артериальной пробы крови, уменьшение сатурации, измеренной пульсоксиметром, $S_pO_2 \leq 90$ %, или необходимость оксигенотерапии для достижения $p_aO_2 > 60$ мм рт. ст., $p_aO_2 / F_iO_2 > 300$, $S_pO_2 > 90$ %. К *ОДН* относили *гиперкапнию* (увеличение парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови (p_aCO_2) > 50 мм рт. ст. [219].

К *неврологическим нарушениям* относили любое угнетение (оглушение, сопор, кома) или изменение сознания (психоз), остро возникшую очаговую, общемозговую или менингеальную неврологическую симптоматику, судорожный синдром, остро возникшие очаговые изменения в веществе головного мозга или дефекты контрастирования сосудов головного мозга по данным компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ангиографии.

Под *аритмиями* понимали любые нарушения ритма и проводимости сердца, отличные от синусного ритма, синусной тахикардии или синусной брадикардии. *Инфаркт миокарда* диагностировали согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда Европейского общества кардиологов от 2018 г. [233]. Под *гидроперикардом* понимали скопление жидкости в полости перикарда, выявленное по данным ультразвукового исследования, влиявшего на центральную гемодинамику или потребовавшего выполнения перикардиоцентеза.

Остановкой СД в качестве причины перевода в ОРИТ считали внезапное развитие неэффективного кровообращения, требующего начала сердечно-легочной реанимации до поступления в ОРИТ.

К *ЖКК* относили поступление крови из желудочно-кишечного тракта вследствие повреждения слизистой оболочки, требующего назначения гемостатического лечения и/или хирургического, эндоскопического вмешательства.

ОПечН определяли на основании клинических рекомендаций Европейской ассоциации изучения печени 2017 г. (EASL – European Association for the Study of the Liver). как острое повреждение печени, сопровождавшееся увеличением маркеров повреждения печени (увеличение концентрации сывороточных трансаминаз) и ухудшением функции печени (международное нормализованное отношение (МНО) $> 1,5$), которое обычно предшествовало клинической картине печёночной энцефалопатии [250]. Увеличением концентраций сывороточных трансаминаз считали увеличение их сывороточных концентраций ≥ 2 -3 норм. Признаками ухудшения функции печени при отсутствии архивных данных о МНО считали уменьшение протромбина по Квику < 60 %, а также увеличение сывороточной концентрации общего билирубина ≥ 22 мкмоль/л.

ОПП диагностировали по критериям Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек 2012 г. (KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [129]: прирост концентрации креатинина сыворотки более 26,5 мкмоль/л в течение суток или диурез $\leq 0,5$ мл/кг/ч. Другим признаком ОПП считали прирост концентрации сывороточного креатинина в 1,5-2 раза в сравнении с концентрацией креатинина до кондиционирования.

Острую надпочечниковую недостаточность как причину артериальной гипотонии устанавливали после исключения инфекционных и кардиальных причин гипотонии при наличии других клинических и лабораторных признаков надпочечниковой недостаточности.

При проведении скрининга ТА-ТМА у реципиентов алло-ГСК *подозрением на гемолиз* считали одновременное увеличение сывороточной концентрации ЛДГ более 300 Ед/л и уменьшение сывороточной концентрации гаптоглобина менее 0,3 г/л.

Подозрением на развитие ТА-ТМА считали:

1. появление немотивированной тромбоцитопении: тромбоциты $< 50 \times 10^9$ /л или уменьшение количества тромбоцитов более чем на 50% от исходных значений или увеличение потребности в трансфузиях концентратов тромбоцитов [110, 205];

2. появление немотивированной анемии: уменьшение концентрации гемоглобина < 70 г/л / или уменьшение концентрации гемоглобина более чем на 20 г/л / или увеличение потребности в трансфузии эритроцитной взвеси [110, 205];

3. увеличение сывороточной активности ЛДГ выше верхнего референсного значения / повышение выше исходного уровня [63, 110, 205];

4. появление или ухудшение дисфункции почек/ появление новой неврологической симптоматики [110].

Диагноз *клинически значимой ТА-ТМА* устанавливали при:

1. Тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$ / или уменьшение концентрации тромбоцитов крови более чем на 50% от исходного значения / или увеличение потребности в трансфузиях концентратов тромбоцитов [110, 205].

2. Уменьшение концентрации гемоглобина $< 70 \text{ г/л}$ / или уменьшение концентрации гемоглобина более чем на 20 г/л / или увеличение потребности в трансфузии эритроцитной взвеси [110, 205].

3. Появление шистоцитов в крови при визуальном подсчете [54, 259].

4. Увеличение сывороточной активности ЛДГ выше верхнего референсного значения / повышение выше исходного уровня [63, 110, 205].

5. Отрицательная прямая проба Кумбса [63, 110].

6. Уменьшение концентрации гаптоглобина $< 0,25 \text{ г/л}$ [63, 205].

7. Повышении плазменной концентрации свободного гемоглобина $> 0,15 \text{ г/л}$ [235].

8. Появление новой неврологической симптоматики/ появление или ухудшение дисфункции почек [110].

2.3. Методы статистической обработки

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронной базе 1С и таблицах Microsoft Office Excel. В работе использованы классические методы статистического анализа: описательный, частотный, дисперсионный, событийный анализ. Для сравнения клинико-лабораторных параметров в дебюте заболевания использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, при анализе таблиц критерий χ^2 , при сравнении оценок выживания и вероятности развития критических состояний – лог-ранк критерий.

Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета R и графической оболочки RStudio, а также пакетов ggplot2, survival, survminer, cmprsk, dplyr. Для описания данных были использованы методы описательной статистики. В таблицах данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (МКИ). Для анализа таблиц

сопряженности более чем 2*2 был использован критерий χ^2 , для анализа таблиц 2*2 – точный тест Фишера. Для оценки общей выживаемости был использован метод Каплана–Мейера. Для сравнения кривых применялся лог-ранк тест. Для анализа влияния перенесенных критических состояний, для лечения которых потребовался перевод в ОРИТ, на отдаленные результаты лечения реципиентов алло-ГСК и сравнения их с группой пациентов, которые не госпитализировались в ОРИТ, использовался лэндмарк анализ, где за время лэндмарка принималась медиана госпитализации в ОРИТ. Группы больных были сбалансированы по диагнозу, гематологическому статусу, источнику стволовых клеток, режиму кондиционирования. При оценке кумулятивной частоты госпитализации в ОРИТ был использован метод конкурирующих рисков. В качестве конкурирующего риска рассматривалась смерть, для сравнения двух и более кривых был использован тест Грея. Анализ прогностических факторов в событийном анализе проводился с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, в которой для каждой независимой переменной была выбрана референтная группа в качестве группы сравнения для вычисления отношения рисков. Порог статистической значимости p во всех тестах был принят равным 0,05.

Глава 3. Интенсивная терапия у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

3.1. Общая характеристика реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

За период с 01.01.2012 г. по 01.01.2022 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было выполнено 744 алло-ТГСК у 652 больных (344 женщины, 308 мужчин), медиана возраста которых была 36 (МКИ 27–45) лет. Госпитализация в ОРИТ потребовалась 175 (26,8 %) реципиентам алло-ГСК (82 женщины, 93 мужчины), их медиана возраста составила 37 лет (Рисунок 7) (Таблица 12). При этом один реципиент алло-ГСК, страдавший ОМЛ из МДС, возраст которого был 62 года, был госпитализирован и умер в ОРИТ при проведении кондиционирования, до трансфузии алло-ГСК, потому в дальнейших расчетах его данные не учитывались.

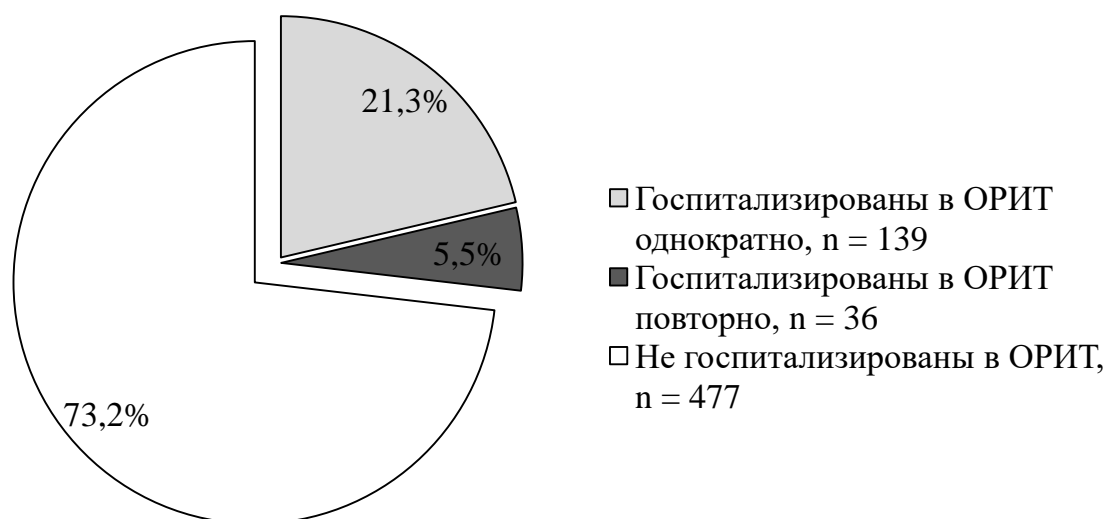


Рисунок 7 – Доля госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК

Сравнительная характеристика госпитализированных и не госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика госпитализированных и не госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК

Характеристика	Реципиенты, госпитализированные в ОРИТ	Реципиенты, не госпитализированные в ОРИТ	<i>p</i>
	<i>n</i> = 175 (26,8 %)*	<i>n</i> = 477 (73,2 %)	
Возраст, годы, медиана (МКИ)	37 (29 – 48)	36 (27– 44)	0,1
Пол, <i>n</i> (%)			
Женский пол, <i>n</i> (%)	82 (47,1)	262 (54,8)	0,082
Мужской пол, <i>n</i> (%)	92 (52,9)	216 (45,2)	
Диагноз, <i>n</i> (%)			
ОМЛ	87 (50,0)	217 (45,4)	
ОЛЛ	41 (23,6)	127 (26,6)	
МДС	16 (9,2)	49 (10,3)	
Неходжкинские лимфомы	11 (6,3)	30 (6,3)	
ХМЛ	8 (4,6)	16 (3,3)	
Апластическая анемия	6 (3,4)	16 (3,3)	
Первичный миелофиброз	3 (1,7)	11 (2,3)	
МПЗ	1 (0,6)	3 (0,6)	
Множественная миелома	1 (0,6)	7 (1,5)	
ХЛЛ	0 (0)	2 (0,4)	
Тип донора, <i>n</i> (%)			
РСД	38 (21,8)	177 (37,0)	< 0,001
НСД	61 (35,1)	122 (25,5)	
НЧСД	38 (21,8)	72 (15,1)	
ГИД	37 (21,3)	107 (22,4)	
Источник трансплантата, <i>n</i> (%)			
КМ	68 (39,1)	200 (41,8)	0,66
СКК	106 (60,9)	277 (57,9)	
Пуповинная кровь	0 (0)	1 (0,2)	

Продолжение таблицы 12

Характеристика	Реципиенты, госпитализированные в ОРИТ	Реципиенты, не госпитализированные в ОРИТ	<i>p</i>
	<i>n</i> = 175 (26,8 %)*	<i>n</i> = 477 (73,2 %)	
Кондиционирование, <i>n</i> (%)			
RIC	137 (78,7)	387 (81,0)	0,01
MAC	33 (19,0)	91 (19,0)	
Без кондиционирования	4 (2,3)	0 (0)	
Профилактика РТПХ, <i>n</i> (%)			
АТГ	70 (40,2)	142 (29,7)	< 0,001
ПТ-ЦФ + АТГ	41 (23,6)	77 (16,1)	
ПТ-ЦФ	38 (21,8)	149 (31,2)	
αβTCR-деплеция	14 (8,0)	40 (8,4)	
Другое	11 (6,3)	70 (14,6)	
Острая РТПХ, <i>n</i> (%)			
Да	84 (48,3)	136 (28,5)	< 0,001
Нет	90 (51,7)	342 (71,5)	
Функция трансплантата, <i>n</i> (%)			
Несостоятельность трансплантата	36 (20,7)	20 (4,2)	< 0,001
Гипофункция трансплантата	19 (10,9)	11 (2,3)	
Нормальная функция трансплантата	119 (68,4)	445 (93,5)	

Примечания. *один реципиент алло-ГСК был госпитализирован и умер в период кондиционирования, до трансфузии алло-ГСК, потому в дальнейших расчетах его данные не учитывались. ОМЛ – острые миелоидные лейкозы, ОЛЛ – острые лимфобластные лейкозы, МДС – миелодиспластические синдромы, МПЗ – миелопролиферативные заболевания, ХМЛ – хронический миелолейкоз, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ПР – полная ремиссия, РСД – родственник совместимый донор, НСД – неродственный совместимый донор, НЧСД – неродственный частично совместимый донор, ГИД – гаплоидентичный донор, КМ – костный мозг, СКК – стволовые клетки крови, RIC – режим кондиционирования пониженной интенсивности, MAC – миелоаблативный режим кондиционирования, РТПХ – реакция «трансплантата против хозяина», АТГ – антиtimoцитарный глобулин, ПТ-ЦФ – циклофосфамид в посттрансплантационном периоде, αβTCR – αβ Т-клеточный рецептор

Госпитализация в ОРИТ была ассоциирована с типом донора ($p < 0,001$), режимами профилактики РТПХ ($p < 0,001$), видом кондиционирования ($p = 0,01$), развитием оРТПХ ($p < 0,001$), нарушением функции трансплантата ($p < 0,001$). Возраст, пол, диагноз реципиентов алло-ГСК и источник трансплантата не ассоциировались с госпитализацией в ОРИТ (см. Таблицу 12).

Распределение по возрастам в группе госпитализированных в ОРИТ больных и в группе не госпитализированных в ОРИТ больных было одинаковым ($p = 0,057$).

Наиболее частым показанием для алло-ТГСК среди госпитализированных в ОРИТ больных были ОМЛ – 50 % ($n = 88/174$), ОЛЛ – 24 % ($n = 41/174$), МДС – 9 % ($n = 16/174$), лимфомы – 6 % ($n = 11/174$) (Рисунок 8) (см. Таблицу 12).

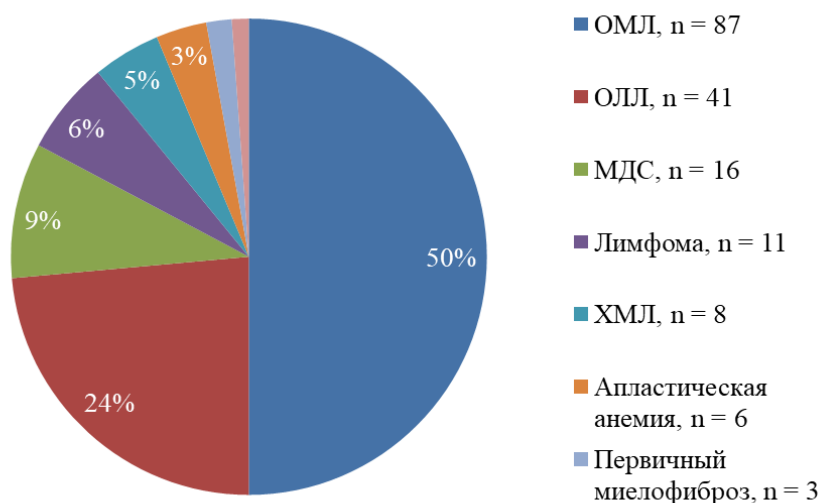


Рисунок 8 – Структура госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК в зависимости от диагноза ($n = 174$)

Среди 53 больных острыми лейкозами, которым алло-ТГСК была выполнена вне ПР, в ОРИТ были переведены 24 (45 %) человека, т.е. почти половина, в то время как среди 419 больных, которым алло-ТГСК была выполнена в ПР, – 104 (24,8 %) больных ($p = 0,003$). Среди 174 госпитализированных в ОРИТ больных 38 больным (22 %) была выполнена алло-ТГСК, полученных от родственных совместимых доноров, 61 больному (35 %) – от неродственных совместимых доноров, 38 больным (22 %) – от неродственных частично совместимых доноров, 37 больным (21 %) – от гаплоидентичных доноров (Рисунок 9) (см. Таблицу 12).

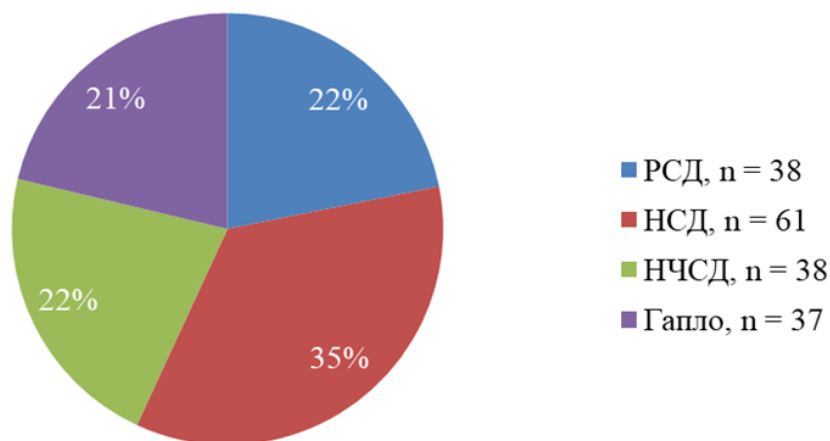


Рисунок 9 – Структура госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК в зависимости от типа донора ($n = 174$)

В ОРИТ чаще госпитализировали больных после неродственных трансплантаций, чем после родственных. В частности, среди 110 реципиентов алло-ГСК от неродственных частично совместимых доноров в ОРИТ перевели 34,5 % больных ($n = 38/110$), в то время как частота перевода в ОРИТ реципиентов алло-ГСК от родственных совместимых доноров составила 17,7 % ($n = 38/215$, $p = 0,001$).

Все 4 больных, которым алло-ТГСК выполняли без предшествующего кондиционирования (по причине аплазии кроветворения после проведения противорецидивных курсов), были переведены в ОРИТ. Реципиентов алло-ГСК, перенесших RIC ($n = 137/524$) и MAC ($n = 33/124$), госпитализировали с одинаковой частотой ($p = 0,99$).

В ОРИТ госпитализировали достоверно больше больных после алло-ТГСК, при которых для профилактики РТПХ использовали режимы, содержавшие АТГ (антитимоцитарный глобулин) (33,6 %; $n = 111/330$) в сравнении с режимами на основе ПТ-ЦФ (20,3 %; $n = 28/187$) ($p = 0,002$). Больных, перенесших $\alpha\beta$ TCR-деплецию, было переведено в ОРИТ больше, чем больных, у которых применяли АТГ, но меньше, чем больных, у которых применяли ПТ-ЦФ, однако статистически недостоверно ($p = 0,34$ и $p = 0,49$).

Из 220 больных, у которых развилась острая РТПХ, 84 (38,2 %) были переведены в ОРИТ, а среди 432 больных, у которых не было оРТПХ, в ОРИТ перевели почти в 2 раза меньше – 90 (20,8 %) человек ($p < 0,001$).

Всего было 226 госпитализаций в ОРИТ 175 реципиентов алло-ГСК. Повторные госпитализации в ОРИТ составили 22,5 % ($n = 51/226$): 36 больных поступали в ОРИТ два раза, 11 больных – 3 раза, 4 больных – 4 раза. Госпитализация в ОРИТ после повторных алло-ТГСК

потребовалась в 29 случаях: 22 госпитализации в ОРИТ после 2-й алло-ТГСК, 4 госпитализации в ОРИТ – после 3-й алло-ТГСК, 3 госпитализации в ОРИТ – после 4-й алло-ТГСК. Медиана количества госпитализаций в ОРИТ для больных, перенесших алло-ТГСК, составила 20 поступлений (МКИ: 14,5 – 28,5) или, в пересчете на число больных, – 15 реципиентов алло-ГСК (МКИ: 11 – 21) в год (Таблица 13).

Таким образом, после проведения алло-ТГСК 26,8 % реципиентов нуждались в госпитализации в ОРИТ в связи с развитием жизнеугрожающих состояний, пятая часть из которых в последующем повторно госпитализировали в ОРИТ. Медиана возраста госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК составила 37 лет. Госпитализированные в ОРИТ реципиенты алло-ГСК и не госпитализированные в ОРИТ реципиенты алло-ГСК не различались по полу, возрасту, структуре диагнозов, однако поступление в ОРИТ было ассоциировано с алло-ТГСК, которая выполнялась вне ПР острых лейкозов ($p = 0,016$). Вид донора, режимы профилактики РТПХ, режим кондиционирования, функция трансплантата и оРТПХ ассоциировались с госпитализацией в ОРИТ: в ОРИТ чаще поступали больные, которым выполняли алло-ТГСК от неродственных доноров, у которых применяли АТГ для профилактики РТПХ, в посттрансплантационном периоде была оРТПХ.

Таблица 13 – Число реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, и количество госпитализаций в ОРИТ с 01.01.2012 г. по 01.01.2022 г.

Годы	Все реципиенты алло-ГСК, <i>n</i>	Число реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, <i>n</i> (%) – доля реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ от числа всех реципиентов алло-ГСК	Все алло-ТГСК, <i>n</i> *	Количество госпитализаций в ОРИТ, <i>n</i> (%) – доля госпитализаций в ОРИТ от количества всех алло-ТГСК
2012	31	5 (16)	32	6 (19)
2013	30	13 (43)	33	19 (58)
2014	45	13 (29)	47	18 (38)
2015	49	9 (18)	60	11 (18)
2016	66	18 (27)	70	22 (31)
2017	65	17 (26)	78	25 (32)
2018	68	24 (35)	80	32 (40)
2019	92	30 (33)	107	35 (33)
2020	90	27 (30)	111	34 (31)
2021	116	16 (14)	126	20 (16)
2022	–	3**	–	3**
Всего	652	175	744	226
Медиана (МКИ)	74 (50,25 – 100,25)	15 (11 – 21)	65,5 (46 – 84,5)	20 (14,5 – 28,5)

Примечания. *из-за повторных алло-ТГСК было больше трансплантаций, чем реципиентов. **больные, которым алло-ТГСК была выполнена в 2021 г., но которые поступили в ОРИТ в 2022 г.

3.2. Сроки госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Общая вероятность госпитализации в ОРИТ реципиентов алло-ГСК в течение всего времени наблюдения после первой алло-ТГСК составила 30,8 %, вероятность госпитализации в ОРИТ в течение первых 100 дней с момента первой алло-ТГСК – 10,5 % (Рисунок 10, Рисунок 11). В течение первого года после алло-ТГСК наблюдался наибольший прирост кумулятивной частоты госпитализации в ОРИТ, который в дальнейшем оставался на плато.

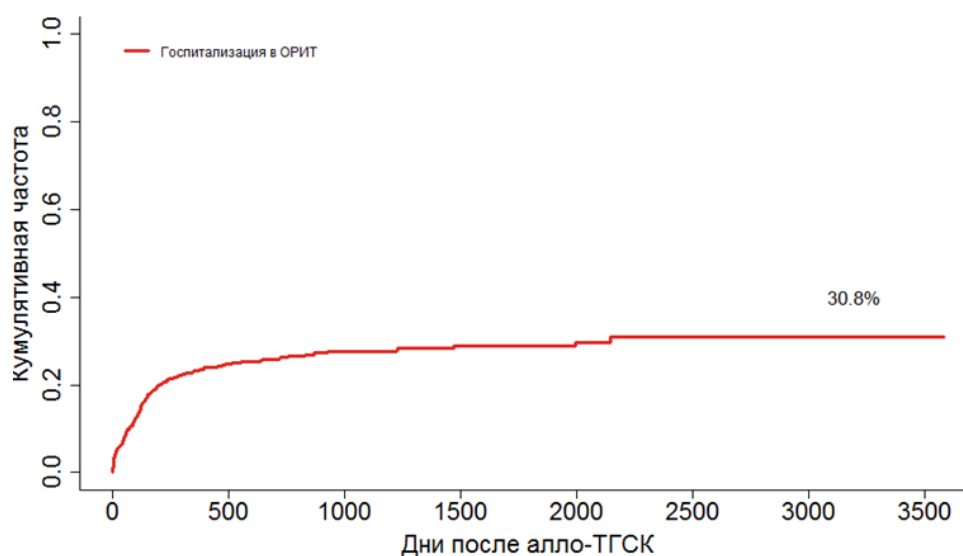


Рисунок 10 – Общая вероятность госпитализации в ОРИТ для реципиентов алло-ГСК

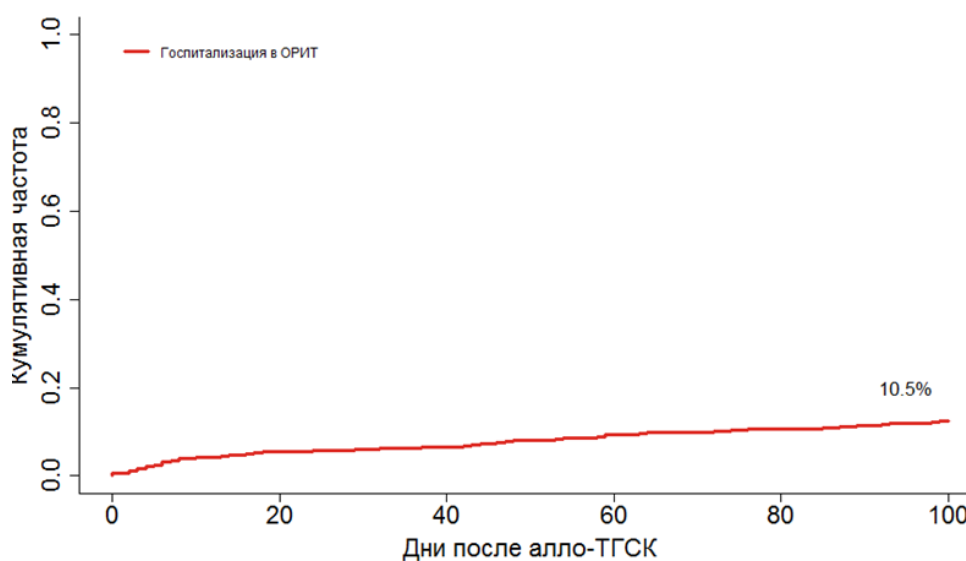


Рисунок 11 – Вероятность госпитализации в ОРИТ для реципиентов алло-ГСК в течение первых 100 дней после первой алло-ТГСК

Летальность вне рецидива для всех реципиентов алло-ТГСК ($n = 652$) составила 37,5 %. Кривая вероятности летальности вне рецидива (Рисунок 12) была схожа с кривой вероятности госпитализации в ОРИТ (см. Рисунок 10).

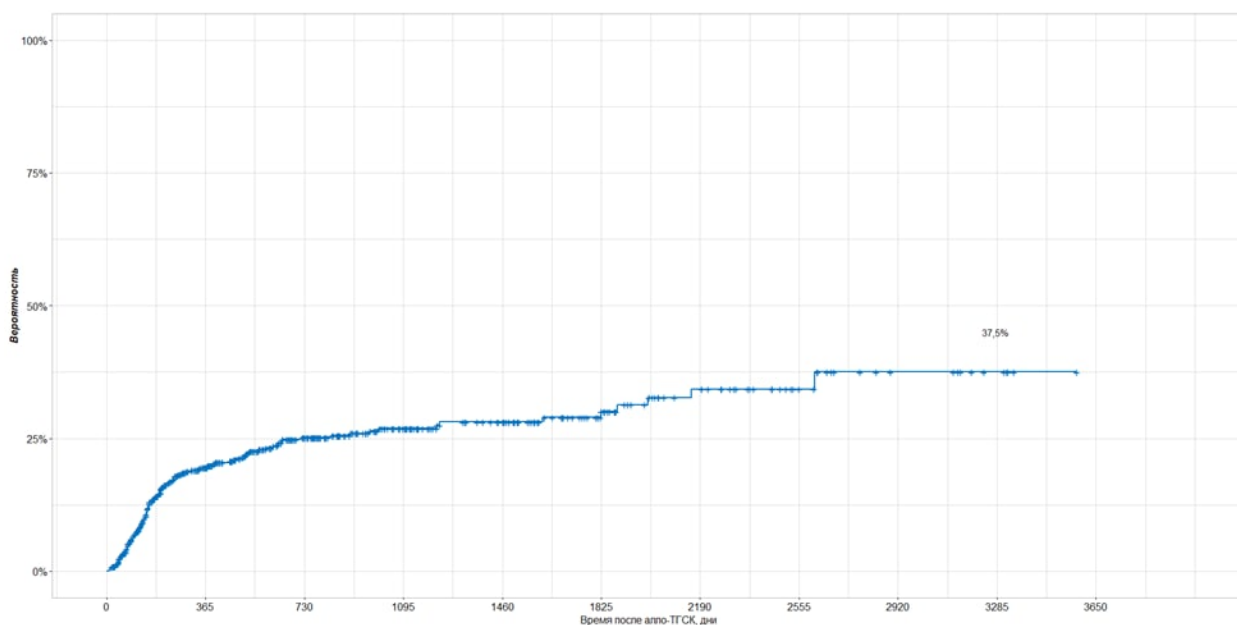


Рисунок 12 – Летальность вне рецидива для реципиентов алло-ТГСК

Медиана времени от выполнения первой алло-ТГСК до первой госпитализации в ОРИТ ($n = 174$) составила +100 дней (МКИ 28 – 192 дней). При анализе всех госпитализаций в ОРИТ ($n = 226$) медиана времени от выполнения первой алло-ТГСК до госпитализации в ОРИТ составила 118 дней (МКИ 43 – 228 дней).

Наибольшее количество госпитализаций в ОРИТ было в первый год после выполнения первой алло-ТГСК – 83 %, причем 44 % – в течение первых 100 дней (Рисунок 13).

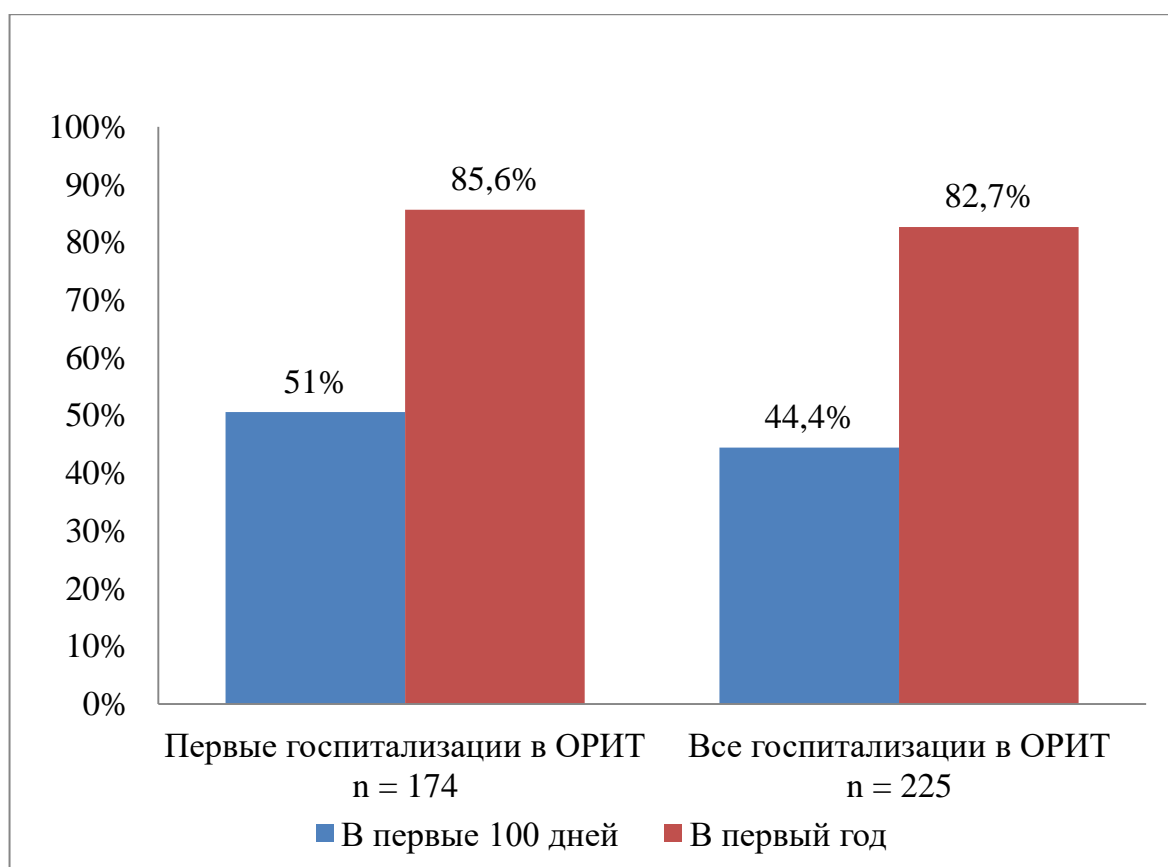


Рисунок 13 – Распределение реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, и всех госпитализаций в ОРИТ в зависимости от времени после первой алло-ТГСК

В период проведения кондиционирования было 7 госпитализаций в ОРИТ ($n = 7$ реципиентов алло-ГСК), в день выполнения ТГСК (день 0) – 4 госпитализации ($n = 4$ реципиентов алло-ГСК). Непосредственно во время пребывания в ОРИТ алло-ТГСК была выполнена 11 больным, находившимся в критических состояниях. Большая часть госпитализаций в ОРИТ (95,6 %) состоялась в посттрансплантационном периоде (после дня 0): в первые 30 дней от момента выполнения алло-ТГСК было 40 госпитализаций, в период с +30 дня по +100 день – 50 госпитализаций, после +100 дня – 125 госпитализаций (Рисунок 14).

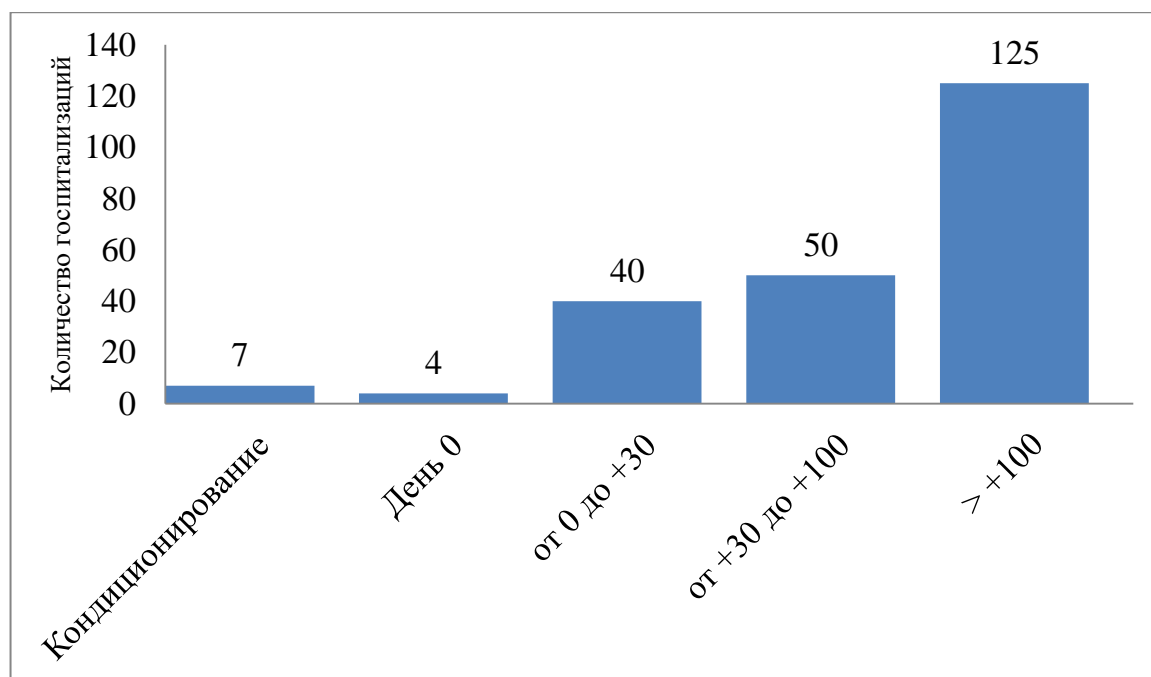


Рисунок 14 – Сроки госпитализации в ОРИТ в зависимости от этапов трансплантационного периода ($n = 226$)

В течение года после первой трансплантации реципиенты алло-ГСК, полученных от гаплоидентичных доноров, поступили в ОРИТ в более ранние сроки (медиана +30 дней (МКИ 6 – 85 дней)) по сравнению с реципиентами алло-ГСК, полученных от других типов доноров: от родственных совместимых доноров – +108 дней (МКИ 4 – 140 дней) ($p = 0,046$), от неродственных совместимых доноров – +96 дней (МКИ 45 – 172 дней) ($p < 0,001$), от неродственных частично совместимых доноров – +87 дней (МКИ 34 – 145 дней) ($p = 0,033$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Сроки госпитализации в ОРИТ в зависимости от типа донора в течение первого года от момента кондиционирования перед выполнением первой алло-ТГСК ($n = 149$)

Тип донора	Сроки госпитализации в ОРИТ от момента выполнения первой алло-ТГСК		
	Минимум, дни	Максимум, дни	Медиана (МКИ), дни
РСД, $n = 31$	-8	+274	108 (4 – 140)
НСД, $n = 54$	-5	+347	96 (45 – 172)
НЧСД, $n = 30$	+2	+309	87 (34 – 145)
ГИД, $n = 34$	+3	+346	30 (7 – 85)
Всего, $n = 149$	-8	+347	76 (16 – 141)

Примечания. МКИ – межквартильный интервал. РСД – родственный совместимый донор, НСД – неродственный совместимый донор, НЧСД – неродственный частично совместимый донор, ГИД – гаплоидентичный донор

Выявлены также различия в сроках госпитализации в ОРИТ в зависимости от режимов профилактики РТПХ ($p < 0,0001$). При попарном сравнении в случаях, когда для профилактики РТПХ использовали режимы, содержавшие АТГ ($n = 91$), госпитализации в ОРИТ происходили в более поздние сроки (медиана +149 день; МКИ 93 – 360 дней), чем когда использовали режимы профилактики РТПХ на основе ПТ-ЦФ ($n = 51$) (медиана +52 день; МКИ 16 – 319 дней) ($p < 0,0001$), и когда для профилактики РТПХ применяли $\alpha\beta$ ТСР-деплецию ($n = 22$) (медиана +56 день; МКИ 6 – 131 дней) ($p = 0,012$). Госпитализации в ОРИТ после алло-ТГСК, при которых для профилактики РТПХ применяли режим, содержавший ПТ-ЦФ в сочетании с АТГ ($n = 31$), также происходили в более поздние сроки (медиана +166 день; МКИ 105 – 394 дней) в сравнении с госпитализациями в ОРИТ после алло-ТГСК, при которых для профилактики РТПХ применяли режимы на основе только ПТ-ЦФ ($n = 51$) (медиана +52 день; МКИ 16 – 319 дней) ($p = 0,016$).

При анализе только первых госпитализаций в ОРИТ после первых алло-ТГСК ($n = 174$ реципиентов алло-ГСК) больные, у которых для профилактики РТПХ применяли $\alpha\beta$ ТСР-деплецию ($n = 14$), поступили в ОРИТ в более ранние сроки (медиана +7 дней), чем больные, у которых для профилактики РТПХ применяли любые другие режимы (Таблица 15).

Таблица 15 – Сроки госпитализации в ОРИТ от момента кондиционирования перед выполнением первой алло-ТГСК в зависимости от режимов профилактики РТПХ при анализе первых госпитализаций в ОРИТ ($n = 174$)

Режим профилактики РТПХ	Сроки госпитализации в ОРИТ от момента выполнения первой алло-ТГСК		
	Минимум, дни	Максимум, дни	Медиана (IQR), дни
АТГ, $n = 69$	-6	+2145	124 (66 – 242)
ПТ-ЦФ + АТГ, $n = 41$	-2	+1226	139 (54 – 287)
ПТ-ЦФ, $n = 38$	-8	+462	42 (15 – 99)
$\alpha\beta$ TCR-деплеция, $n = 14$	+3	+391	7 (6 – 63)
ЦСА + МТХ, $n = 6$	-1	+867	154 (32 – 220)
Другое, $n = 6$	+4	+581	68 (35 – 166)
Всего, $n = 174$	-8	+2145	100 (25 – 194)

Примечания. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», АТГ – антитимоцитарный глобулин, ПТ-ЦФ – циклофосфамид в посттрансплантационном периоде, $\alpha\beta$ TCR – $\alpha\beta$ Т-клеточный рецептор, ЦСА – циклоспорин А, МТХ – метотрексат

Таким образом, общая вероятность госпитализации в ОРИТ для реципиентов алло-ГСК в течение всего времени наблюдения после первой алло-ТГСК составила 30,8 %, а наибольший рост кумулятивной частоты госпитализации в ОРИТ происходил в течение первого года после алло-ТГСК. При этом 85,6 % больных были госпитализированы в ОРИТ в течение первого года после алло-ТГСК, а 51 % больных – в течение раннего посттрансплантационного периода (до +100 дня). Медиана госпитализации в ОРИТ в связи с развитием жизнеугрожающих состояний у больных в перитрансплантационном периоде составила +100 день от первой алло-ТГСК. Жизнеугрожающие состояния развивались у больных, в том числе, в период кондиционирования и в день трансфузии трансплантата. В ряде случаев трансфузии трансплантата выполняли больным, уже находившимся в критических состояниях во время пребывания в ОРИТ. Больные, перенесшие алло-ТГСК, полученных от гаплоидентичных доноров, госпитализировались в ОРИТ в более ранние сроки, чем больные, перенесшие алло-ТГСК, полученных от других типов доноров. Режимы профилактики РТПХ влияли на сроки развития критических состояний: больные, у которых применялись режимы, содержащие АТГ, госпитализировались в ОРИТ в более поздние сроки, чем больные, у которых применяли режимы на основе платформы с использованием ПТ-ЦФ. Больные, у которых применяли

$\alpha\beta$ TCR-деплецию, поступали в ОРИТ в наиболее ранние сроки (+7 день) после алло-ТГСК в сравнении с любыми другими режимами.

3.3. Факторы риска возникновения жизнеугрожающих осложнений, которые потребовали госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии

При анализе факторов риска возникновения показаний к госпитализации в ОРИТ оценивали демографические характеристики (возраст, пол), диагноз и показания к выполнению алло-ТГСК, вид алло-ТГСК в зависимости от типа донора, режим кондиционирования, режим профилактики РТПХ, развитие несостоятельности трансплантата и оРТПХ в посттрансплантационном периоде.

При событийном анализе наибольшая вероятность госпитализации в ОРИТ была после трансплантаций алло-ГСК, полученных от неродственных частично совместимых доноров (39,3 %) и от неродственных совместимых доноров (35,4 %). Вероятность госпитализации в ОРИТ после трансплантаций алло-ГСК, полученных от гаплоидентичных доноров (26,7 %) была выше, чем после трансплантаций алло-ГСК, полученных от родственных совместимых доноров (21,9 %) ($p = 0,001$). Больные, перенесшие алло-ТГСК от неродственных и несовместимых доноров (гаплоидентичных и частично совместимых) чаще поступали в ОРИТ в первый год после алло-ТГСК (Рисунок 15).

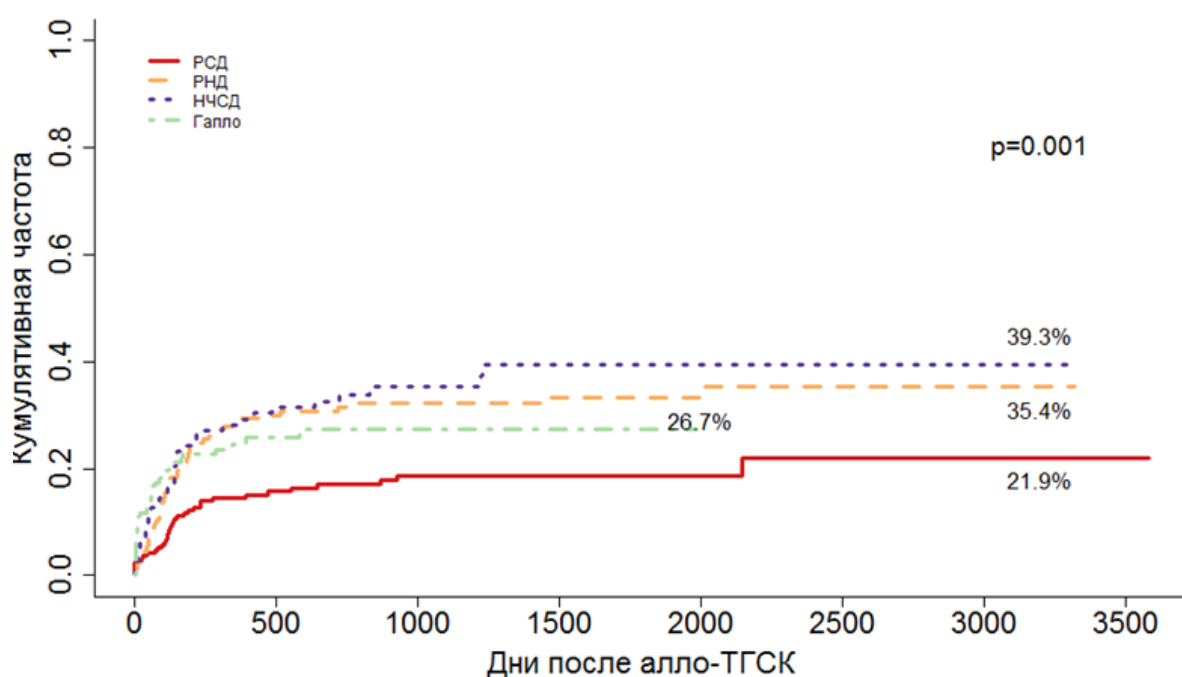


Рисунок 15 – Событийный анализ госпитализаций в ОРИТ в зависимости от типа донора

При более подробном событийном анализе госпитализаций в ОРИТ в течение первых 100 дней после первой алло-ТГСК, представленном на Рисунке 16, выявлено, что вероятность госпитализации в ОРИТ больных после трансплантаций алло-ГСК, полученных от гаплоидентичных доноров, была наибольшей в ранние сроки в сравнении с другими видами алло-ТГСК и составила 17,4 % ($p = 0,001$), причем наибольший прирост вероятности госпитализации в ОРИТ после гапло-ТГСК наблюдался в течение первых 20 дней.

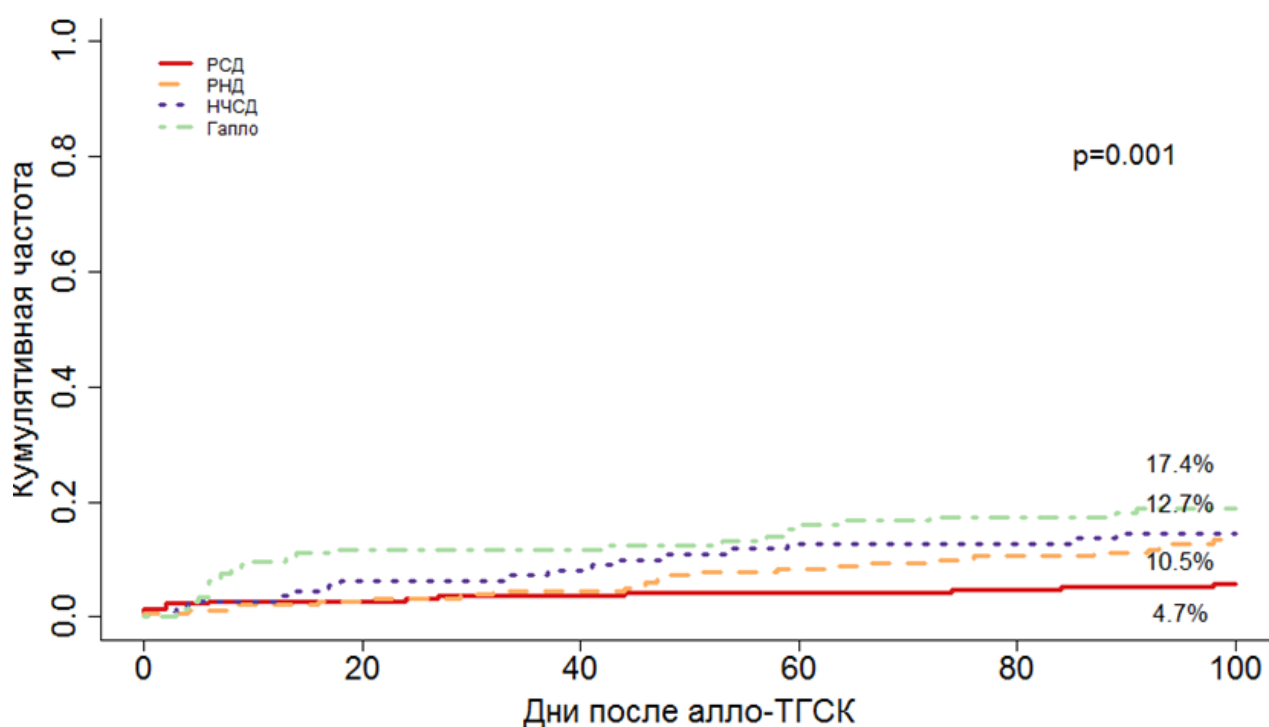


Рисунок 16 – Событийный анализ госпитализаций в ОРИТ в течение первых 100 дней после алло-ТГСК в зависимости от типа донора

Все 4 больных, которым алло-ТГСК выполнили без предшествующего кондиционирования (по причине аплазии кроветворения после проведения противорецидивных курсов), были переведены в ОРИТ (Рисунок 17). Вероятность госпитализации в ОРИТ больных, перенесших МАС и RIC, составила 27,7 % и 31,2 %.

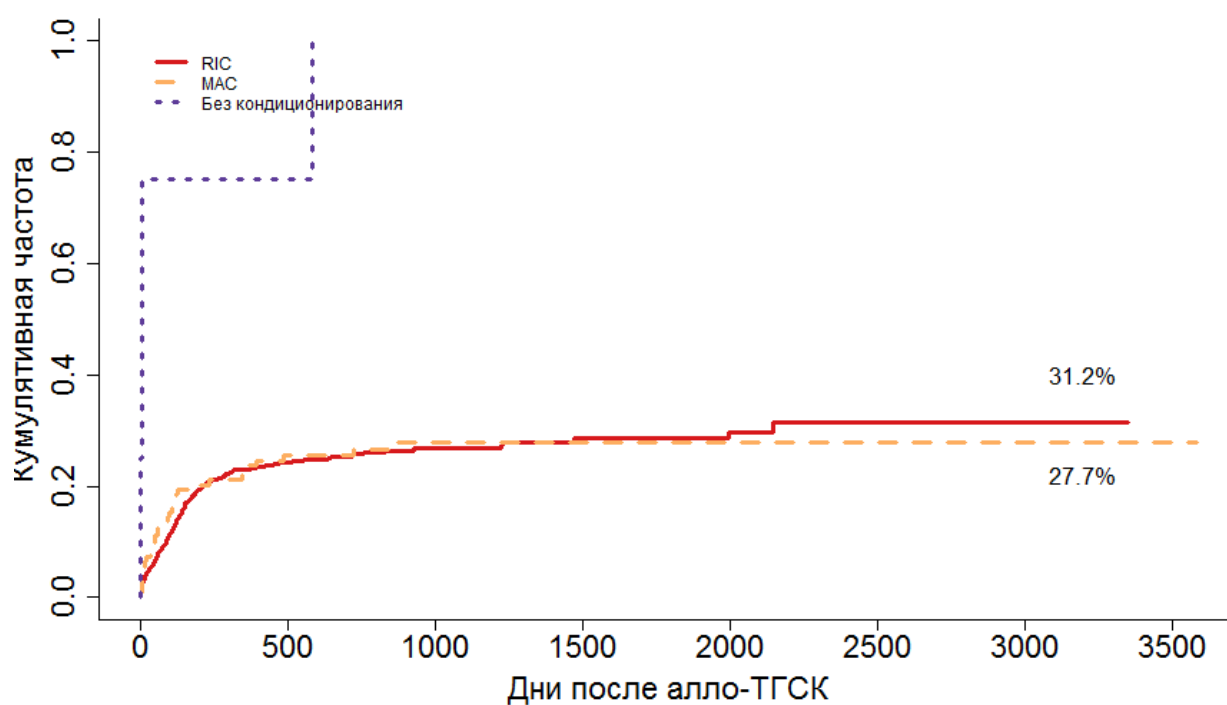


Рисунок 17 – Событийный анализ госпитализаций в ОРИТ в зависимости от режима кондиционирования

Варианты режимов профилактики РТПХ влияли на вероятность госпитализации в ОРИТ. Вероятности госпитализации в ОРИТ были наибольшими после применения режимов, содержащих АТГ и АТГ в сочетании с ПТ-ЦФ, и составляли 36,7 % и 35,4 %, соответственно. Вероятность госпитализации в ОРИТ после $\alpha\beta$ TCR-деплеции (26,5 %) была выше, чем после режимов на основе платформы с ПТ-ЦФ (21 %) ($p = 0,02$) (Рисунок 18).

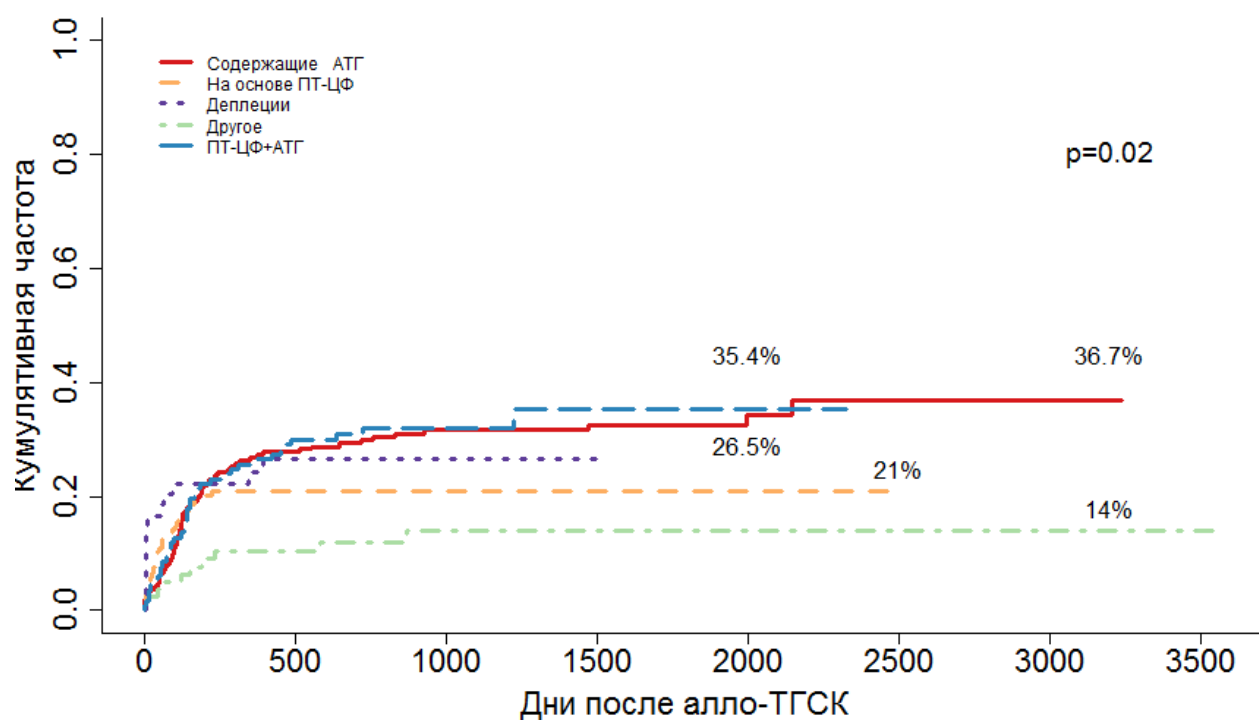


Рисунок 18 – Событийный анализ госпитализаций в ОРИТ в зависимости от режима профилактики РТПХ

При анализе первых 100 дней после алло-ТГСК обнаружено, что больные, у которых для профилактики РТПХ применяли $\alpha\beta$ TCR-деплецию, имели наибольшую вероятность госпитализации в ОРИТ ($p = 0,03$), причем вероятность госпитализации в ОРИТ резко возрастала в течение первых 10-15 дней после алло-ТГСК, после чего не увеличивалась (Рисунок 19).

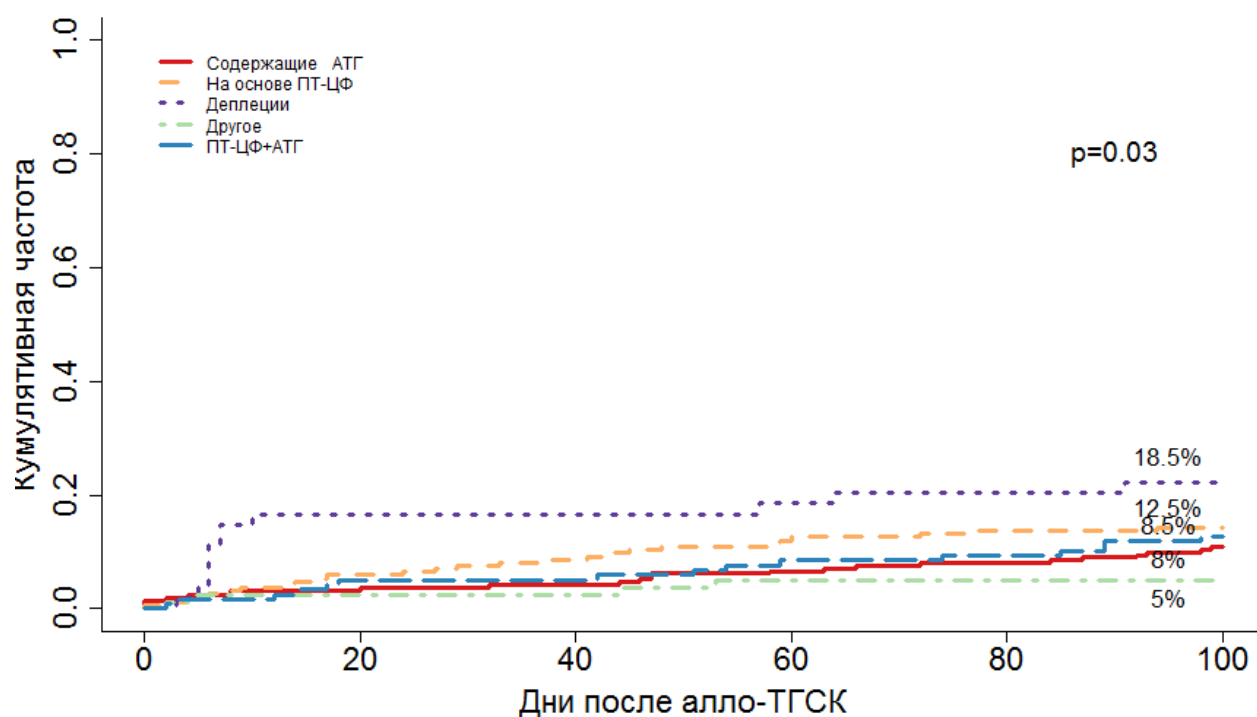


Рисунок 19 – Событийный анализ госпитализаций в ОРИТ в течение первых 100 дней после алло-ТГСК в зависимости от режима профилактики РТПХ

Согласно данным многофакторного анализа (Рисунок 20), значимыми независимыми факторами риска перевода больных в ОРИТ были: выполнение алло-ТГСК у больных острыми лейкозами, у которых не была достигнута ремиссия, по сравнению с больными у которых алло-ТГСК была выполнена в состоянии ремиссии (ОР = 2,10, 95 %-й ДИ [1,28 – 3,44], $p = 0,003$); выполнение алло-ТГСК без предшествующего кондиционирования (по причине аплазии кроветворения после проведения противорецидивных курсов) по сравнению с RIC (ОР = 30,63, 95 %-й ДИ [8,787 – 107,04], $p < 0,001$), развитие оРТПХ по сравнению с теми, у кого не было оРТПХ (ОР = 2,04, 95 %-й ДИ [1,459 – 2,85], $p < 0,001$), несостоятельность (ОР = 2,51, 95 %-й ДИ [1,58 – 3,97], $p < 0,001$) и гипофункция трансплантата (ОР = 2,85, 95 %-й ДИ [1,6 – 5,05], $p < 0,001$) по сравнению с отсутствием таких нарушений. Выполнение алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров почти в 2 раза увеличивало риск по сравнению с родственными совместимыми донорами, однако статистически не значимо в данной модели (ОР = 1,74, 95 %-й ДИ [0,947 – 3,19], $p = 0,075$). Использование режимов профилактики РТПХ без включения АТГ и ПТ-ЦФ и без $\alpha\beta$ TCR-деплеции уменьшало риск госпитализации в ОРИТ (ОР = 0,35, 95 %-й ДИ [0,159 – 0,78], $p = 0,01$).

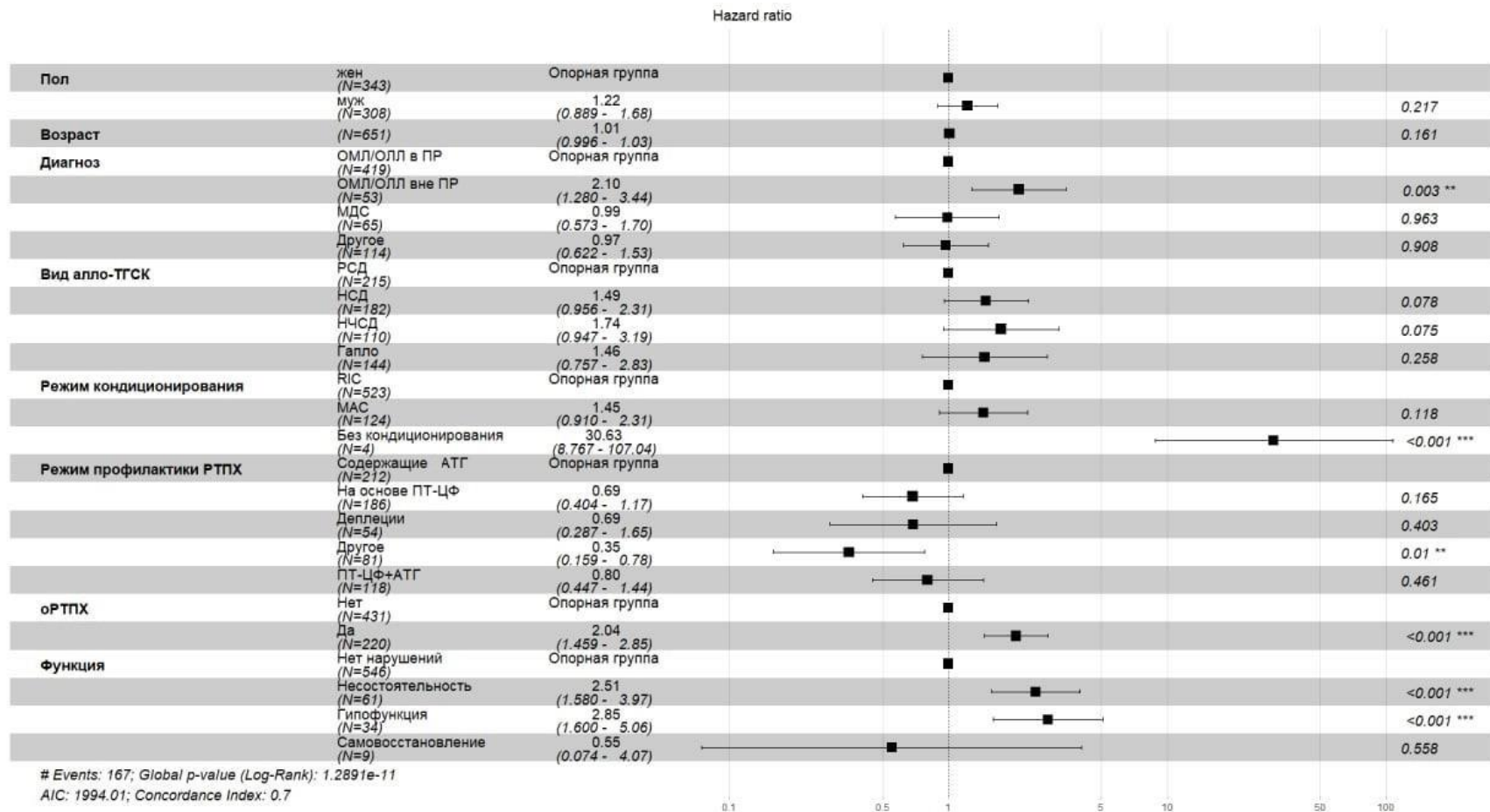


Рисунок 20 – Факторы риска госпитализации в ОРИТ после алло-ТГСК (модель пропорциональных рисков Кокса)

Примечания. ОМЛ – острые миелоидные лейкозы, ОЛЛ – острые лимфобластные лейкозы, МДС – миелодиспластические синдромы, ПР – полная ремиссия, РСД – родственный совместимый донор, НСД – неродственный совместимый донор, НЧСД – неродственный частично совместимый донор, ГИД – гаплоидентичный донор, КМ – костный мозг, СКК – стволовые клетки крови, RIC – режим кондиционирования пониженной интенсивности, MAC – миелоаблативный режим кондиционирования, РТПХ – реакция «трансплантата против хозяина», АТГ – антилимфоцитарный глобулин, ПТ-ЦФ – циклофосфамид в посттрансплантационном периоде.

Таким образом, факторами риска развития жизнеугрожающих осложнений были: выполнение алло-ТГСК у больных острыми лейкозами, у которых не была достигнута ПР (ОР = 2,10, 95 %-й ДИ [1,28 – 3,44], $p = 0,003$), выполнение алло-ТГСК без кондиционирования у больных с аплазией кроветворения после циторедуктивной химиотерапии (ОР = 30,63, 95 %-й ДИ [8,787 – 107,04], $p < 0,001$), несостоятельность (ОР = 2,51, 95 %-й ДИ [1,58 – 3,97], $p < 0,001$) и гипофункция трансплантата (ОР = 2,85, 95 %-й ДИ [1,6 – 5,05], $p < 0,001$), острая РТПХ (ОР = 2,04, 95 %-й ДИ [1,459 – 2,85], $p < 0,001$). При событийном анализе выявлено, что больные после гапло-ТГСК и больные после $\alpha\beta$ TСR-деплеции чаще поступали в ОРИТ в течение ранней фазы трансплантационного периода до приживления трансплантата.

3.4. Критические состояния у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и причины госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии

При анализе жизнеугрожающих осложнений, которые послужили причинами госпитализации в ОРИТ, учитывали все госпитализации в ОРИТ с учетом повторных поступлений ($n = 226$).

Главными причинами перевода в ОРИТ были: сепсис/СШ (27,9 %), ОДН (23,9 %), неврологические нарушения (17,7 %), которые возникали значительно чаще, чем остальные причины ($p = 0,045$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Госпитализации в ОРИТ ($n = 226$) в зависимости от причин и периодов алло-ТГСК

Причина перевода	Периоды алло-ТГСК, дни				Всего, n
	Конд.	0–+30	+30–+100	>+100	
Сепсис/СШ, n (%)	3 (5)	17 (27)	15 (24)	28 (44)	63
Гипоксемическая ОДН, n (%)	2 (4)	10 (19)	13 (25)	29 (54)	54
Гиперкапническая ОДН, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (100)	7
Неврологические нарушения					
Инфекция ЦНС, n (%)	0 (0)	2 (11)	0 (0)	15 (88)	17
Геморрагический инсульт, n (%)	0 (0)	2 (29)	3 (42)	2 (29)	7
Ишемический инсульт, n (%)	1 (33)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	3
Нейротоксичность, n (%)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	1 (33)	3
Прочее, n (%)	1 (10)	1 (10)	3(30)	5(50)	10
Кардиологические нарушения					
Аритмии, n (%)	0 (0)	7(58)	1 (8)	4 (34)	12
Инфаркт, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1
Гидроперикард, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	2 (67)	3
Остановка сердца, n (%)	0 (0)	2 (20)	2 (20)	6 (60)	10
ЖКК, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (15)	11 (85)	13
ОПечН, n (%)	0 (0)	1 (10)	4 (40)	5 (50)	10
ОПП, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (40)	3 (60)	5
ТМА, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	2 (67)	3
Гиповолемия, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)	4
Надпочечниковая недостаточность, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1
Всего, n (%)	7 (3)	44 (20)	50 (22)	125 (55)	226

Примечания. Конд. – кондиционирование, СШ – септический шок, ОДН – острая дыхательная недостаточность, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», остановка сердца, ЦНС – центральная нервная система, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ОПечН – острая печеночная недостаточность, ОПП – острое повреждение почек, ТМА – тромботическая микроангиопатия

Во время проведения кондиционирования поступило 7 больных, все они находились в состоянии миелотоксического агранулоцитоза, причиной их перевода в ОРИТ в 3 случаях был СШ, в 2 – неврологические нарушения (тромбоз синусов головного мозга; острый психоз), в 2 – ОДН, вызванная пневмонией. Причем один из больных с пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, поступил в ОРИТ на -3-й день предтрансплантационного кондиционирования, после перевода у него развился СШ, который послужил причиной смерти в день поступления. Алло-ТГСК ему не выполнена, поэтому он не был включен в дальнейший анализ.

В ранней фазе до приживления (от дня 0 до +30 дня) было 44 госпитализации, 4 из них – в день трансфузии алло-ГСК. Одна больная поступила в связи с развитием судорожного синдрома, возникшего сразу после трансфузии первой порции костномозговой взвеси. Трое больных переведены в ОРИТ непосредственно перед плановой трансфузией алло-ГСК: двое находились в состоянии сепсиса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, у одной больной была пневмония, приведшая к ОДН, и инфекции кровотока, вызванные *Klebsiella pneumoniae*. Всем больным, несмотря на жизнеугрожающие осложнения, была выполнена алло-ТГСК. В ранней фазе до приживления в более чем в половине случаев причинами перевода в ОРИТ явились инфекционные осложнения: в 17 (38,6 %) из 44 случаев – сепсис/СШ и в 10 (22,7 %) из 44 – пневмонии, приведшие к развитию ОДН, реже – неврологические осложнения, аритмии. На развитие осложнений, возникших в эту фазу, оказали влияние тип донора (Таблица 17) и режим профилактики РТПХ (Таблица 18): среди реципиентов с СШ было 8 человек, перенесших гапло-ТГСК, среди них у 5 реципиентов до развития СШ была выполнена α ТСР-деплеция, 6 больных – после алло-ТГСК от неродственных доноров и только 3 больных – алло-ТГСК от родственных совместимых доноров. Из 7 больных, которые были переведены в связи с аритмией, 5 перенесли гапло-ТГСК, и у 3 из них в качестве профилактики РТПХ применяли ПТ-ЦФ (больные поступили в ОРИТ после +3 дня).

Таблица 17 – Причины госпитализации в ОРИТ и медиана сроков госпитализации в ОРИТ в зависимости от типа донора

Причина госпитализации в ОРИТ	ГИД		РСД		НСД		НЧСД	
	<i>n</i>	Ме, дни	<i>n</i>	Ме, дни	<i>n</i>	Ме, дни	<i>n</i>	Ме, дни
Сепсис, <i>n</i> = 21	4	8	6	209	8	82	3	206
СШ, <i>n</i> = 42	11	57	7	74	14	90	10	134
ОДН, не связанная с РТПХ легких, <i>n</i> = 52	11	59	10	110	17	175	12	366
ОДН из-за РТПХ легких, <i>n</i> = 7	0	–	0	–	6	637	1	455
Пневмоторакс, <i>n</i> = 1	0	–	0	–	0	–	1	145
Неврологические нарушения, <i>n</i> = 40	6	166	10	97	19	122	5	225
Нарушения ритма сердца, <i>n</i> = 12	5	4	2	337	4	161	1	18
Инфаркт миокарда, <i>n</i> = 1	1	462	0	–	0	–	0	–
Гидроперикард, <i>n</i> = 3	1	157	1	134	0	–	1	33
Остановка сердечной деятельности, <i>n</i> = 10	2	100	2	136	2	188	5	48
ЖКК, <i>n</i> = 13	2	157	4	132	3	101	4	151
ОПечН, <i>n</i> = 10	5	145	0	–	4	84	1	37
ОПП, <i>n</i> = 5	0	–	2	485	2	237	1	139
ТМА, <i>n</i> = 3	0	–	1	116	1	149	1	59
Дегидратация, <i>n</i> = 4	1	121	2	262	1	302	0	–
Надпочечниковая недостаточность, <i>n</i> = 1	1	64	0	–	0	–	0	–
Всего, <i>n</i> = 225	51	59	47	121	81	123	46	145

Примечания. МЕ – медиана, СШ – септический шок, ОДН – острая дыхательная недостаточность, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», остановка сердца, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ОПечН – острая печеночная недостаточность, ОПП – острое повреждение почек, ТМА – тромботическая микроангиопатия, ГИД – гаплоидентичный донор, РСД – родственный совместимый донор, НСД – неродственный совместимый донор, НЧСД – неродственный частично совместимый донор

Таблица 18 – Причины госпитализации в ОРИТ в зависимости от режима профилактики РТПХ

Причина госпитализации в ОРИТ	АТГ		ПТ-ЦФ		АТГ + ПТ-ЦФ		αβTCR-деплеция	
	<i>n</i>	Ме, дни	<i>n</i>	Ме, дни	<i>n</i>	Ме, дни	<i>n</i>	Ме, дни
Сепсис, <i>n</i> = 21	5	69	7	14	4	276	1	7
СШ, <i>n</i> = 42	14	108	7	121	10	43	9	55
ОДН, не связанная с РТПХ легких, <i>n</i> = 52	19	212	15	41	14	176	3	7
ОДН по причине РТПХ легких, <i>n</i> = 7	6	637	0	–	1	455	0	–
Пневмоторакс, <i>n</i> = 1	0	–	0	–	1	141	0	–
Неврологические нарушения, <i>n</i> = 40	22	142	9	110	3	162	2	306
Нарушения ритма сердца, <i>n</i> = 12	5	217	4	8	1	18	2	5
Инфаркт миокарда, <i>n</i> = 1	0	–	1	462	0	–	0	–
Гидроперикард, <i>n</i> = 3	0	–	2	84	0	–	1	157
Остановка сердечной деятельности, <i>n</i> = 10	2	188	1	48	6	136	0	–
ЖКК, <i>n</i> = 13	6	142	3	108	4	143	0	–
ОПечН, <i>n</i> = 10	3	124	1	37	2	154	3	91
Острая почечная недостаточность, <i>n</i> = 5	2	653	0	–	1	139	0	–
ТМА, <i>n</i> = 3	2	134	1	59	0	–	0	–
Дегидратация, <i>n</i> = 4	3	302	0	–	1	121	0	–
Надпочечниковая недостаточность, <i>n</i> = 1	0	–	0	–	0	–	1	64
Всего, <i>n</i> = 225	89	158	51	52	48	141	22	56

Примечания. Ме – медиана, СШ – септический шок, ОДН – острая дыхательная недостаточность, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», остановка сердца, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ОПечН – острая печеночная недостаточность, ОПП – острое повреждение почек, ТМА – тромботическая микроангиопатия, АТГ – антиtimoцитарный глобулин, ПТ-ЦФ – циклофосфамид в посттрансплантационном периоде, TCR – T-клеточный рецептор

В ранней фазе после приживания (от +30 дня до +100 дня) было 50 госпитализаций в ОРИТ, основными причинами которых были также инфекционные осложнения, а именно, сепсис/СШ (30 %; *n* = 15/50) и ОДН вследствие пневмонии (26 %; *n* = 13/50), а также

неврологические нарушения (16 %; $n = 8/50$). Более редкими причинами были ОПечН (ВОБ, РТПХ с поражением печени, инфекция), аритмии, гидроперикард, внезапная остановка сердца, ОПП, ЖКК, острая надпочечниковая недостаточность, ТМА (см. Таблицу 16).

Структура причин госпитализаций в ОРИТ ($n = 125$) в поздней фазе после приживления изменилась: увеличилась доля ОДН как основной причины поступления в ОРИТ, причем поражения легких в этой фазе возникали не только вследствие инфекции, но и РТПХ с поражением легких (7 из 35 случаев). Чаще стали переводиться больные в связи с ЖКК, обусловленными РТПХ с поражением кишечника (11 случаев, медиана госпитализации в ОРИТ – +141 день). Среди больных, у которых проводили профилактику РТПХ с применением АТГ, было больше случаев ЖКК (см. Таблицу 18). Сепсис стал второй главной причиной перевода в ОРИТ (28 случаев), доля неврологических нарушений не изменилась (Рисунок 21). Редкими причинами госпитализации в ОРИТ были кардиальные нарушения, ОПечН, ОПП, гиповолемия, ТМА (2 случая у больных с РТПХ кишечника и инфекционными осложнениями), при этом всего за все время нахождения в ОРИТ ТА-ТМА была выявлена у 16 (9,2 %) из 174 больных.

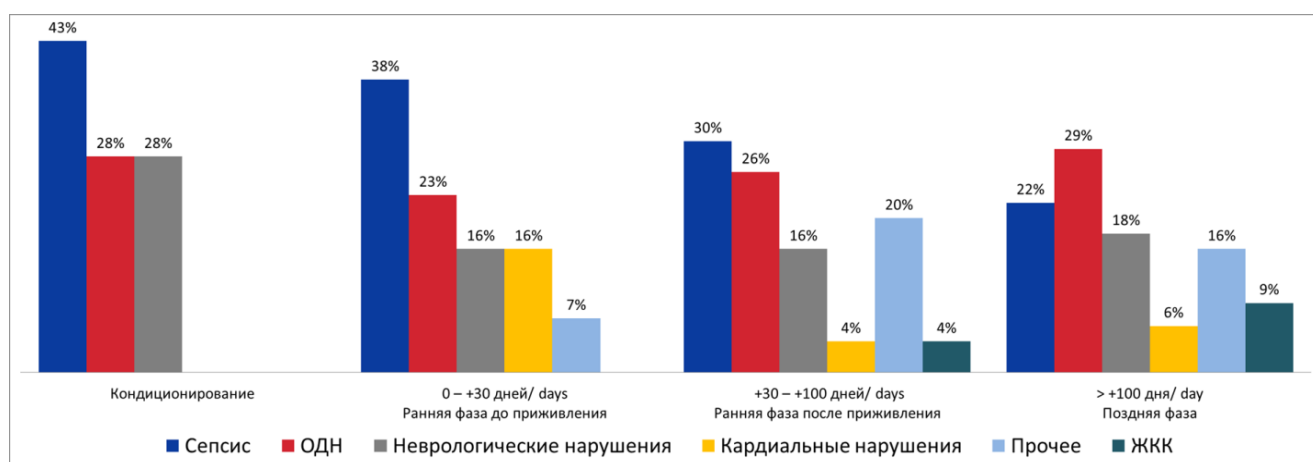


Рисунок 21 – Критические синдромы, возникавшие при проведении алло-ТГСК в зависимости от ее этапов

Таким образом, основными причинами перевода в ОРИТ явились сепсис и/или СШ (27,9 %), ОДН (23,9 %), неврологические нарушения (17,7 %), которые чаще всего возникали вследствие инфекционных осложнений и РТПХ. Вид и этапы трансплантации влияли на сроки и структуру критических синдромов.

3.5. Потребность реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в применении методов жизнеобеспечения при проведении интенсивной терапии

Потребность в методах жизнеобеспечения у реципиентов алло-ГСК за период наблюдения в ОРИТ во время всех госпитализаций представлена в Таблице 19.

Таблица 19 – Потребность в методах жизнеобеспечения у реципиентов алло-ГСК

Методы жизнеобеспечения		Выписан из ОРИТ	Смерть в ОРИТ	<i>p</i> – значение
		<i>n</i> = 121	<i>n</i> = 101	
При поступлении в ОРИТ, <i>n</i> (%)				
НИВЛ	да	14 (11,6%)	15 (14,6%)	0,51
	нет	107 (88,4%)	88 (85,4%)	
ИВЛ	да	17 (14,2%)	30 (29,1%)	0,006
	нет	103 (85,8%)	73 (10,9%)	
Вазопрессоры	да	34 (28,1%)	40 (38,8%)	0,089
	нет	87 (71,9%)	63 (61,2%)	
ЗПТ	да	3 (2,5%)	12 (11,7%)	0,007
	нет	117 (97,5%)	91 (88,3%)	
3-е сутки наблюдения в ОРИТ, <i>n</i> (%)				
НИВЛ	да	1 (1,0%)	5 (6,2%)	0,093
	нет	97 (99,0%)	76 (93,8%)	
ИВЛ	да	12 (12,2%)	36 (44,4%)	< 0,001
	нет	86 (87,8%)	45 (55,6%)	
Вазопрессоры	да	10 (10,2%)	29,0 (35,8%)	< 0,001
	нет	88 (89,8%)	52 (64,2%)	
ЗПТ	да	11 (11,2%)	18 (22,8%)	0,039
	нет	87 (88,8%)	61 (77,2%)	

Продолжение таблицы 19

Методы жизнеобеспечения		Выписан из ОРИТ	Смерть в ОРИТ	<i>p</i> – значение
		<i>n</i> = 121	<i>n</i> = 101	
5-е сутки наблюдения в ОРИТ, <i>n</i> (%)				
НИВЛ	да	2 (2,4%)	6 (8,5%)	0,14
	нет	83 (97,6%)	65 (91,5%)	
ИВЛ	да	10 (11,8%)	30 (42,3%)	< 0,001
	нет	75 (88,2%)	41 (57,7%)	
Вазопрессоры	да	4 (4,7%)	17 (23,9%)	< 0,001
	нет	88 (89,8%)	52 (64,2%)	
ЗПТ	да	9 (10,6%)	15 (21,1%)	0,069
	нет	76 (89,4%)	56 (78,9%)	
За все время наблюдения в ОРИТ, <i>n</i> (%)				
НИВЛ	да	21 (17,4%)	21 (21,0%)	0,49
	нет	100 (82,6%)	79 (79,0%)	
ИВЛ	да	22 (18,2%)	79 (77,5%)	< 0,001
	нет	99 (81,8%)	23 (22,5%)	
Вазопрессоры	да	36 (29,8%)	81 (79,4%)	< 0,001
	нет	85 (70,2 %)	21 (20,6%)	
ЗПТ	да	17 (14,0%)	51 (50,0%)	< 0,001
	нет	104 (86%)	52 (50%)	

Примечания. НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ – инвазивная вентиляция легких, ЗПТ – заместительная почечная терапия

В респираторной поддержке в виде НИВЛ или ИВЛ во время первой госпитализации в ОРИТ нуждались 131 (75,3%) из 174 реципиентов алло-ГСК (Рисунок 22). Показаниями для начала респираторной поддержки были ОДН и нарушения сознания. Основными причинами ОДН были пневмонии, кардиогенный отек легких, РТПХ легких, трансфузионные реакции. У большинства больных одновременно было несколько показаний для проведения респираторной поддержки. У 66 (50,4 %) из 131 больного респираторная поддержка была начата в день поступления в ОРИТ. В течение всего времени пребывания в ОРИТ НИВЛ проводили 34 больным из 174 (19,5 %): у 9 больных удалось избежать интубации трахеи и им проводили только НИВЛ, у 8 (88,9 %) из них она завершена успешно; у 25 больных, у которых НИВЛ была

неэффективна, выполнили интубацию трахеи и начали ИВЛ, только 6 (24 %) из этих 25 больных были выписаны из ОРИТ. Всего ИВЛ за все время наблюдения в ОРИТ проводили 97 (55,7 %) из 174 больных, лишь у 19 из 97 (19,6 %) удалось выполнить отлучение от ИВЛ. Всего респираторная поддержка (НИВЛ и ИВЛ) в ОРИТ была завершена успешно только у 27 больных (20,6 %) из 131 ее получавших. Двум реципиентам алло-ГСК в связи с рефрактерной гипоксемией на фоне тотального легочного поражения в раннем посттрансплантационном периоде проводили ЭКМО, 1 из них был отлучен от ЭКМО, однако умер впоследствии от кардиальных осложнений.



Рисунок 22 – Респираторная поддержка у реципиентов алло-ГСК в ОРИТ

Примечания. НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Терапию вазопрессорами (норадреналин, адреналин, терлипрессин) с момента поступления в ОРИТ получили 58 из 174 больных (33,3 %), показаниями к ее проведению были СШ, острая сердечная недостаточность, остановка сердца, ЖКК. У 26 (44,8 %) из них она была завершена успешно, и больные в последующем были выписаны из ОРИТ. По мере наблюдения в ОРИТ больным начинали или возобновляли лечение вазопрессорами в случае дальнейшего или повторного ухудшения, при прогрессии синдрома полиорганной недостаточности, в том числе при развитии терминальных состояний. Всего за время пребывания в ОРИТ вазопрессоры

получали 103 больных (59,2 %), только 29 (28,1 %) из них были выписаны из ОРИТ, что хуже, чем при возникновении потребности в терапии вазопрессорами с первых суток наблюдения в ОРИТ ($p = 0,045$), и хуже, чем без потребности в вазопрессорах (выписаны 66 (92,9%) из 71 больного) ($p < 0,001$).

ЗПТ в виде гемодиализа, продленной веновенозной гемодильтрации проводили по почечным (олигурия, анурия, азотемия, гиперкалиемия) и внепочечным (сепсис, метаболические и/или водно-электролитные нарушения, волемическая перегрузка и др.) показаниям у 62 из 174 больных (59,6 %). Чаще ее начинали не в день перевода, а во время последующего наблюдения в ОРИТ, на 3-и сутки пребывания в ОРИТ ЗПТ проводили у 25 больных. Выжили 12 (19,4 %) из 62 больных, которым проводили ЗПТ, в то время как среди тех, кому ЗПТ не проводили, выжили 83 (74,1 %) из 112 больных ($p < 0,001$). В 7 случаях госпитализаций в ОРИТ проведение ЗПТ явилось единственным методом жизнеобеспечения, которое потребовалось больным (без необходимости в проведении ИВЛ или вазопрессорной терапии) (Таблица 20). Показаниями к началу ЗПТ были ОДН вследствие гидростатического отека легких в 4 случаях, ОПП, возникшее по причине ВОБ печени, – в 2 случаях, и в 1 случае – сепсис без артериальной гипотензии. Летально закончилась только 1 госпитализация в ОРИТ, во время которой у больного проводили изолированную ЗПТ.

Таблица 20 – Изолированное применение ЗПТ у реципиентов алло-ГСК в ОРИТ

Характеристика	ЗПТ проводилась изолировано, <i>n</i> = 7	ЗПТ не проводилась или ЗПТ проводилась в сочетании с ИВЛ/вазопрессорами, <i>n</i> = 218	<i>p</i> -значение
Причина госпитализации в ОРИТ, <i>n</i> (%)			
ЖКК	0 (0)	14 (6,2)	0,22
Кардиологические нарушения	0 (0)	27 (12,4)	
Неврологические нарушения	0 (0)	38 (17,6)	
ОДН	4 (57,1)	55 (25,2)	
ВОБ печени	2 (28,6)	1 (0,1)	
Сепсис	1 (14,3)	61 (28,1)	
Прочее	0 (0)	22 (10,5)	
Период алло-ТГСК, когда потребовалась госпитализация в ОРИТ <i>n</i> (%)			
0 – +30 дней	1 (14,3)	43 (19,5)	0,87
+30 – +100 дней	2 (28,6)	48 (21,9)	
>+100 дней	4 (57,1)	127 (58,6)	
Вазопрессоры, <i>n</i> (%)			
Да	0 (0)	118 (54,3)	0,005
Нет	7 (100)	100 (45,7)	
ИВЛ, <i>n</i> (%)			
Да	0 (0)	104 (47,7)	0,016
Нет	7 (100)	114 (52,3)	
ЗПТ, <i>n</i> (%)			
Да	7 (100)	62 (28,6)	< 0,001
Нет	0 (0)	156 (71,4)	
Смерть в ОРИТ, <i>n</i> (%)	1 (14,3)	103 (47,6)	0,13

Примечания. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ОДН – острая дыхательная недостаточность, ВОБ – веноокклюзионная болезнь, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ЗПТ – заместительная почечная терапия

3.6. Краткосрочные результаты лечения критических синдромов у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Больные наблюдались в ОРИТ от 1 до 159 сут. (медиана – 7 сут., МКИ: 3–19 сут.). Медиана вероятности летального исхода в ОРИТ составила 37 сут. от момента перевода в ОРИТ (Рисунок 23).

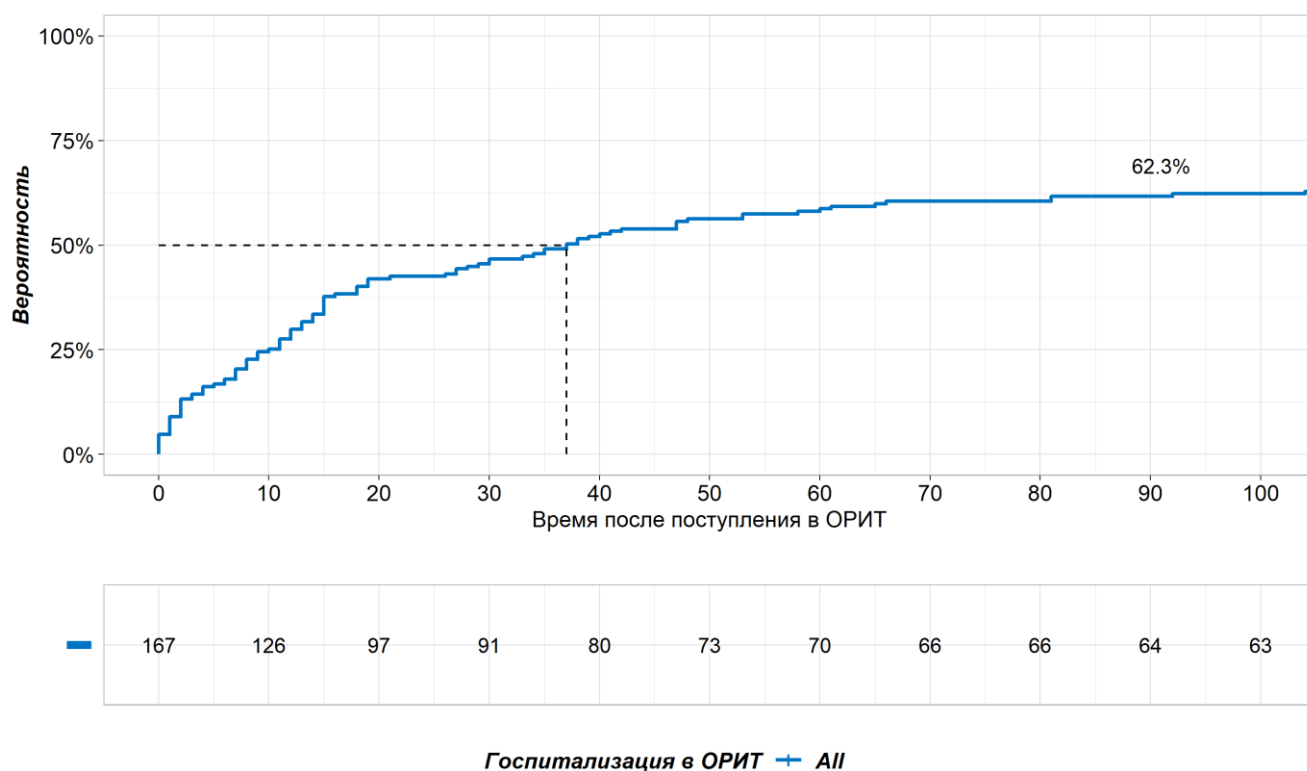


Рисунок 23 – Событийный анализ 100-дневной летальности в ОРИТ

В ОРИТ умерли 81 из 175 больных (46,3 %) во время первой госпитализации, и еще 24 человека во время повторных госпитализаций в ОРИТ. Суммарно с учетом повторных госпитализаций в ОРИТ умерли 60,0 % больных. От момента первой госпитализации в ОРИТ 30-дневная летальность составила 43,6 %, 100-дневная летальность – 62,3 %.

Для оценки тяжести состояния больных и прогноза исхода заболевания в ОРИТ используется подсчет баллов по шкалам SOFA [248] и APACHE II [135] в первые сутки поступления. В настоящей работе в ретроспективном исследовании скончались все больные, у которых в первые сутки поступления в ОРИТ величина SOFA превышала 15 баллов.

При сопоставлении собственных результатов с данными J.L. Vincent и соавт. [249] установлено, что при равной тяжести по шкале SOFA у реципиентов алло-ГСК смертность

выше, чем у больных общих отделений интенсивной терапии (Рисунок 24). Наибольшие различия в смертности наблюдались при низких значениях шкалы SOFA.

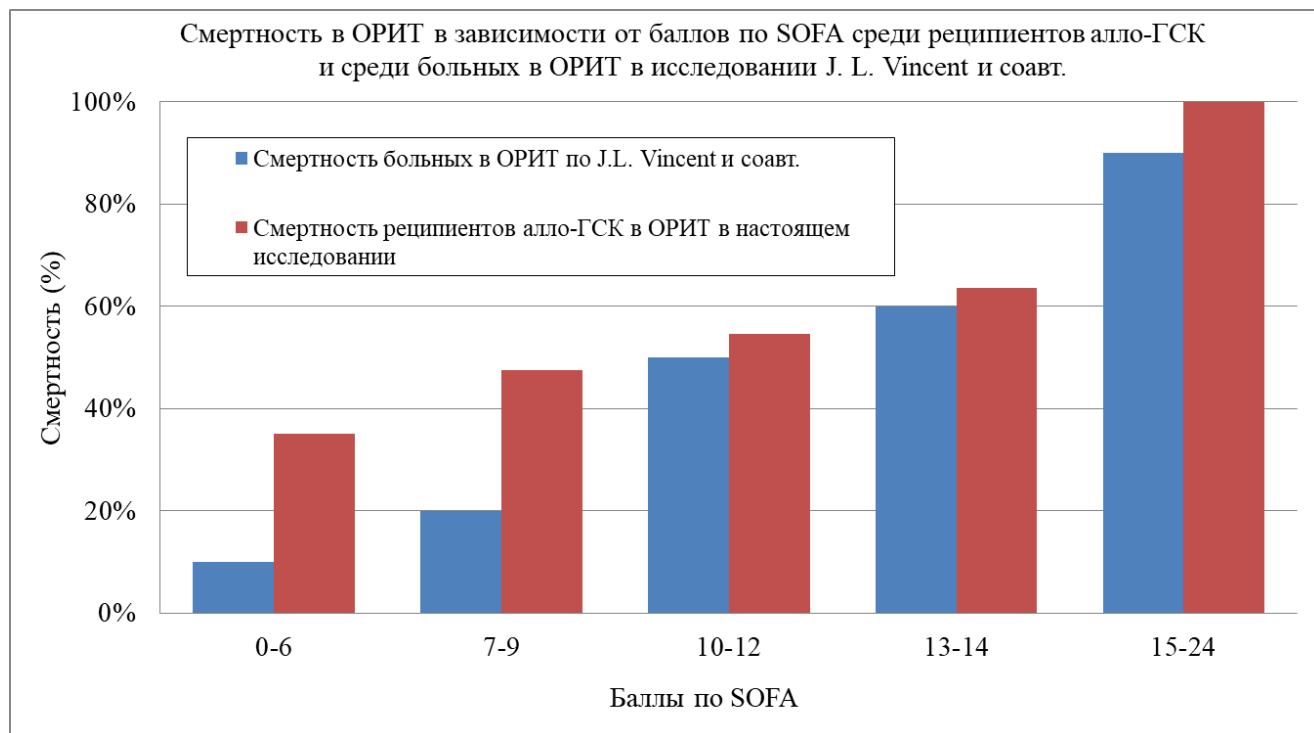


Рисунок 24 – Смертность в ОРИТ в зависимости от баллов по SOFA среди реципиентов алло-ГСК (ретроспективное исследование) и среди больных в исследовании J.L. Vincent и соавт. [249]

Среди реципиентов алло-ГСК, переведенных в ОРИТ по причине сепсиса, ОДН, неврологических нарушений, были выписаны 68 %, 48 %, 58 %, соответственно. Из 7 больных с РТПХ с поражением легких из ОРИТ был выписан только 1 больной. Среди 13 госпитализаций в ОРИТ по причине ЖКК вследствие РТПХ с поражением кишечника выписка из ОРИТ состоялась в 5 случаях. Все случаи ТА-ТМА ($n = 3$), при которых потребовалась интенсивная терапия, являлись отражением общего неблагополучия больных и закончились летальным исходом. По мере наблюдения больных в ОРИТ структура критических синдромов менялась, регрессировали одни осложнения, возникали другие. В конечном итоге причиной смерти больных в ОРИТ в 71 % случаев был СШ. Другими причинами смерти были острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 9$), включая инфекционное поражение головного мозга, ЖКК вследствие неконтролируемой РТПХ с поражением кишечника ($n = 8$), прогрессия ОДН ($n = 7$), кардиогенный шок ($n = 3$), прогрессия заболевания ($n = 2$) и 1 случай вторичного гемофагоцитарного синдрома, который развился по причине посттрансплантационного

лимфопролиферативного заболевания, ассоциированного с Эпштейна-Барр вирусной инфекцией.

Согласно многофакторному анализу, прогноз в ОРИТ зависел от сроков, на которые возникали критические состояния, и от потребности в применении методов жизнеобеспечения. Развитие критических состояний после +30 дня (ОР = 3,06, 95 %-й ДИ [1,38 – 6,8], $p = 0,006$) и после +100 дня (ОР = 3,27, 95 %-й ДИ [1,53 – 7,01], $p = 0,002$) в 3 раза увеличивало риск летального исхода в ОРИТ при многофакторном анализе. Отсутствие потребности в проведении ИВЛ (ОР = 0,54, 95 %-й ДИ [0,29 – 1,00], $p = 0,048$) и вазопрессорной терапии (ОР = 0,35, 95 %-й ДИ [0,2 – 0,62], $p < 0,001$) уменьшало летальность в ОРИТ, в то время как ситуации, при которых изолированная ЗПТ не проводилась, напротив, ассоциировались с независимым увеличением летальности в ОРИТ (ОР = 2,0, 95 %-й ДИ [1,22 – 3,28], $p < 0,006$). Выполнение алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров в 1,9 раз увеличивало риск смерти в ОРИТ по сравнению с родственными совместимыми донорами, однако статистически не значимо в данной модели (ОР = 1,89, 95 %-й ДИ [0,97 – 3,70], $p = 0,062$). Демографические характеристики больных и причины перевода в ОРИТ не влияли на летальность в ОРИТ (Рисунок 25).

Таким образом, 100-дневная летальность в ОРИТ составила 62,3 %. Факторами неблагоприятного исхода в ОРИТ были развитие критических состояний после +30 дня, потребность в проведении ИВЛ и вазопрессорной терапии.

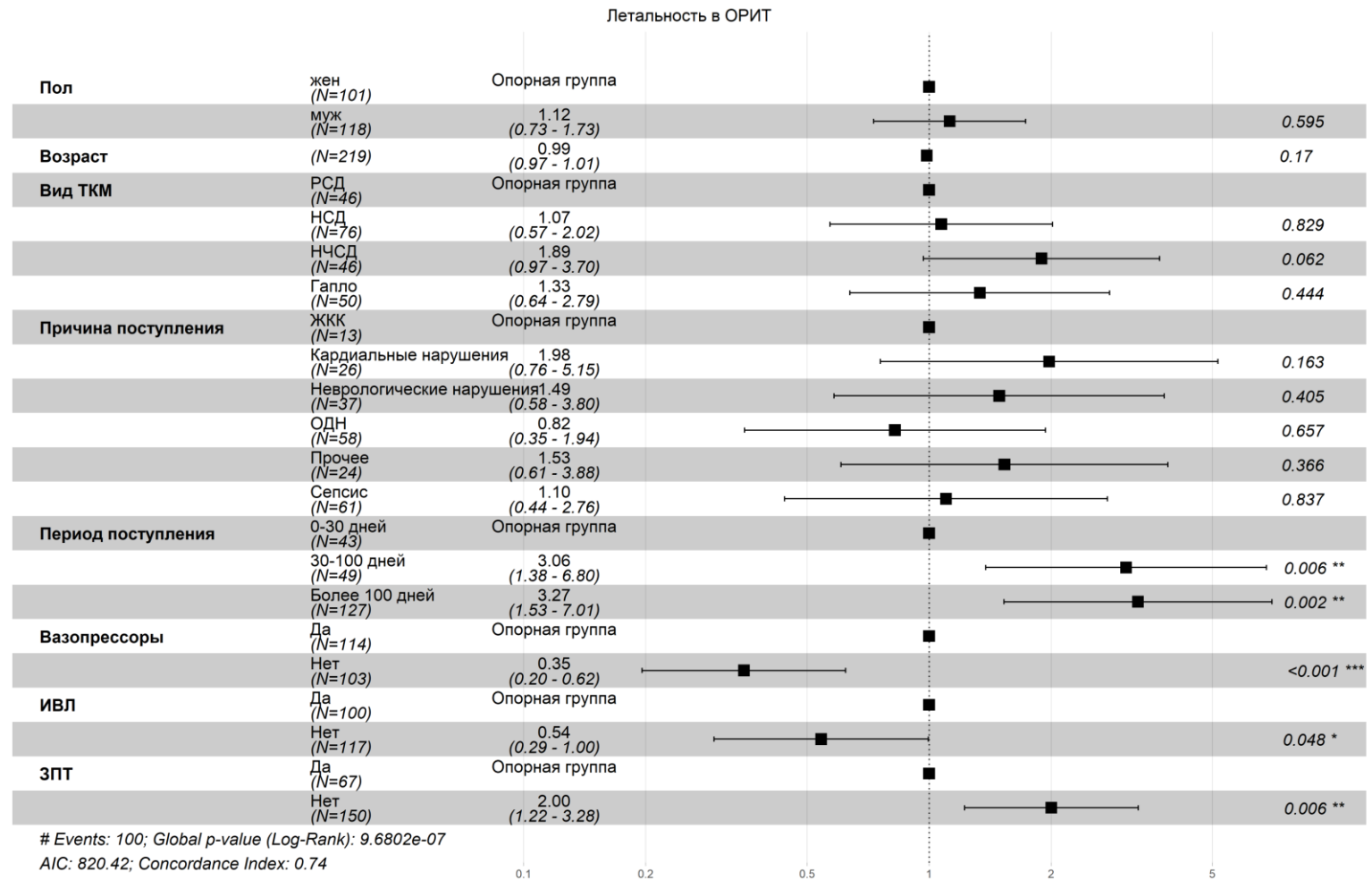


Рисунок 25 – Факторы риска летальности реципиентов алло-ГСК в ОРИТ (модель пропорциональных рисков Кокса). Примечания: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, НСД – неродственный совместимый донор, НЧСД – неродственный частично совместимый донор, ГИД – гаплоидентичный донор, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, СШ – септический шок, ОДН – острая дыхательная недостаточность, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ЗПТ – заместительная почечная терапия.

3.7. Отдаленные результаты лечения реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в отделении реанимации и интенсивной терапии

ОВ всех реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, от момента первой госпитализации в ОРИТ составила 15,0 % при сроке наблюдения 8 лет (Рисунок 26).

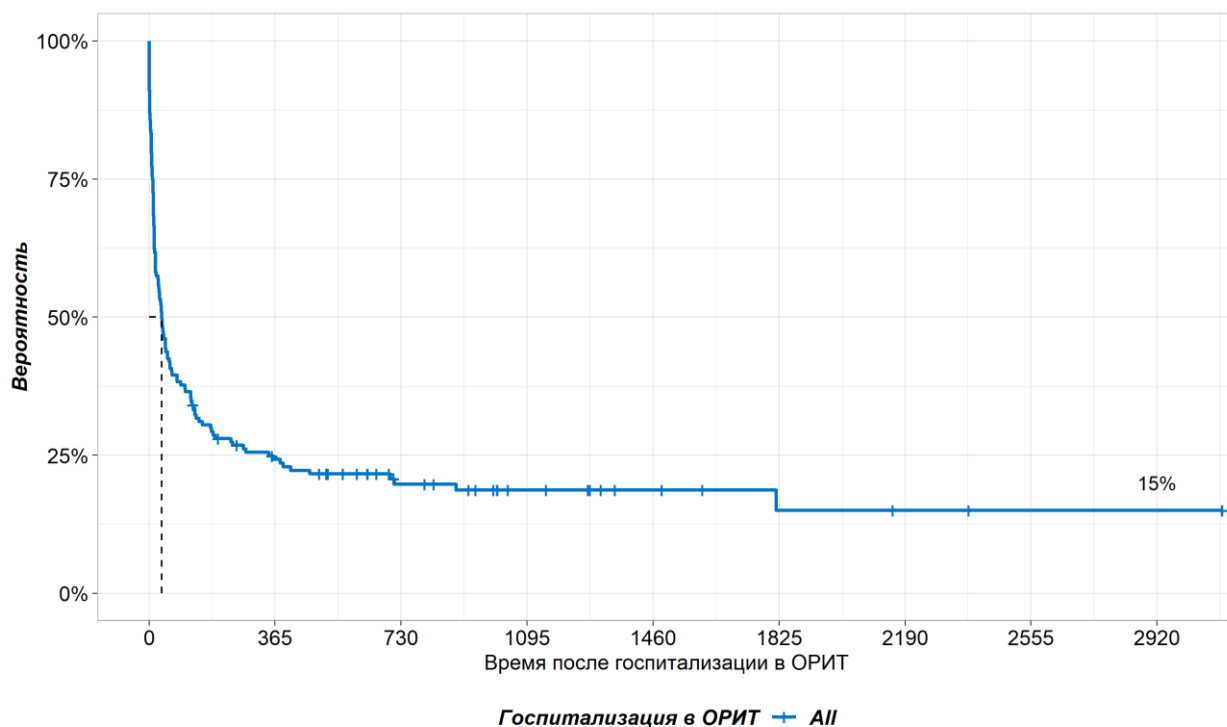


Рисунок 26 – ОВ реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, от момента первой госпитализации в ОРИТ

При лэндмарк анализе отдаленных результатов интенсивной терапии, в котором точкой отсчета была принята медиана времени от выполнения алло-ТГСК до госпитализации в ОРИТ, составившей +100 день, ОВ реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, составила 13,8 %, в то время как ОВ реципиентов алло-ГСК, которым госпитализация в ОРИТ не требовалась, – 60,2 % ($p < 0,0001$) (Рисунок 27).

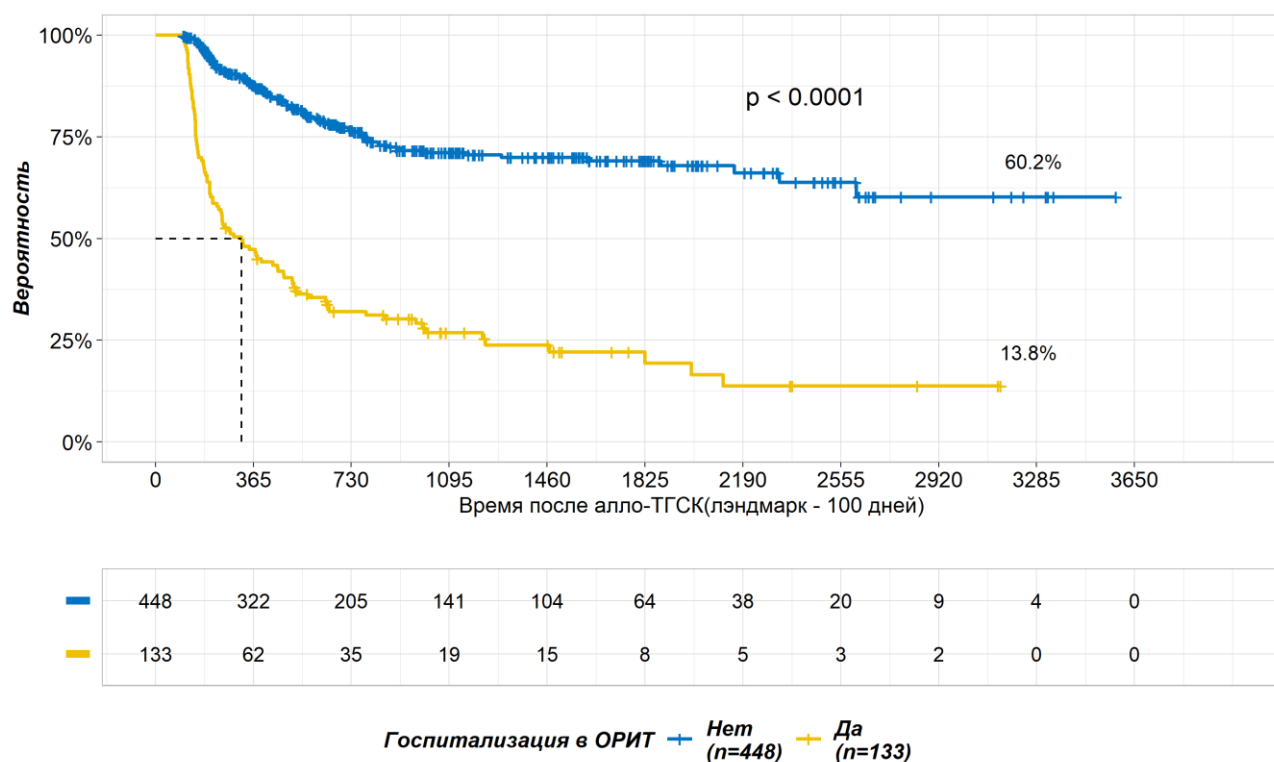


Рисунок 27 – Лэндмарк анализ ОВ реципиентов алло-ГСК, госпитализированных и негоспитализированных в ОРИТ

Для анализа влияния госпитализации в ОРИТ на отдаленный прогноз у реципиентов алло-ГСК две группы больных были сбалансированы по диагнозу, гематологическому статусу, источнику стволовых клеток, режиму кондиционирования. Двухлетняя ОВ больных ОМЛ/ОЛЛ в ПР, которым была выполнена трансплантация алло-ГСКК после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности, госпитализированных в ОРИТ, была значительно хуже, чем не госпитализированных в ОРИТ больных (19,7 % против 75,1 %, $p < 0,0001$) (Рисунок 28). При сроке наблюдения 8 лет ОВ больных ОМЛ/ОЛЛ в ПР, которым была выполнена трансплантация алло-ГСКК после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности, госпитализированных в ОРИТ, составила 5,4 %, не госпитализированных в ОРИТ больных – 70,1 % ($p < 0,0001$) (Рисунок 29).

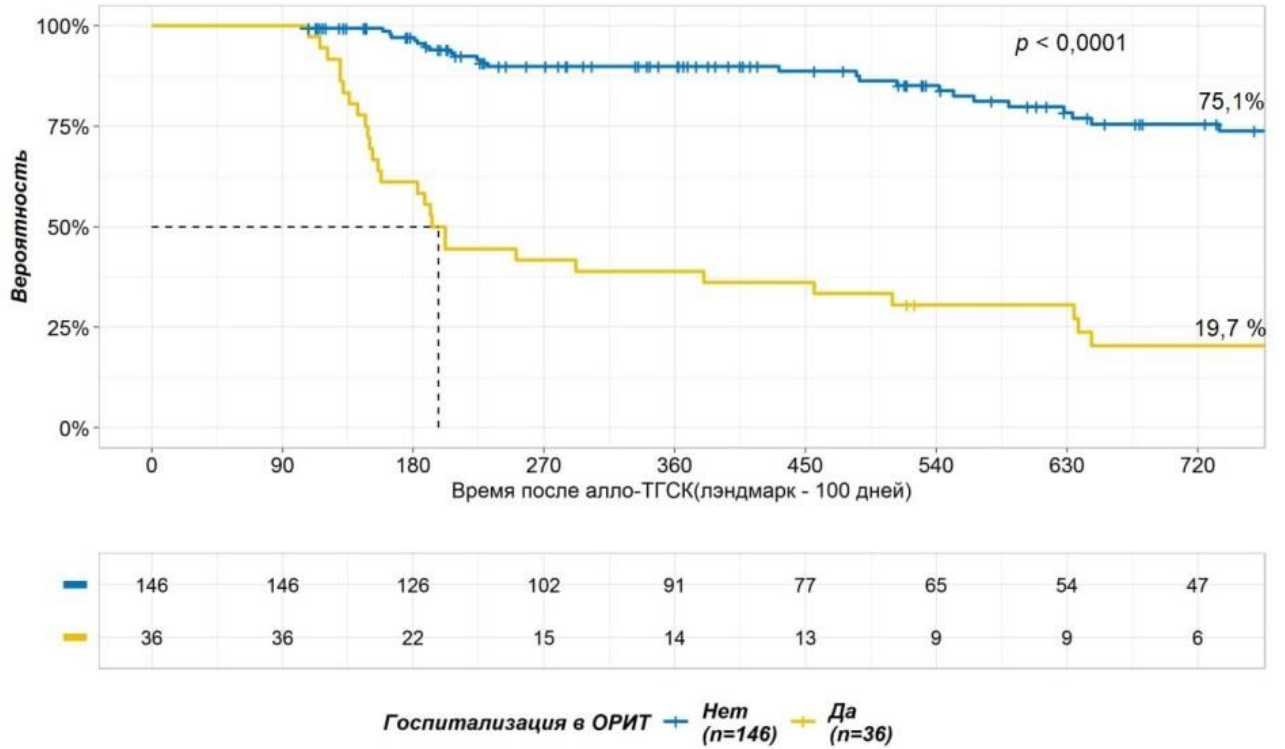


Рисунок 28 – Лэндмарк анализ 2-летней ОБ больных ОМЛ/ОЛЛ в ПР, которым выполнена трансплантация алло-ГСКК после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности, госпитализированных в ОРИТ и не госпитализированных в ОРИТ

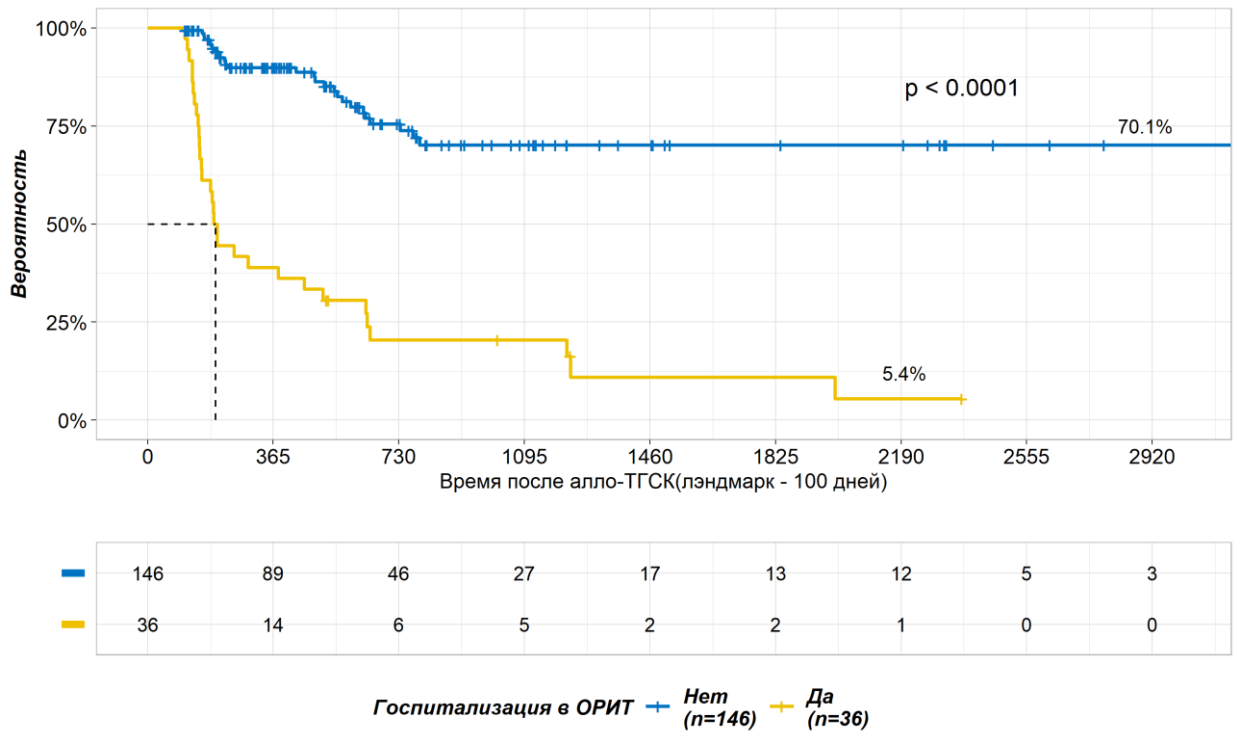


Рисунок 29 – Лэндмарк анализ 8-летней ОБ больных ОМЛ/ОЛЛ в ПР, которым выполнена трансплантация алло-ГСКК после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности, госпитализированных в ОРИТ и не госпитализированных в ОРИТ

При анализе ОВ в зависимости от развития критических синдромов, которые послужили причиной перевода в ОРИТ, было выявлено, что инфекционные осложнения, такие как сепсис и СШ, прогностически были наиболее благоприятными – отдаленная ОВ составила 28 % (Рисунок 30).

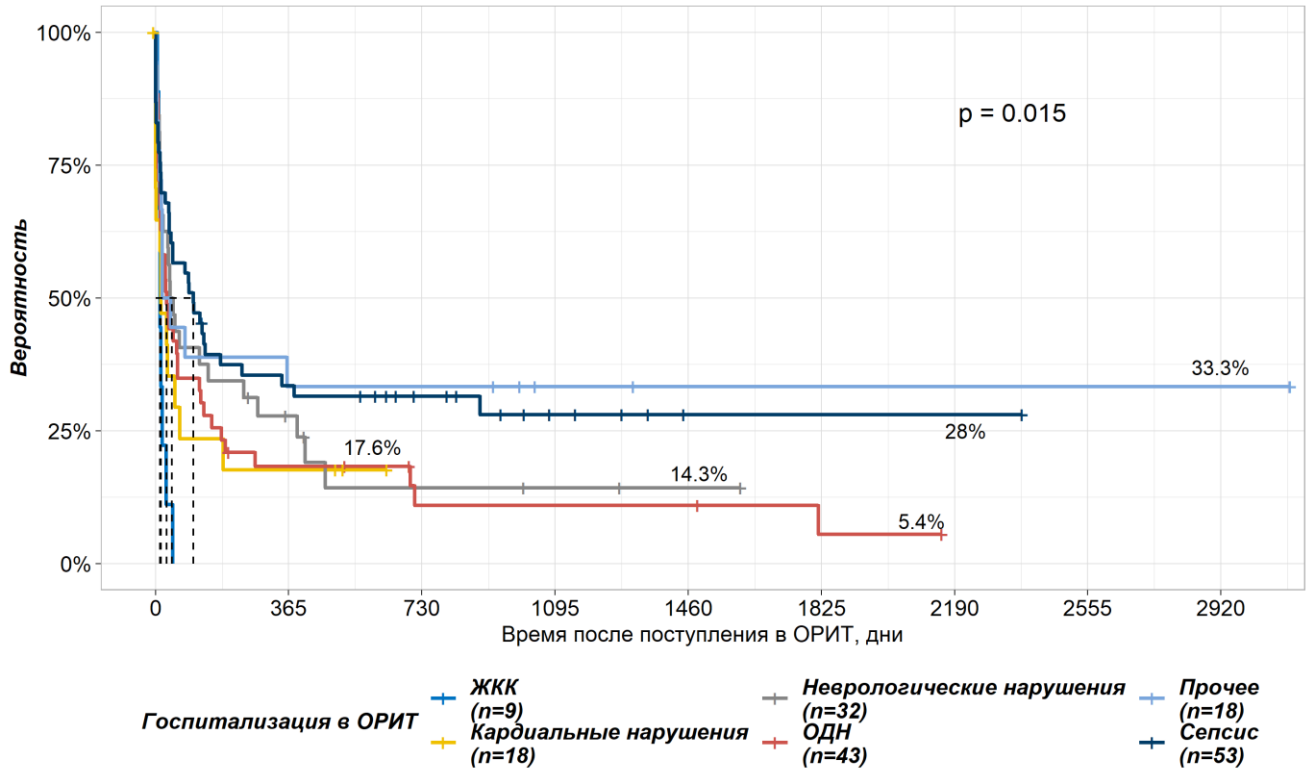


Рисунок 30 – ОВ реципиентов алло-ГСК в зависимости от критических синдромов

Примечания. ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ОДН – острая дыхательная недостаточность

Причем прогноз при лечении инфекционных осложнений в ОРИТ в случае их развития до +30 дня был значимо лучше (ОВ 43,8 %), чем при их развитии после +30 дня и после +100 дня (ОВ менее 22,2%) ($p = 0,046$) (Рисунок 31).

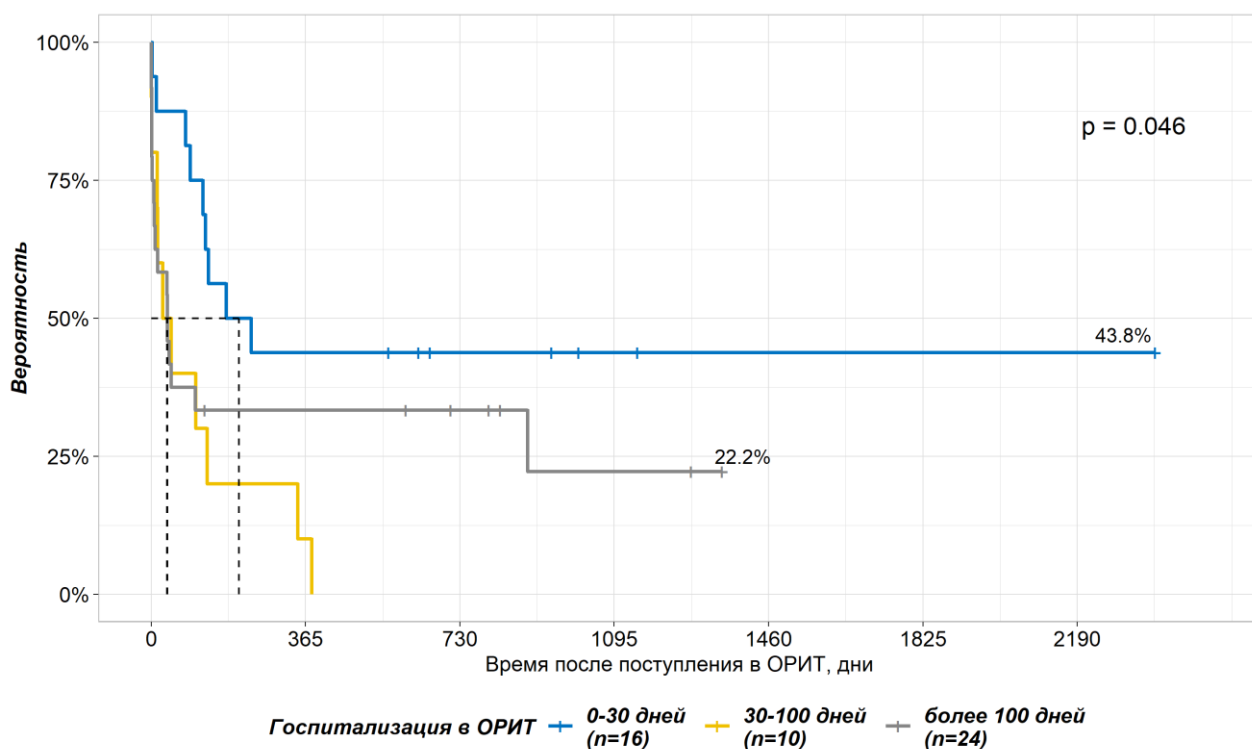


Рисунок 31 – ОВ реципиентов алло-ГСК с сепсисом/СШ в зависимости от сроков развития сепсиса и СШ

В то же время ОВ больных с тяжелой ОДН составила всего 5,4 %, причем среди больных, страдавших РТПХ с поражением легких, в долгосрочной перспективе выжил только 1 больной (период наблюдения после выписки из ОРИТ – 16 месяцев). Все больные, поступившие в ОРИТ с ЖКК в результате неконтролируемой РТПХ с поражением кишечника, умерли в первые месяцы наблюдения ($p = 0,015$) (см. Рисунок 30).

Больные, которые были успешно пролечены и выписаны из ОРИТ, проанализированы отдельно ($n = 65$). Выявлено, что их ОВ на сроке наблюдения 8 лет составила 46,7 % (Рисунок 32).

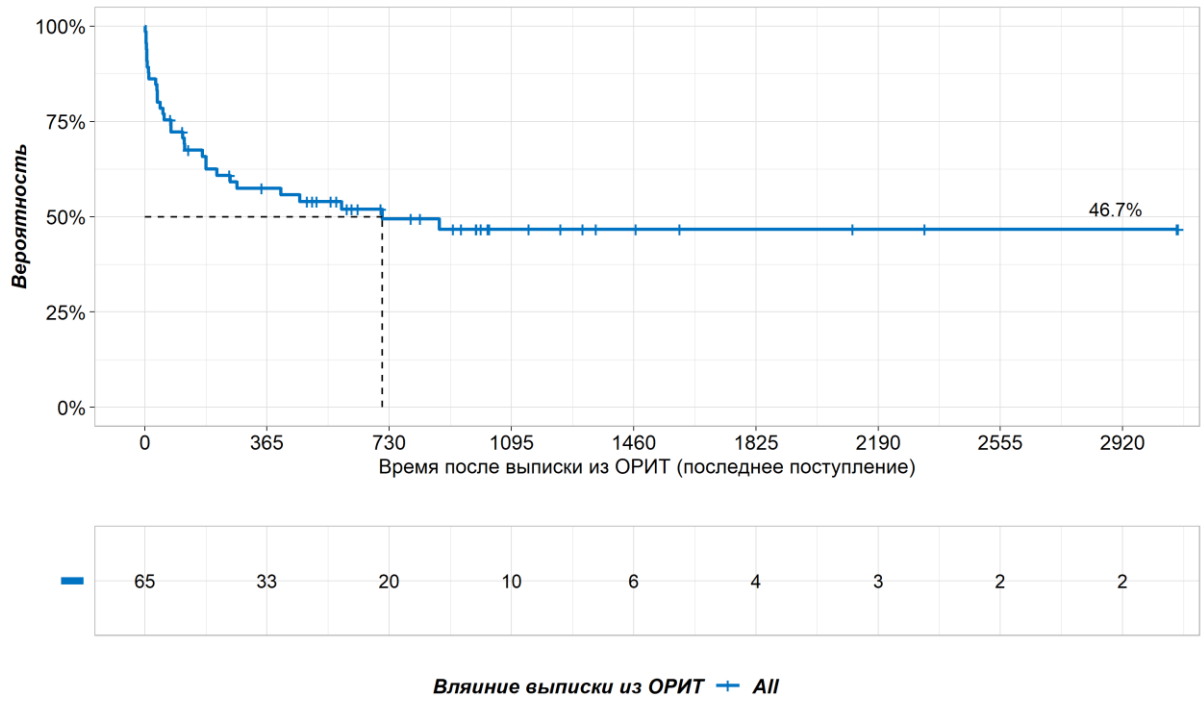


Рисунок 32 – ОВ реципиентов алло-ГСК, выписанных из ОРИТ ($n = 65$)

Тем не менее, в сравнении с больными, которые не переводились в ОРИТ, отдаленный прогноз у них все равно была хуже (34,6 % против 58,3 %; $p = 0,0013$), что было связано с «негативной селекцией» больных группы ОРИТ, которая отразилась на отдаленных результатах лечения (Рисунок 33).

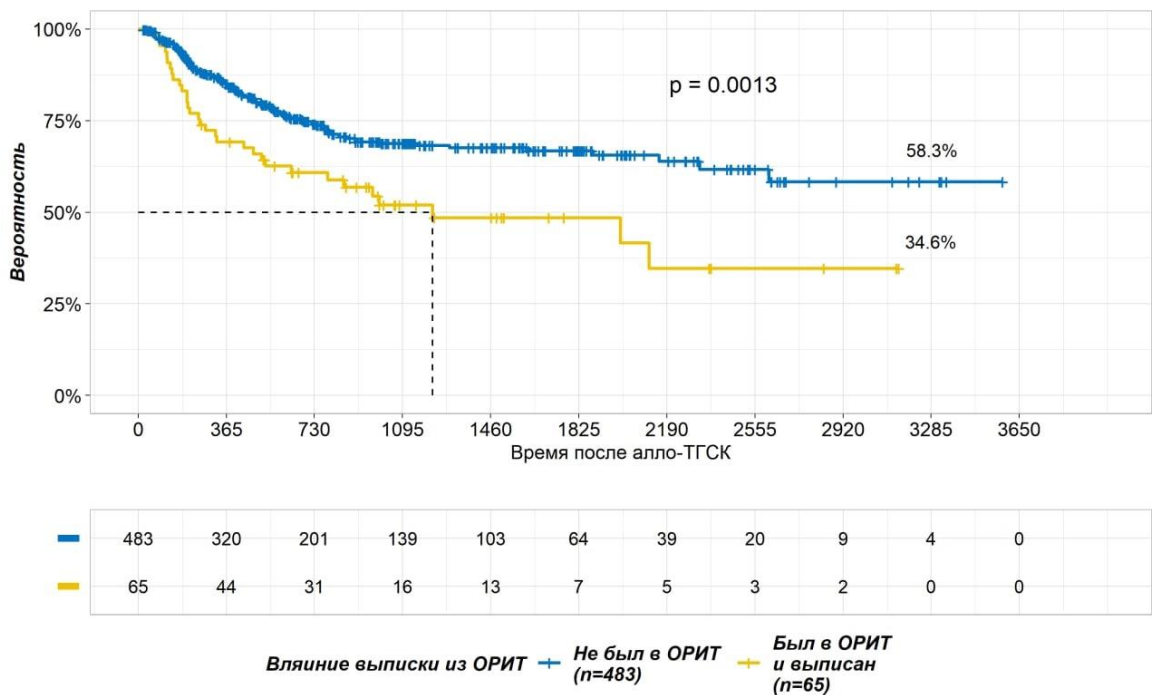


Рисунок 33 – Лэндмарк анализ ОВ реципиентов алло-ГСК, выписанных из ОРИТ и негоспитализированных в ОРИТ

Принимая во внимание выявленные ранее факторы неблагоприятного исхода в ОРИТ, оценена ОВ выписанных из ОРИТ больных ОМЛ/ОЛЛ в ПР, которым была выполнена трансплантация алло-ГСКК после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности: двухлетняя ОВ успешно пролеченных и выписанных из ОРИТ больных ($n = 15$) оказалась сравнима с таковой больных, которым госпитализация в ОРИТ не потребовалась, 71,2 % и 75,1 % соответственно ($p = 0,26$) (Рисунок 34). Медиана ОВ выписанных из ОРИТ больных ОМЛ/ОЛЛ в ПР, которым была выполнена трансплантация алло-ГСКК после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности, составила 65,1 мес.

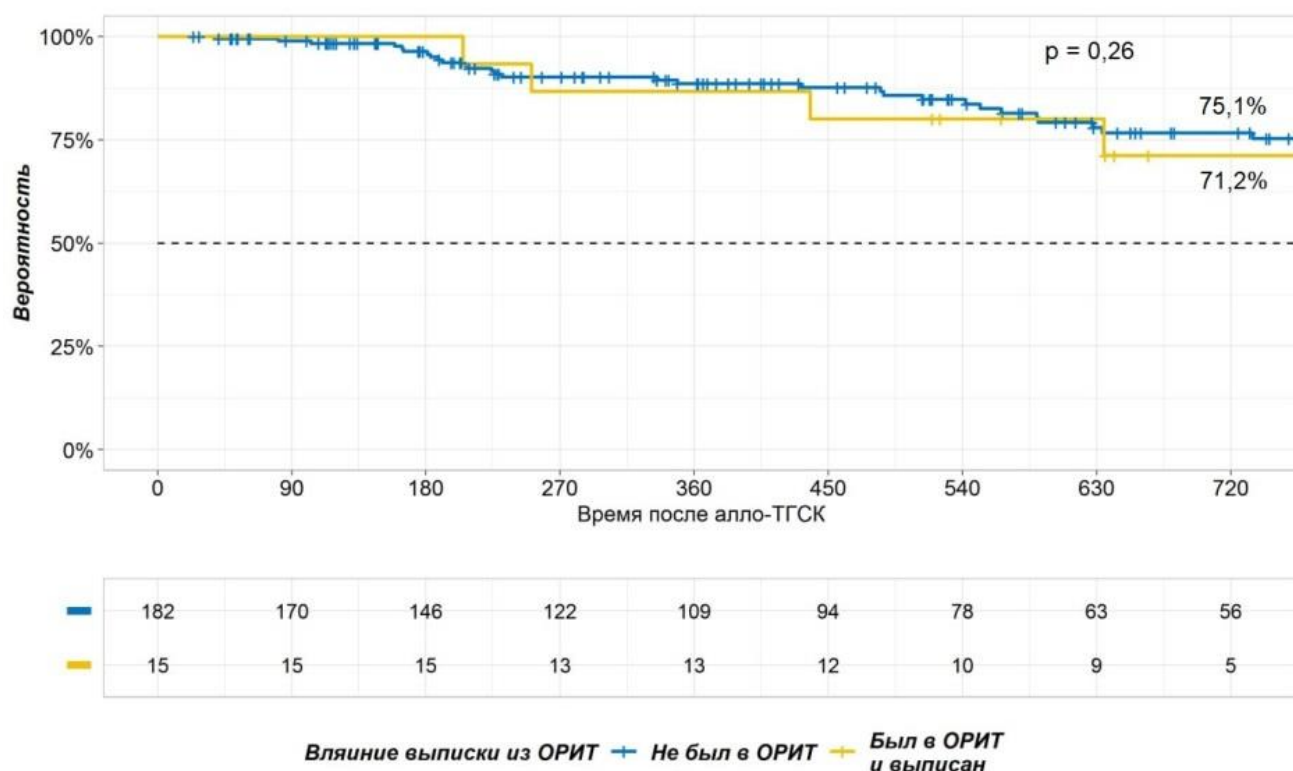


Рисунок 34 – Лэндмарк анализ 2-летней ОВ больных ОМЛ/ОЛЛ в ПР, которым выполнена трансплантация алло-ГСКК после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности, выписанных из ОРИТ и не госпитализированных в ОРИТ

Не было выявлено различий в продолжительности жизни госпитализированных в ОРИТ и затем выписанных из ОРИТ больных ОМЛ/ОЛЛ, которым была выполнена трансплантация алло-ГСКК вне ПР ($n = 6$; медиана ОВ 4,25 мес.) и больных ОМЛ/ОЛЛ вне ПР, которым госпитализация в ОРИТ не требовалась ($n = 17$; медиана ОВ 5,2 мес.) ($p = 0,483$).

Результаты выполнения алло-ТГСК в периоды 2012–2017 гг. и 2017–2022 гг. не различались ($p = 0,16$) (Рисунок 35).

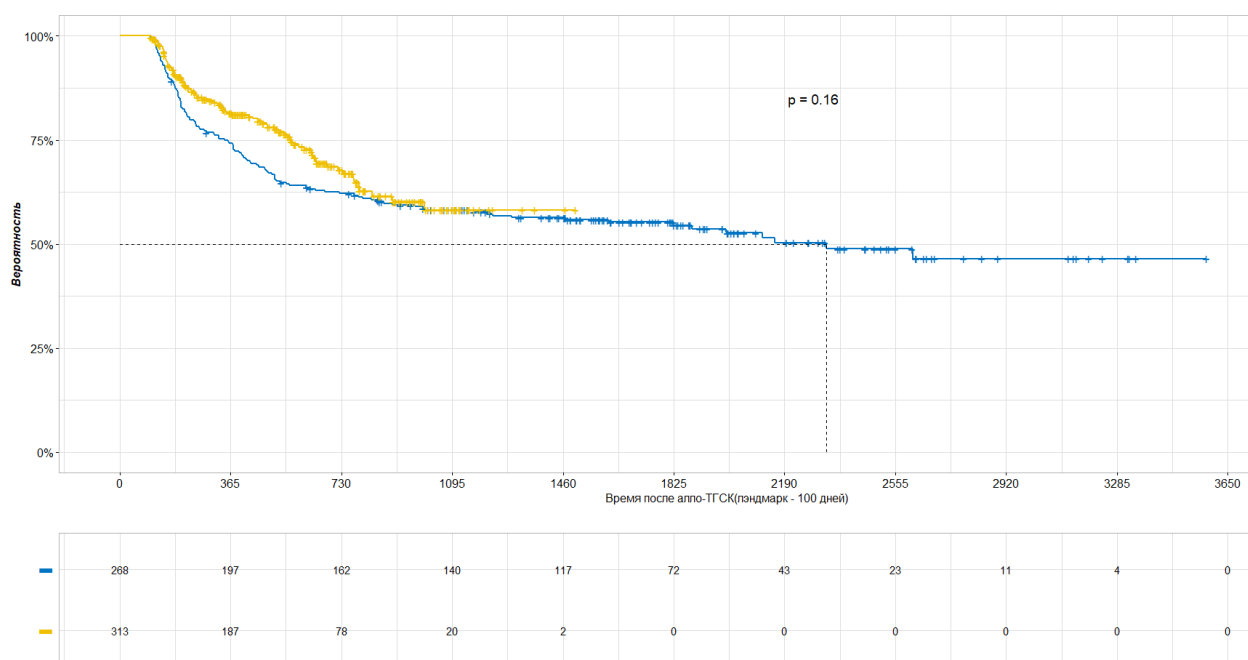


Рисунок 35 – ОВ реципиентов алло-ГСК ($n = 652$) в периоды 2012–2017 гг. и 2017–2022 гг.

Таким образом, ОВ реципиентов, переведенных в ОРИТ, составила 15,0 %. Среди осложнений перитрансплантационного периода сепсис и/или СШ, возникшие на ранних сроках после алло-ТГСК, характеризовались наиболее благоприятным отдаленным прогнозом (ОВ 43,8 %). У успешно пролеченных и выписанных из ОРИТ больных отмечался удовлетворительный отдаленный прогноз: их ОВ на сроке наблюдения 8 лет составила 46,7 %. Однако, в сравнении с больными, которые не переводились в ОРИТ, отдаленный прогноз у них все равно была хуже (34,6 % против 58,3 %, $p = 0,0013$), за исключением успешно пролеченных и выписанных из ОРИТ больных острыми лейкозами, которым трансплантация алло-ГСКК выполнили при достижении ПР после режима кондиционирования пониженной интенсивности.

Глава 4. Трансплант-ассоциированная тромботическая микроангиопатия у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

4.1. Общая характеристика исследуемых больных

Скрининг ТА-ТМА провели у 93 больных (46 мужчин, 47 женщин), которым за период с 01.07.2020 г. по 01.07.2021 г. была выполнена алло-ТГСК (Таблица 21). Медиана возраста реципиентов алло-ГСК составила 38 (МКИ 29 – 46) лет.

Таблица 21 – Общая характеристика реципиентов алло-ГСК, которым проводили скрининг ТА-ТМА

Характеристика	Реципиенты алло-ГСК, <i>n</i> = 93 (100 %)
Возраст, годы, Медиана (МКИ)	38 (29 – 46)
Пол, <i>n</i> (%)	
Женский пол	47 (50,5)
Мужской пол	46 (45,5)
Диагноз, <i>n</i> (%)	
ОМЛ	37 (39,8)
ОЛЛ	31 (33,3)
МДС	10 (10,8)
Неходжкинские лимфомы	7 (7,5)
Первичный миелофиброз	2 (2,2)
ХМЛ	4 (4,3)
ХЛЛ	1 (1,1)
Апластическая анемия	1 (1,1)
Гематологический статус, <i>n</i> (%)	
ОМЛ/ОЛЛ в ПР	61 (65,5)
ОМЛ/ОЛЛ вне ПР	7 (7,5)
Неходжкинская лимфома в ПР	5 (5,4)
Неходжкинская лимфома в прогрессии	1 (1,1)
Другое	20 (21,6)

Продолжение таблицы 21

Характеристика	Реципиенты алло-ГСК, <i>n</i> = 93 (100 %)
Тип донора, <i>n</i> (%)	
РСД	20 (21,5)
НСД	11 (11,8)
НЧСД	12 (12,9)
ГИД	50 (53,8)
Кондиционирование, <i>n</i> (%)	
RIC	82 (88,2)
MAC	11 (11,8)
Номер алло-ТГСК	
Первая	88 (94,6)
Повторная	5 (5,4)
Профилактика РТПХ, <i>n</i> (%)	
АТГ	2 (2,2)
ПТ-ЦФ	73 (78,5)
αβTCR-деплеция	14 (15,0)
Другое	4 (4,3)
Применение ингибиторов кальциневрина, <i>n</i> (%)	
ЦСА	77 (82,8)
Нет	16 (17,2)
Осложнения алло-ТГСК	
Острая РТПХ, <i>n</i> (%)	
Да	22 (23,7)
Нет	71 (76,3)
Хроническая РТПХ, <i>n</i> (%)	
Да	22 (23,7)
Нет	71 (76,3)
Функция трансплантата, <i>n</i> (%)	
Несостоятельность/ гипофункция трансплантата	22 (23,7)
Нормальная функция трансплантата	71 (76,3)

Продолжение таблицы 21

Характеристика	Реципиенты алло-ГСК, <i>n</i> = 93 (100 %)
Госпитализация в ОРИТ, <i>n</i> (%)	
Да	22 (23,7)
Нет	71 (76,3)
Рецидив после алло-ТГСК, <i>n</i> (%)	
Да	16 (17,2)
Нет	77 (82,8)

Примечания. МКИ – межквартильный интервал, ОМЛ – острые миелоидные лейкозы, ОЛЛ – острые лимфобластные лейкозы, МДС – миелодиспластические синдромы, ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз, ХМЛ – хронический миелолейкоз, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ПР – полная ремиссия, РСД – родственный совместимый донор, НСД – неродственный совместимый донор, НЧСД – неродственный частично совместимый донор, ГИД – гаплоидентичный донор, RIC – режим кондиционирования пониженной интенсивности, МАС – миелоаблативный режим кондиционирования, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», АТГ – антиtimoцитарный глобулин, ПТ-ЦФ – циклофосфамид в посттрансплантационном периоде, $\alpha\beta$ TCR – $\alpha\beta$ Т-клеточный рецептор, ЦСА – циклоспорин А

Наиболее частым показанием для выполнения алло-ТГСК были острые лейкозы в состоянии ПР (61 %). В большинстве случаев использовали RIC (88,2 %) и алло-ГСК, полученные от гаплоидентичных доноров (53,8 %). Профилактику РТПХ с ПТ-ЦФ получали 78,5 % реципиентов алло-ГСК, иммуносупрессию ЦСА – свыше 80 % больных. оРТПХ, хРТПХ, гипофункция/несостоятельность трансплантата развивались с одинаковой частотой (23,7 %). Повторная алло-ТГСК была выполнена у 5,4 % больных. В ОРИТ были переведены 23,7 % больных.

4.2. Инцидентность трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии

У больных после алло-ТГСК на разных сроках (от +7 дня до +6 мес) подозрение на развитие гемолиза возникало с частотой 4,3 - 26,9 % (Рисунок 36), субнормальный шистоцитоз (более 0,2 % и менее 1 %) с частотой 2,1 - 27,3 %. Шистоцитоз > 2% регистрировали в единичных случаях. (Рисунок 37).

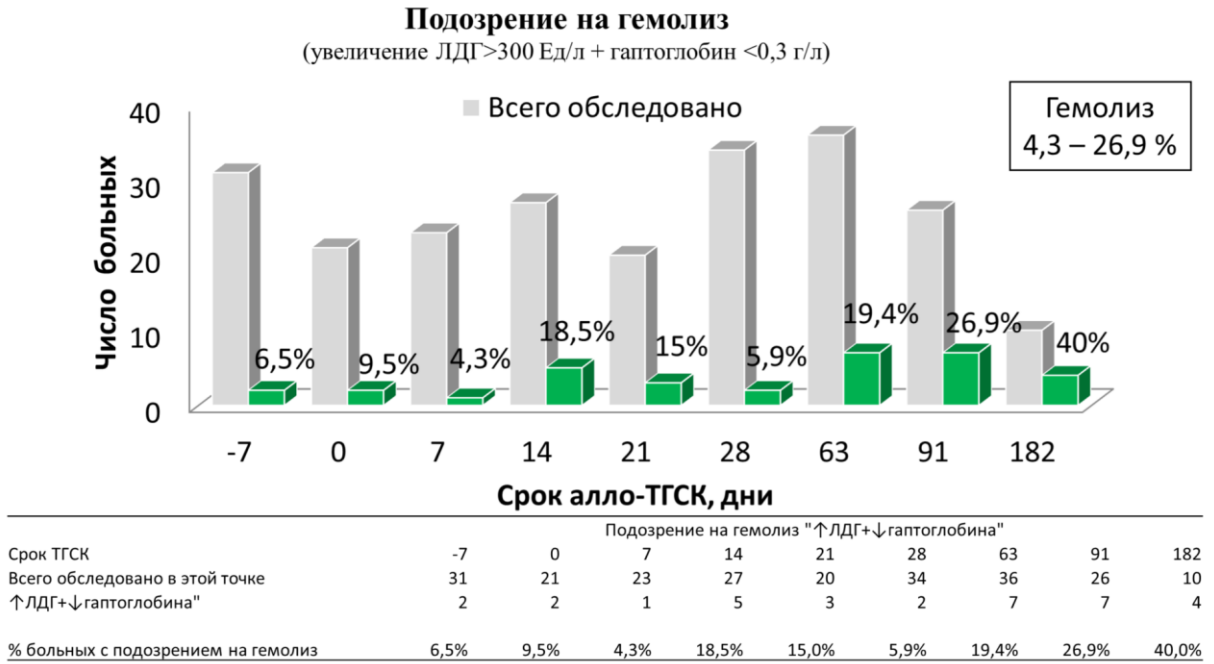


Рисунок 36 – Частота развития подозрения на гемолиз после алло-ТГСК

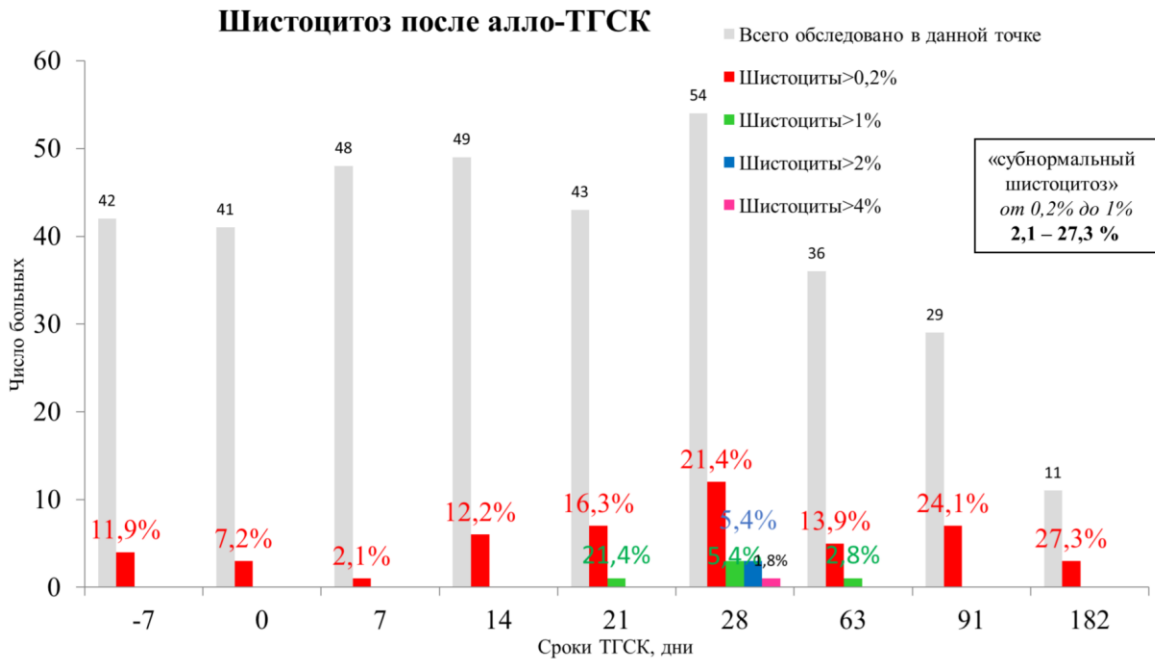
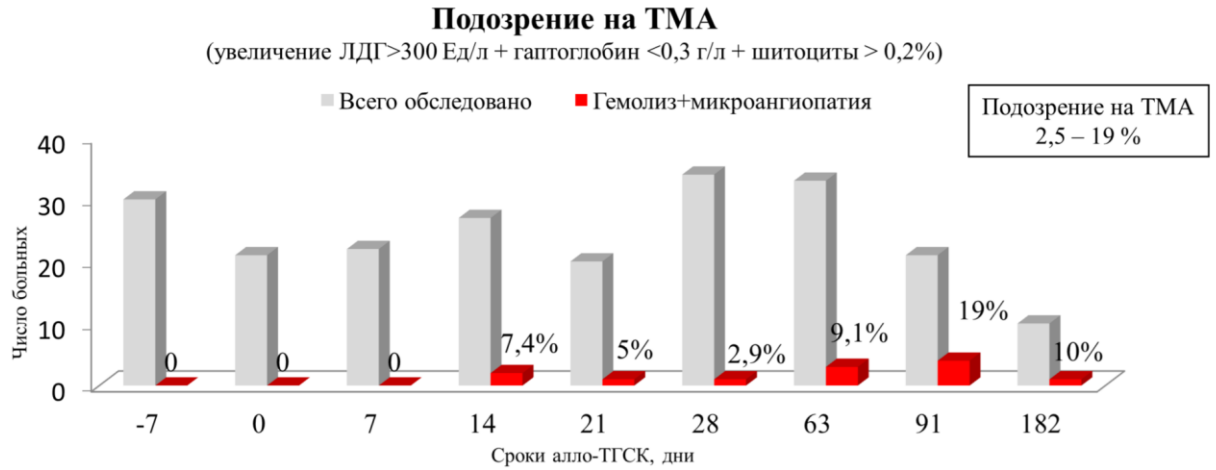


Рисунок 37 – Частота шистоцитоза после алло-ТГСК

У 2,5 – 19 % больных гемолиз сочетался с микроангиопатией, в то время как шистоцитоз не всегда сопровождался гемолизом и/или органной дисфункцией, и часто оставался лабораторным феноменом (Рисунок 38).



Срок ТГСК	Подозрение на ТМА, т.е. гемолиз+микроангиопатия "↑ЛДГ+↓гаптоглобина+↑шистоцитов>0,2%"									
	-7	0	7	14	21	28	63	91	182	
Всего обследовано в этой точке	30	21	22	27	20	34	33	21	10	
↑ЛДГ+↓гаптоглобина+ шистоциты"	0	0	0	2	1	1	3	4	1	
% больных	0,0%	0,0%	0,0%	7,4%	5,0%	2,9%	9,1%	19,0%	10,0%	

Рисунок 38 – Частота возникновения подозрения на развитие ТА-ТМА

В соответствии с критериями S. Jodele и соавт. [121, 126] диагноз ТА-ТМА мог быть установлен 11 (11,8 %) больным, при использовании критериев «Общей ТМА» [63] – 5 больным (5,3 %), при использовании критериев IWG или BMT-CTN – 3 (3,2 %) (Рисунок 39).

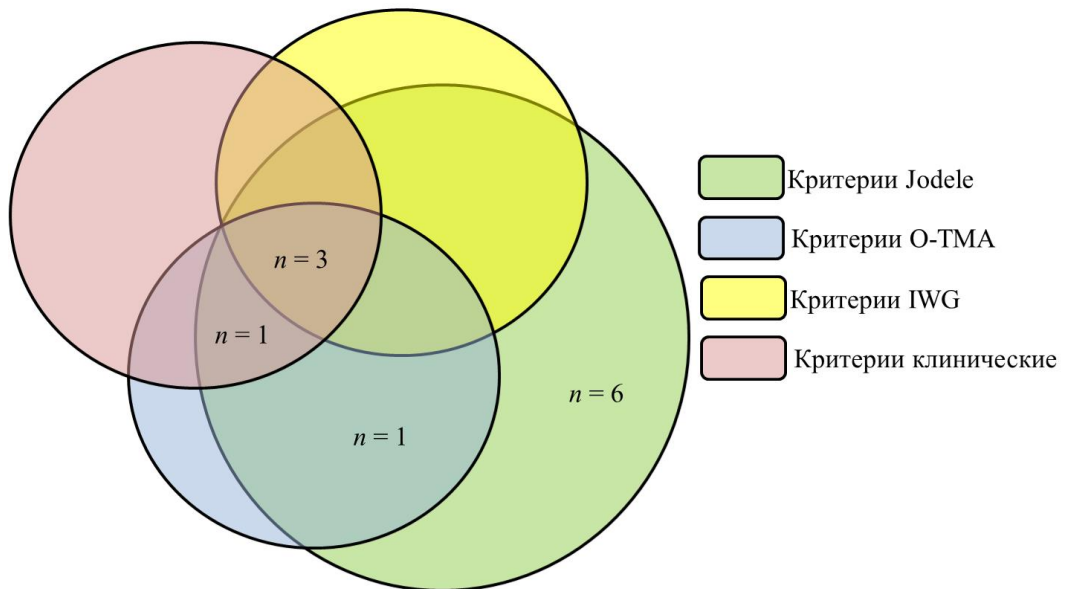


Рисунок 39 – Частота выявления ТА-ТМА при использовании различных критериев

Диагноз клинически значимой ТА-ТМА достоверно был установлен 4 из 93 (4,3 %) больных после алло-ТГСК. Учитывая малую выборку больных с клинически значимой ТА-ТМА, анализ факторов риска ее развития не проводился.

4.3. Характеристика больных с подтвержденной и клинически значимой трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатией

Четверо больных, у которых была доказана ТА-ТМА, проанализированы отдельно. Медиана времени развития ТА-ТМА составила +39 сут. (Таблица 22). У всех больных ТА-ТМА выявляли шистоциты > 4%, повышение концентраций ЛДГ (медиана 1255 Ед/л) и свободного гемоглобина (медиана 0,9 г/л), истощение гаптоглобина, усугубление анемии (медиана 44 г/л) и тромбоцитопении до единичных значений, прогрессировал геморрагический синдром, развилась ОПП (2 больным проводился гемодиализ), неврологическая дисфункция, у 3 больных было диагностировано повреждение миокарда. Все больные на момент развития ТА-ТМА получали ЦСА. Среди известных факторов риска были несостоятельность трансплантата, повторная ТГСК, обострение РТПХ, тяжелые инфекционные осложнения. Проводили сочетанную терапию, включавшую замену ЦСА на глюкокортикостероидные гормоны, терапевтические плазмообмены, введение экулизумаба. У 1 больной помимо вышеперечисленного применяли ритуксимаб. У 1 больного достигнут «почечный ответ», у 2 больных наблюдалось уменьшение проявлений гемолиза. Один больной умер от прогрессии неходжкинской лимфомы, 3 больных – от СШ.

Таким образом, ТА-ТМА является редким осложнением (4,3 %) и может служить маркером неблагоприятного исхода после алло-ТГСК.

Таблица 22 – Характеристика больных ТА-ТМА

Характеристика	Больной 1	Больной 2	Больной 3	Больной 4
Возраст, годы	47	65	24	34
Заболевание	ОМЛ в ПР	НХЛ прогрессия	ОЛЛ в ПР	ОМЛ в ПР
Количество алло-ТГСК	2	1	2	1
Режим кондиционирования	RIC Flu+Bu	RIC Flu+Bu	MAC Bu+ЦФ	RIC Flu+Bu
Донор алло-ТГСК	НЧСД	ГИД	РСД	ГИД
Срок от I алло-ТГСК до развития ТА-ТМА, дни	59	29	225	186
Причина повторной алло-ТГСК	несостоятельность	–	несостоятельность	–
Срок от II алло-ТГСК до развития ТА-ТМА, дни	10	–	48	–
Обострение РТПХ на момент развития ТА-ТМА	нет	нет	да	да
Инфекция перед развитием ТА-ТМА	нет	нет	да	да
Иммуносупрессия при развитии ТА-ТМА	ЦСА	ЦСА	ЦСА	ГКС
Вовлечение органов-мишеней				
Гематологические проявления	++	+++	++++	+++
Геморрагический синдром	+	+	++++	+++
Почки	++	++	++	+
Нервная система	+	++	++	+++
Сердце	+	+++	+	+
Кишечник	-	-	+++	+

Продолжение таблицы 22

Характеристика	Больной 1	Больной 2	Больной 3	Больной 4
Показатели при развитии ТА-ТМА				
Шистоциты (мин-макс), %	0,3-1,8	1,9-5,6	1-19	0,3-4,4
ЛДГ (мин-макс), ед/л	935-1016	1064-1493	654-4201	508-580
Нб, г/л	40	56	44	43
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	3	7	1	3
ADAMTS13, %	61	48	59	50
Лечение ТА-ТМА				
Отмена ЦСА	да	да	да	нет
Количество сеансов плазмообмена	2	4	2	3
Доза экулизумаба, мг х количество введений	900 х 1	900 х 4	900 х 5	900 х 1
Ритуксимаб, мг/м ² х количество введения	нет	нет	375 х 3	нет
Длительность ТА-ТМА, дни	8	53	31	17
Ответ на терапию	нет	частичный	частичный	нет
Причина смерти	СШ	прогрессия заболевания	СШ	СШ

Примечания. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, НХЛ - неходжкинская лимфома, RIC - режим кондиционирования с пониженной интенсивностью, MAC - миелоаблативный режим кондиционирования, Flu - флударабин, Bu - бусульфан, ЦФ - циклофосфамид, ЦСА - циклоспорин А, ММФ - микофенолата мофетил, МТХ - метотрексат, ГКС – глюкокортикостероидные гормоны, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, НЧСД – неродственный частично совместимый донор, РСД – родственный совместимый донор, ГИД – гаплоидентичный донор, СШ – септический шок, ADAMTS13 – A Disintegrin and Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, member 13

4.1. Исследование плазменной концентрации sC5b-9

Концентрация sC5b-9 в динамике была исследована и проанализирована у 25 из 93 больных на разных сроках после алло-ТГСК (Таблица 23).

Таблица 23 – Характеристика реципиентов алло-ГСК, у которых проводили исследование C5b-9

Характеристика	Клинически значимая ТА-ТМА <i>n</i> = 4	Подозрение на ТА-ТМА <i>n</i> = 5	Нет ТА-ТМА <i>n</i> = 16
Возраст, лет, медиана (МКИ)	43 (34 – 51)	33 (23 – 39)	36 (31 – 42)
Женский пол, <i>n</i> (%)	1 (25 %)	5 (100%)	7 (44%)
ОМЛ/ОЛЛ вне ПР, <i>n</i> (%)	0	0	1(6 %)
МАС, <i>n</i> (%)	1 (25 %)	1 (20 %)	1 (6%)
РИС, <i>n</i> (%)	3 (75 %)	4 (80%)	15 (94 %)
Тип донора, <i>n</i> (%)			
РСД	1 (25 %)	1 (20 %)	2 (13 %)
НСД	1 (25 %)	0	2 (13 %)
НЧСД	0	1	2 (13 %)
ГИД	2 (50 %)	3 (60%)	8 (50 %)
Номер алло-ТГСК, <i>n</i> (%)			
Первая	2 (50%)	1 (100%)	15 (94 %)
Повторная	2 (50%)	0	1 (6 %)
Ингибиторы кальциневрина, <i>n</i> (%)	4 (100%)	4 (80%)	14 (88 %)
oРТПХ, <i>n</i> (%)	2 (50%)	3 (60 %)	2 (13 %)
xpРТПХ, <i>n</i> (%)	1 (25%)	1 (20%)	4 (25 %)
Несостоятельность/гипофункция трансплантата, <i>n</i> (%)	2 (50%)	3 (60 %)	2 (13 %)
Рецидив, <i>n</i> (%)	1 (25%)	2 (40%)	3 (19 %)
Переведено в ОРИТ, <i>n</i> (%)	4 (100%)	2 (40%)	1 (6 %)
Умерли в течение 1 г после алло-ТГСК, <i>n</i> (%)	4 (100 %)	3 (60 %)	3 (19 %)

Продолжение таблицы 23

Характеристика	Клинически значимая ТА-ТМА <i>n</i> = 4	Подозрение на ТА-ТМА <i>n</i> = 5	Нет ТА-ТМА <i>n</i> = 16
sC5b-9 до кондиционирования, мкЕд/мл*, медиана (МКИ)	2571 (1352 – 3791)	1564 (848 – 5795)	2689 (1326 – 3065)
sC5b-9 после кондиционирования, мкЕд/мл*, медиана (МКИ)	3644 (3023 – 7842)	1656 (1067 – 6585)	2331 (2055 – 2638)
sC5b-9 на момент диагностики ТА-ТМА, мкЕд/мл*, медиана (МКИ)	3740 (2949 – 9099)	4163 (3923 – 4344)	–

Примечания. *нормальные значения до 1000 мкЕд/мл. МКИ – межквартильный интервал, ОМЛ – острые миелоидные лейкозы, ОЛЛ – острые лимфобластные лейкозы, ПР – полная ремиссия, МАС – миелоаблативный режим кондиционирования, R1C – режим кондиционирования пониженной интенсивности, РСД – родственный совместимый донор, НСД – неродственный совместимый донор, НЧСД – неродственный частично совместимый донор, ГИД – гаплоидентичный донор, оРТПХ – острая реакция «трансплантат против хозяина», хрРТПХ – хроническая реакция «трансплантат против хозяина», ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ТА-ТМА – трансплант-ассоциированная тромботическая микроангиопатия

Концентрации sC5b-9 не различались между больными с ТА-ТМА и без ТА-ТМА ($p = 0,82$) (Рисунок 40).

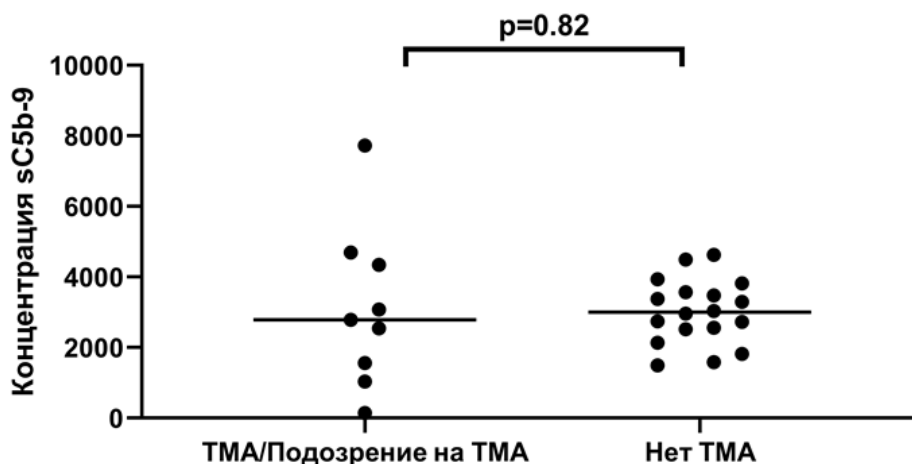


Рисунок 40 – Концентрация sC5b-9 у больных ТА-ТМА и без ТА-ТМА

Не выявлено связи между изменением концентрации sC5b-9 с предположительно провоцирующими факторами. Не выявлено различий между МАК до кондиционирования и

после кондиционирования ($p = 0,62$), до кондиционирования и при развитии таких осложнений, как инфекция, РТПХ на +30 день ($p = 0,7$) (Рисунок 41), до кондиционирования и при установке диагноза ТА-ТМА ($p = 0,86$) (Рисунок 42) У большинства больных еще до кондиционирования концентрация sC5b-9 уже была повышена. Однако достоверных причин увеличения концентрации sC5b-9 не было выявлено, поскольку ни выполнение ТГСК в ремиссии или вне ремиссии, ни инфекционный статус достоверно не влияли на увеличение содержания sC5b-9.

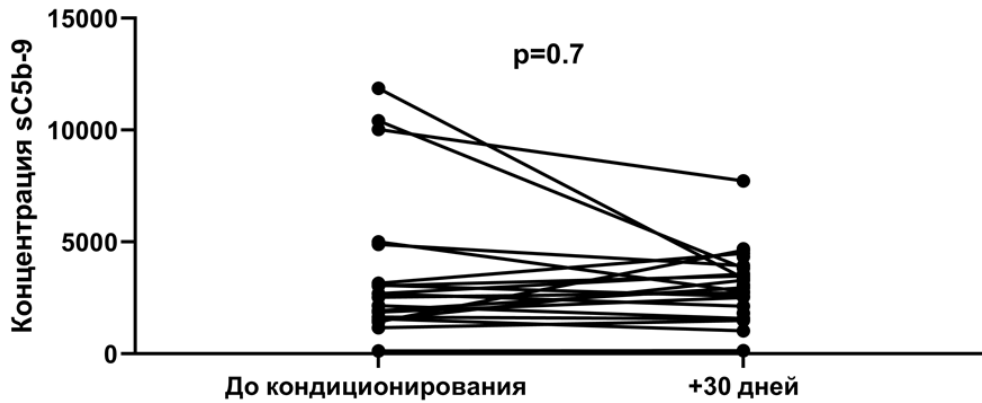


Рисунок 41 – Концентрация sC5b-9 у реципиентов алло-ГСК и на +30 суток

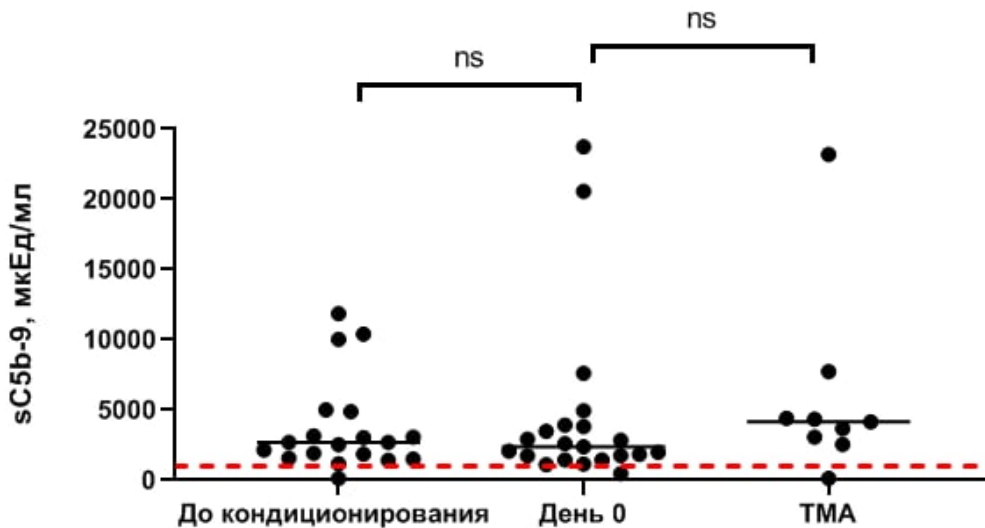


Рисунок 42 – Концентрация sC5b-9 у реципиентов алло-ГСК до кондиционирования, после кондиционирования и на момент развития ТА-ТМА/подозрения на ТА-ТМА

Таким образом, увеличение концентрации sC5b-9 не явилось диагностическим маркером ТА-ТМА.

Глава 5. Обсуждение результатов

Развитие жизнеугрожающих осложнений при выполнении алло-ТГСК – серьезное событие для реципиента алло-ГСК. Прогноз у реципиентов алло-ГСК, переведенных в ОРИТ, остается наиболее неблагоприятным среди больных с заболеваниями системы крови [73]. С ростом трансплантационной активности в мире возрастает потребность в подробном анализе осложнений, в том числе жизнеугрожающих, имея под собой идею уменьшения летальности, связанной с трансплантацией, и улучшения результатов выполнения алло-ТГСК [21]. В настоящей работе проведено первое подобное исследование в России, которое оценило потребность в оказании реанимационной помощи в трансплантационном центре, структуру и факторы, способствующие возникновению жизнеугрожающих осложнений, а также результаты их интенсивной терапии у реципиентов алло-ГСК. При анализе осложнений, возникших при алло-ТГСК за 10 лет – с 2012 по 2022 гг., выявлено, что 26,8 % больных на разных этапах перитрансплантационного периода нуждались в наблюдении и лечении в условиях ОРИТ, что сопоставимо с данным других исследований, выполненных за аналогичный период, в которых частота переводов в ОРИТ варьировала от 14 % до 25 % [78, 163].

В настоящем исследовании больные острыми лейкозами, у которых на момент выполнения алло-ТГСК не была достигнута ПР, больные, которым алло-ТГСК проводили без предшествующего кондиционирования, от неродственных частично совместимых доноров, а также больные с оРТПХ и несостоятельностью/гипофункцией трансплантата имели наибольшую вероятность развития жизнеугрожающих осложнений. Ю.С. Осиповым и соавт. [17] было показано, что неблагоприятные исходы сепсиса, возникшего после алло-ТГСК, выполняемой при рефрактерном течение основного заболевания и отсутствии ремиссии, обусловлено предшествующим лечением с большим количеством линий противоопухолевой терапии, более длительным периодом нейтропении и селекцией штаммов микроорганизмов с МЛУ. Это подтверждается и другим исследованием [181], по данным которого прогрессия онкогематологического заболевания к моменту выполнения алло-ТГСК в 2 раза увеличивала риск госпитализации в ОРИТ. Выполнение алло-ТГСК у больных, у которых не была достигнута ремиссия онкогематологического заболевания, – это относительно редкое событие: в настоящей работе подобная ситуация наблюдалась лишь у 53 (8,1%) из 652 больных. Однако другие факторы риска развития жизнеугрожающих осложнений, такие как использование НЛА-несовместимых доноров, развитие оРТПХ, несостоятельность/гипофункция трансплантата, встречались чаще, соответственно в 39,0 %, 33,7 %, 14,4 % (Таблица 12) [3]. Вероятно, риск развития опасных для жизни осложнений у этих больных также опосредован тяжелыми инфекционными осложнениями и связан с необходимостью более интенсивной

иммуносупрессии. В работе М.И. Ахмедова и соавт. [1] отмечено, что алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров сопровождалась более высокой частотой первичной несостоятельности трансплантата и более продолжительным периодом нейтропении, что приводило к увеличению частоты инфекций кровотока. В настоящем исследовании в качестве факторов риска анализировали характеристики больных, а не трансплантаций, но можно предположить, что наряду с риском, который несет несостоятельность трансплантата, актуален и риск, связанный с повторной алло-ТГСК, наиболее частыми показаниями к которой являются рецидивы после алло-ТГСК и несостоятельность трансплантата [10]. Развитие РТПХ, в свою очередь, сопровождается прямым повреждением органов, нарушением целостности барьеров слизистых оболочек, необходимостью проведения иммуносупрессии и органной токсичностью препаратов, применяемых для ее контроля [9, 192]. Таким образом, выявленные факторы риска развития жизнеугрожающих осложнений у реципиентов алло-ГСК чаще всего реализуются через инфекционные осложнения. Это подтверждается и структурой критических синдромов, которые служили главными причинами перевода в ОРИТ, среди которых сепсис и ОДН вследствие пневмоний занимали лидирующие позиции, в совокупности превышая 50 %, что согласуется с данными других исследований [51, 101, 154, 192]. Кроме того, нередко такие причины госпитализации в ОРИТ, как неврологические нарушения, аритмии, ОПП, ОПечН, ТМА также сопровождалась или были вызваны инфекционными осложнениями. Причем особенности развития и течения критических состояний были связаны с особенностями и этапами трансплантации. Развитие критических состояний в период кондиционирования и непосредственно перед трансфузией трансплантата может быть неожиданным событием, поскольку обычно кондиционирование начинается в наиболее оптимальном предтрансплантационном статусе в отсутствии серьезных инфекционных осложнений и при хорошем общесоматическом состоянии, за исключением редких ситуаций когда алло-ТГСК выполняется в рамках «терапии спасения». Тем не менее около 2 % реципиентов алло-ГСК поступают в ОРИТ именно в этот период [181]. В настоящем исследовании в этот период в ОРИТ поступили 11 человек (1,7 % от числа всех алло-ТГСК), у 8 из них развилась тяжелая инфекция, протекавшая с сепсисом и ОДН. Выполнение алло-ТГСК, несмотря на критическое состояние, было единственным шансом для восстановления кроветворения и иммунной системы у этих больных [4].

Инфекционные осложнения посттрансплантационного периода характеризуются фазным течением в зависимости от периодов реконституции иммунной системы [234] и аллоиммунных осложнений. В настоящей работе впервые были проанализированы особенности развития и течения сепсиса и СШ у реципиентов алло-ГСК. Большинство больных, которые были переведены в ОРИТ с сепсисом в ранней фазе до приживления, когда имелось нарушение

слизистых барьеров после кондиционирования, перенесло алло-ТГСК от неродственных или гаплоидентичных доноров, включая 5 больных с СШ после $\alpha\beta$ TСR-деплеции, то есть те виды алло-ТГСК, при которых требуется наиболее интенсивное кондиционирование, влекущее за собой риск наибольшей токсичности и транслокации микрофлоры [98]. Однако несмотря на столь раннее развитие сепсиса/СШ (медиана +7 сутки), большинство из этих больных были выписаны из ОРИТ, и у них был сравнительно хороший отдаленный прогноз (ОВ составила 43,8 %), в отличие от больных, у которых сепсис развился после приживления трансплантата (ОВ менее 22,2 %) (Рисунок 31). Это объясняется, во-первых, отсутствием необходимости в дополнительной иммуносупрессии для лечения оРТПХ на этом этапе, во-вторых, меньшей приобретенной лекарственной устойчивостью микроорганизмов [1], и, наконец, несмотря на выраженную аплазию КМ после кондиционирования на момент развития инфекции, перспективой достаточно быстрого восстановления кроветворения [109]. После +30 дня посттрансплантационного периода, в силу временного интервала, состоялось большинство госпитализаций в ОРИТ из-за сепсиса. При анализе причин поступления в ОРИТ в этот период не наблюдалось очевидной закономерности между развитием сепсиса и видом алло-ТГСК или режимом профилактики РТПХ по аналогии с ранней фазой. Общепринятыми факторами, влиявшими на развитие инфекции после приживления, были несостоятельность трансплантата и РТПХ, которая приводила к повреждению слизистых барьеров и требовала усиления иммуносупрессивной терапии [1]. Более того, в ряде случаев применение противомикробных и противовирусных препаратов оказывало миелотоксический эффект, что усугубляло выраженность цитопении, приводило к развитию вторичной гипофункции трансплантата, нарушало нормальную микробиоту, что способствовало транслокации патогенной флоры из кишечника [8]. Однако, хотя сепсис и СШ у иммунокомпрометированных больных являются хорошо изученными факторами неблагоприятного прогноза [119], в настоящей работе был выявлен парадоксальный феномен: среди всех осложнений перитрансплантационного периода сепсис и СШ, особенно возникшие на ранних сроках после трансплантации, характеризовались наиболее благоприятным прогнозом, чем остальные жизнеугрожающие осложнения (Рисунок 30). Эти данные отличаются от результатов шведских авторов [101], согласно которым СШ у реципиентов алло-ГСК был столь же прогностически неблагоприятным осложнением, как ОДН и неврологические нарушения.

ОДН – другое частое осложнение, возникающее в перитрансплантационном периоде. Прецизионная диагностика причин возникновения ОДН является «краеугольным камнем» лечения онкогематологических больных [36]. У реципиентов алло-ГСК, помимо инфекционных поражений легких и гидростатического отека легких, ОДН может развиваться и вследствие других причин, характерных для алло-ТГСК: диффузный альвеолярный геморраж,

интерстициальный пневмонит, синдром «приживления трансплантата», и ОБ, являющийся проявлением поражения легких в рамках РТПХ [25][105]. В условиях полиэтиологического поражения легких, отсутствия четких критериев диагностики неинфекционных легочных осложнений, частого эмпирического назначения противомикробных препаратов и глюкокортикостероидных гормонов достоверное выявление неинфекционных легочных осложнений затруднено, тем более, что большинство из этих неинфекционных легочных осложнений диагностируется методом исключения. Из 54 госпитализаций в ОРИТ в связи с ОДН, обратно в отделение трансплантации реципиенты алло-ГСК были переведены в 48 % случаев, однако отдаленный прогноз даже у выписанных из ОРИТ больных был в целом неблагоприятный: ОБ среди них составила всего 5,4 %. Одной из наиболее прогностически неблагоприятных подгрупп среди больных с ОДН были реципиенты алло-ГСК, у которых поражение легких было вызвано РТПХ. У всех у них наблюдалась декомпенсированная дыхательная недостаточность по гиперкапническому типу и синдром «торакальной утечки воздуха». Только 1 из 7 больных был выписан из ОРИТ, период наблюдения за ним составил более года от момента выписки из ОРИТ. При интенсивной терапии ОДН, вызванной РТПХ с поражением легких, возможны трудности при проведении ИВЛ, которая сопровождается высоким риском баротравмы, волюмотравмы, плохо поддающейся контролю гиперкапнией [253].

Другой прогностически неблагоприятной группой больных были реципиенты алло-ГСК, переведенные в ОРИТ из-за угрожающего жизни ЖКК вследствие РТПХ с поражением кишечника в позднем периоде после приживления. Причем больные, у которых для профилактики РТПХ применяли АТГ, чаще поступали в ОРИТ в более поздние сроки алло-ГСК в сравнении с другими режимами профилактики РТПХ (Рисунок 18), что, вероятно, было связано с большей частотой РТПХ с поражением кишечника тяжелой степени в этой группе больных. Угрожающее жизни ЖКК, потребовавшее госпитализации в ОРИТ, возникло у 13 (5,7 %) из 652 реципиентов алло-ГСК. Несмотря на то, что в 5 из 13 случаев больные были выписаны из ОРИТ, все они умерли в течение нескольких последующих месяцев. В условиях неконтролируемой РТПХ с поражением кишечника, несмотря на использование нескольких линий терапии, возможности интенсивной терапии ЖКК ограничены продолжительной гемостатической терапией. Среди экспериментальных опций лечения рассматривается трансплантация фекальной микробиоты [8].

Развитие аритмий в ранней фазе до приживления было обусловлено инфекционными осложнениями или токсичностью препаратов. У 3 из 7 больных нарушения ритма развились после применения ПТ-ЦФ после +3 дня. По данным французского исследования [81] использование ПТ-ЦФ ассоциировалось с трехкратным увеличением частоты кардиальных

событий в первые 100 дней посттрансплантационного периода, которые были связаны с уменьшением ОВ. В настоящем исследовании ОВ больных с кардиальными нарушениями составила 17,8 %.

Возникновению таких причин перевода в ОРИТ, как ОПечН, ОПП, ТМА, часто сопутствовали другие осложнения, но степень тяжести именно этих критических синдромов была определяющей в решении о переводе больного в ОРИТ. В представленной работе группа больных с неврологическими нарушениями отличалась выраженной гетерогенностью: больные поступали в ОРИТ с нарушениями сознания как по причине обратимых лекарственной нейротоксичности или септической энцефалопатии, так и с тяжелыми грибковыми поражениями головного мозга или фатальными внутримозговыми кровоизлияниями.

В отличие от данных некоторых исследований, в которых показано, что проведение ЗПТ у реципиентов алло-ГСК в ОРИТ ассоциировалось с увеличением летальности [52, 100, 206], в настоящей работе наоборот, изолированное проведение ЗПТ ассоциировалось с уменьшением летальности. Можно предположить, что применение ЗПТ по расширенным показаниям способствовало лучшей коррекции метаболических и водно-электролитных нарушений [201].

Разные авторы, изучавшие такое жизнеугрожающее состояние, как ТА-ТМА, установили, что частота ее выявления варьирует от 0,5 % до 76 % [63, 99]. Отечественные данные, посвященные ТА-ТМА, ограничиваются единичными сообщениями клинических случаев [14, 19] и несколькими оригинальными работами трансплантологов центра имени Р.М. Горбачевой [16, 128, 166, 167]. По данным И.С. Моисеева, инцидентность ТА-ТМА в проспективном исследовании при использовании критериев ВМТ-СТН и IWG составила 1,1 % [16], а при стероид-рефрактерных формах оРТПХ и хрРТПХ — 12,5 % и 8 %, соответственно [167]. По данным мета-анализа, в который были включены 36163 больных из 24 исследований, усредненная общая частота ТА-ТМА с учетом использования всех предложенных критериев составила 12 %. В настоящей работе частота выявления ТА-ТМА зависела от того, какие были применены критерии: частота клинически значимой ТА-ТМА, то есть установленной лечащим врачом и потребовавшей целенаправленного лечения, составила 4,3 %. Она практически соответствовала частоте ТА-ТМА, установленной в том случае, если бы были применены критерии «Общей ТМА» (5,3 %) или критерии IWG и ВМТ-СТН (3,2 %), но почти в 3 раза меньше, если бы были использованы критерии Jodele (11,8 %) (Рисунок 39). Несколько исследований, как и в настоящей работе, оценили инцидентность ТА-ТМА одновременно по нескольким критериям применительно к одной исследуемой выборке больных [63, 151, 213] (Таблица 24). Критерии Jodele являются более чувствительными: частота выявления ТА-ТМА составила более 30 %; в то время, как критерии IWG и клинические – более специфичными:

всего 2–3 %. Вероятно, это связано с различиями в требуемом для диагностики количестве шистоцитов.

Таблица 24 – Инцидентность ТА-ТМА, вычисленная на одной выборке больных с использованием разных критериев диагностики

	Клинические критерии	IWG [205]	BMT-CTN [205]	Общая ТМА [63]	S. Jodele [121]
В. Cho и соавт. [63]	–	2,5	6,1	12,6	–
А. Li и соавт. [151]	2,6	–	–	9,0	–
М. Schoettler и соавт. [213]	2,6	–	–	5,3	35,8
У. Venschoten и соавт. [63] *	3,0	7,0	10,0	13,0	17,0
Настоящая работа	4,3	3,2	3,2	5,3	11,8
Чувствительность	----->				
Специфичность	<-----				

Примечания. *мета-анализ. IWG (International Working Group) – Международная рабочая группа, BMT-CTN (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network) – Объединение сети центров, занимающихся клиническими исследованиями в области трансплантации костного мозга

Значение шистоцитоза, необходимого для диагностики ТА-ТМА, является дискуссионным. Если одни авторы считают наличие шистоцитов патогномичным признаком ТА-ТМА [110, 205, 260], то по мнению других они необязательны для диагноза [121]. Например, при ТПП, которая тоже является вариантом ТМА, болезнь в дебюте может протекать без существенного увеличения шистоцитов [6]. Но ТПП – это нозология, которая обусловлена выраженным дефицитом ADAMTS13, клинические последствия которого и степень их выраженности могут быть разнообразны [6]. Иными словами, для верификации диагноза ТПП совершенно неважно, какое количество шистоцитов выявлено и насколько выражен гемолиз, принципиальное значение имеет активность ADAMTS13 в плазме крови менее 10 %. В отличие от ТПП ТА-ТМА – это не самостоятельная нозология, а полиэтиологический синдром, в патогенезе которого задействованы многие механизмы, включая РТПХ, инфекцию, токсичность лекарственных препаратов, эндотелиальные синдромы повреждения, и который не имеет какого-либо определенного маркера. Возможно, что появление шистоцитов при ТА-ТМА – это лишь вопрос времени [121]. В этом отношении приверженцы выявления ТА-ТМА на ранних стадиях ставят своей целью остановить и предотвратить необратимые последствия ТМА как

можно раньше [121]. Обратная сторона такой тактики – это, во-первых, риск гипердиагностики, во-вторых, излишнее вмешательство, которое может оказаться вредным [50, 85, 151]. В частности, модификация иммуносупрессии или блокада комплемента может увеличить количество и тяжесть инфекционных осложнений.

Приверженцы «жестких» критериев ТА-ТМА считают необходимым для диагноза ТА-ТМА обязательное наличие шистоцитов (например, не менее 4 % согласно критериям IWG) [166, 205]. Такой подход превращает гипердиагностику, но может привести к слишком позднему выявлению ТА-ТМА в запущенных необратимых стадиях.

Следует отметить, что метод подсчета шистоцитов является операторзависимой и недостаточно стандартизированной процедурой, несмотря на существующие рекомендации [260]. Воспроизводимость подсчета шистоцитов была оценена в многоцентровом исследовании [166]. Врачи-морфологи из 17 трансплантационных ЕВМТ центров проанализировали одни и те же снимки 20 мазков периферической крови (10, полученных от больных ТА-ТМА, и 10, полученных от пациентов контрольной группы с различными аномалиями эритроцитов). Все 10 представленных случаев ТА-ТМА были установлены на основании критериев IWG. Среднее значение шистоцитоза при анализе мазков крови больных ТА-ТМА было $4,3 \pm 4,5$ %, а разброс составил от 0 % до 19,6 %. Морфологи половины из участвовавших центров сообщили о значении шистоцитов менее 4 % у 7 из 10 больных ТА-ТМА. Более того, результат подсчета шистоцитов морфологами влиял на принятие гематологами решения о подтверждении диагноза ТА-ТМА.

Одной из норм количества шистоцитов считается 0–0,2 % [148]. Однако точные референсные значения шистоцитов, особенно для реципиентов алло-ТГСК, неизвестны. Согласно рекомендациям Международного совета по стандартизации в гематологии (ICSH – The International Council for Standardization in Haematology) [260], количество шистоцитов > 1 % является патогномичным для ТМА. В настоящем исследовании частота выявления шистоцитоза более 0,2 % и менее 1 % варьировала от 2,1 % до 27, 3 % на разных сроках наблюдения после алло-ТГСК, а частота выявления шистоцитоза более 1 % встречалась в 2,8 до 21,4 % случаев на разных сроках после алло-ТГСК, в одном из этих случаев был установлен диагноз клинически значимой ТА-ТМА. Шистоцитоз более 2 % обнаруживался в 3,2 % случаев – все у больных клинически значимой ТА-ТМА. У больных, у которых была диагностирована клинически значимая ТА-ТМА, в разных контрольных точках, в том числе во время проведения лечения, значение шистоцитоза менялось от 0,3 % до 19 %. Ранее было показано, что среднее значение шистоцитоза у больных, перенесших ТГСК, составило 0,7 % [148]. Шистоциты оценивали дважды в неделю в течение 4 месяцев после алло-ТГСК и в течение 2 месяцев после ауто-ТГСК. В течение периода исследования у 93 % больных количество шистоцитов хотя бы

раз было выше 0,5 %, и только у 7 % больных не увеличивалось выше 0,5 %. Количество шистоцитов было выше у больных после алло-ТГСК, при использовании доноров с большей HLA-несовместимостью, после тотального облучения тела, у больных с посттрансплантационными осложнениями. Но диагноз ТА-ТМА был установлен только у 5 % больных, причем у некоторых из них количество шистоцитов не увеличивалось выше 1,2 %. Авторы [148] отметили, что шистоцитоз сопутствовал эндотелиальному повреждению, но ключевым критерием для установки ТА-ТМА было наличие почечной или неврологической дисфункции.

Трудность диагностики ТА-ТМА заключается еще и в том, что изменения каждого из предложенных маркеров, включенных в те или иные критерии, может иметь несколько причин. Ни один из критериальных признаков не является исчерпывающим. Гемолиз после алло-ТГСК может быть обусловлен развитием иммунной гемолитической анемии из-за АВ0-несовместимости, феномена «пассажирских лимфоцитов», появления новых ауто- и аллоантител [164], инфекцией, лекарственной токсичностью, трансфузионными реакциями [111]. Даже дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂ может сопровождаться гемолизом [111] и появлением шистоцитов [166]. Увеличение концентрации ЛДГ является не только маркером гемолиза, но и маркером разрушения многих других клеток, и наблюдается при опухолях, гепатитах, инфаркте миокарда и т.д. [256]. Уменьшение концентрации гаптоглобина может происходить при нарушении функции печени, недостаточном питании и врожденном дефиците [39]. Спектр причин анемии и тромбоцитопении у больных после алло-ТГСК тоже является обширным и всегда требует тщательной дифференциальной диагностики [47, 60].

ТА-ТМА, особенно тяжелой формы, редко бывает единственной проблемой у реципиента алло-ГСК и часто следует «рука об руку» с другими иногда более серьезными осложнениями, такими как тяжелые, плохо курируемые инфекции и РТПХ. Подтвержденная ТА-ТМА с клиническими проявлениями не может исключать наличие других осложнений: например, ЖКК, сепсиса, печеночной недостаточности различной этиологии и многих других, – которые могут сосуществовать одновременно и приводить к анемии, тромбоцитопении, коагулологическим нарушениям, геморрагическому синдрому, органной дисфункции. Возможно, этим объясняется большая частота ТА-ТМА среди больных в ОРИТ в настоящем ретроспективном исследовании ($n = 16/174$; 9,2 %). Кроме того, ряд авторов рассматривают патогенез многих посттрансплантационных осложнений, включая оРТПХ, с общих позиций эндотелиального повреждения [97], клинические манифестации которого (ВОБ, ТМА, синдром капиллярной утечки, синдром «приживания трансплантата» и др.) часто перекрещиваются в своих проявлениях, классификациях и критериях [97]. Показано, что взаимосвязь между РТПХ и ТА-ТМА имела нарастающий характер: риск развития ТА-ТМА был почти в 5 раз больше при

РТПХ 3-4 степени в сравнении с РТПХ 1 степени или ее отсутствием [85]. Часто именно сочетанный характер осложнений после алло-ТГСК (инфекционный, токсический, иммунный) является основной проблемой при определении тактики лечения и в итоге становится главной причиной неблагоприятного исхода [14]. Поэтому ТА-ТМА – это прежде всего клинический признак общего неблагоприятного состояния больного. В течение последних десятилетий наблюдается уменьшение летальности при ТА-ТМА: если в 2004 г. 3-месячная летальность была 82 % [99], то в 2020 г. 3-месячная летальность составила 35 % [85]. По мнению N. Epperla и соавт. [85], это улучшение обусловлено прежде всего научными достижениями в области эффективного контроля РТПХ [132]. Не исключается, что некоторые формы ТА-ТМА могут иметь «самоизлечивающийся» характер при устранении провоцирующих ее причин. Поэтому в первую очередь при ТА-ТМА приоритет должен стоять в отношении выявления и лечения инфекции, РТПХ и других сопутствующих проблем. В то же время формальными критериями диагноза в клинической практике не обойтись, а при выявлении ТА-ТМА не следует отрицать необходимость ее лечения.

Одним из самых спорных аспектов лечения ТА-ТМА является отмена ингибиторов кальциневрина [151], которые являются жизненно необходимыми для профилактики и лечения РТПХ и включены во многие схемы иммуносупрессивной терапии [128]. В ряде исследований показано, что отмена ингибиторов кальциневрина не способствовала улучшению выживаемости при ТА-ТМА [151, 243], напротив, их отмена приводила к потере контроля над РТПХ [151]. С другой стороны, имеются сведения о том, что легкие формы ТА-ТМА являются в первую очередь лекарственно-обусловленными, и транзиторное ее течение связано с эффектом именно от прерывания терапии ингибиторами кальциневрина [85]. Существенно риск лекарственно-индуцированной ТА-ТМА возрастал при одновременном приеме ингибиторов кальциневрина (особенно такролимуса [56]) и mTOR (сиролимуса), которые обладают синергизмом в отношении потенцирования ТА-ТМА [85], и при высокой концентрации такролимуса в крови (> 25 нг/мл) [139]. К предложенным методам манипуляции с иммуносупрессией относят замену ингибиторов кальциневрина на глюкокортикостероидные гормоны или монотерапию сиролимусом [128, 194]. Российскими авторами [128] показано, что замена ингибиторов кальциневрина на сиролимус ассоциировалось с более быстрой нормализацией ЛДГ и улучшением однолетней ОВ в сравнении с заменой на глюкокортикостероидные гормоны.

Другим спорным примером является проведение терапевтического плазмообмена при ТА-ТМА [85]. Сообщалось о низкой его эффективности при лечении ТА-ТМА [110, 141, 150, 174]. Есть данные, свидетельствующие о значимом увеличении потребности в проведении ЗПТ и увеличении летальности при проведении плазмообмена у больных ТА-ТМА [85]. Возможно,

данный эффект связан с применением плазмообмена в группе больных с заведомо более тяжелым течением ТА-ТМА [85]. В исследовании 2022 г. [255], в которое было включено 538 больных ТА-ТМА, изучили эффективность плазмообмена: его проводили 82 больным, частота общего ответа составила 52,4 %. Независимыми факторами неэффективности плазмообмена были ЖКК, РТПХ 3-4 степени, малый кумулятивный объем замещения, тяжелая анемия. Из 82 больных 66 умерли в течение 100 дней после установки диагноза ТА-ТМА.

Новой вехой в лечении ТА-ТМА является блокада системы комплемента. Однако несмотря на доказанную безопасность применения таких препаратов [125], важно не упускать из виду вероятность побочных эффектов от вмешательства в систему комплемента, особенно если не доказана ее активация в патогенезе ТА-ТМА у конкретного больного. Хотя было показано, что введение экулизумаба безопасно даже при отсутствии предварительной вакцинации против *Neisseria meningitidis* при условии назначения адекватной антибиотикопрофилактики [125], имеются сведения об увеличении летальности, обусловленной инфекцией после назначения экулизумаба [50].

В представленном исследовании у всех больных применяли сочетанную терапию, поэтому эффективность каждого из методов лечения отдельно оценить не представлялось возможным. Проводили постепенную отмену ЦСА, замену на глюкокортикостероидные гормоны, процедуры плазмообмена до момента исключения ТТП или начала терапии экулизумабом или ритуксимабом, как только такая терапия становилась доступной. У одного больного временно был достигнут «почечный ответ», у 2 больных временно уменьшились проявления гемолиза, однако в последующем состояние больных прогрессивно ухудшалось по причине усугубления инфекционных осложнений (у 3 больных) и прогрессии лимфомы. Следует отметить, что все больные на момент постановки диагноза находились в тяжелом состоянии с признаками полиорганной недостаточности и были переведены в ОРИТ. Несмотря на хорошие результаты при лечении экулизумабом детей, продемонстрированные во многих крупных исследованиях [121, 127], равная эффективность его у взрослых больных оставляет сомнения. Среди 9 взрослых с ТА-ТМА гематологический ответ был получен у 4 [89], а отдаленная ОВ была низкой [50].

В настоящем исследовании не удалось подтвердить диагностическую ценность sC5b-9. В отличие от проведенных ранее исследований [95, 202], концентрации sC5b-9 не различались между больными с ТА-ТМА и без ТА-ТМА ($p = 0,82$) и не увеличивались в динамике при развитии ТА-ТМА ($p = 0,74$). Возможными ограничениями были маленькая выборка больных, техническая невозможность измерения sC5b-9 методом ИФА в режиме реального времени, трудности пробоподготовки, поэтому значение sC5b-9 для диагностики ТА-ТМА необходимо оценить в последующих исследованиях.

Полученные в представленном исследовании результаты интенсивной терапии критических состояний у реципиентов алло-ГСК сопоставимы с данными мета-анализа, проведенного С. Saillard и соавт. [206]. В настоящей работе летальность в ОРИТ после первой госпитализации составила 45,9 %, с учетом повторных госпитализаций – 59,8 %, 30-дневная и 100-дневная летальность 43,6 % и 62,3 %, соответственно. Прогностически неблагоприятным фактором риска, влиявшим на летальность в ОРИТ, была потребность в проведении ИВЛ и/или вазопрессорной терапии, которая косвенно отражала тяжесть органной дисфункции. Это согласуется с большинством проведенных исследований [206], в которых было показано, что на краткосрочную летальность после перевода в ОРИТ влияли не характеристики, связанные с трансплантацией, а степень тяжести критических состояний. Однако часто при развитии терминальных состояний, даже зная о неблагоприятном прогнозе, некоторых больных перед смертью все равно переводят на ИВЛ, им начинают вазопрессорную терапию, что может приводить к завышению летальности, связанной с использованием этих методов жизнеобеспечения. По результатам ряда исследований показано, что в последние годы проведение ИВЛ и вазопрессорной терапии у онкогематологических больных больше не означает однозначно неблагоприятного исхода [73, 170]. Многие больные преодолевают острый период и успешно отлучаются от аппаратов жизнеобеспечения. Свои преимущества имеет ранняя трахеостомия [230], ранняя реабилитация и активизация [79]. В настоящем исследовании процедуры жизнеобеспечения были успешно прекращены в среднем у 20 % реципиентов алло-ГСК, что хуже в сравнении с больными острыми лейкозами, которым проводилась ИВЛ (отлучено почти 50 %), и вазопрессорная терапия (успешное прекращение у 30 %) на этапе индукционной химиотерапии [2]. Другим прогностически неблагоприятным фактором, влиявшим на летальность в ОРИТ, было поступление в ОРИТ после +30 дня. Схожие данные показали F. Ripe и соавт., согласно которым результаты лечения были лучше у тех, кто поступал в ОРИТ в более ранние сроки до +30 дня, в то время как увеличение частоты РТПХ и оппортунистических инфекций в поздние сроки ухудшало прогноз [190]. По данным других авторов такой связи не выявлено [29].

В настоящем исследовании кривые вероятности летального исхода вне рецидива и вероятности госпитализации в ОРИТ (Рисунок 10, Рисунок 12) были схожи, что обусловлено тем, что большая часть летальных случаев, не связанных с рецидивом, происходила в ОРИТ. Реципиентам алло-ГСК до самого последнего момента оказывалась необходимая помощь, поэтому в случае развития жизнеугрожающих состояний их всех переводили в ОРИТ.

Особый интерес представляет отдаленная ОВ больных, переведенных в ОРИТ. В представленной работе ОВ к моменту окончания наблюдения (более 8 лет) составила 15,0 % (Рисунок 26), что сопоставимо с результатами других авторов, которые сообщали о 18–20 % 5-

летней ОВ [154, 159]. Но даже при анализе только выписанных из ОРИТ больных их ОВ (34,6 %) была меньше, чем у больных, которые в ОРИТ не поступали (58,3 %) ($p = 0,0013$), что можно объяснить «негативной селекцией» больных группы в ОРИТ. Похожий анализ был выполнен двумя другими группами исследователей, которые показали, что ОВ больных, выписанных из ОРИТ, была примерно на 10 % меньше, чем ОВ больных, которые не наблюдались в ОРИТ [154, 159]. Тем не менее, ОВ выписанных из ОРИТ больных острыми лейкозами, которым алло-ТГСК выполнена в ПР после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности, в настоящем исследовании была сравнима с таковой больных, которым госпитализация в ОРИТ не требовалась, и достигла 70 % при сроке наблюдения 2 года (Рисунок 34).

Отдаленные результаты лечения критических состояний, которые развились у больных, перенесших алло-ТГСК, были хуже в сравнении с больными, у которых такие осложнения развились на этапе индукционной химиотерапии лейкозов (5-летняя ОВ 43,2 %) [2], что подтверждает существующее мнение об особой тяжести реципиентов алло-ГСК, у которых развиваются жизнеугрожающие осложнения [73]. В рамках решения этой проблемы некоторыми исследователями предложено два согласительных подхода [162]. Первый из них – неотложное начало интенсивной терапии без отсрочки в случае возникновения острой органной дисфункции с последующей регулярной переоценкой состояния больных [162, 182]. Второй – обеспечение соответствующей паллиативной помощи в случаях, при которых не осталось «терапевтических резервов» и неконтролируемой РТПХ [130, 162, 190].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что в интенсивной терапии на разных этапах перитрансплантационного периода нуждались 26,8 % реципиентов алло-ГСК. Наиболее частой причиной госпитализации в ОРИТ был сепсис/СШ 27,9 %, ОДН 23,9 %, неврологические нарушения 17,7 %. При поступлении в ОРИТ у большинства больных выявляли одновременно несколько критических синдромов. Определено, что независимыми факторами риска развития критических состояний и перевода в ОРИТ реципиентов алло-ГСК явились выполнение алло-ТГСК вне ПР острых лейкозов, развитие оРТПХ, несостоятельности и гипофункции трансплантата.

Медиана срока перевода в ОРИТ составила +100 дней. Критические состояния и особенности их развития определялись этапами трансплантации. При этом основной причиной развития критических состояний были инфекционные осложнения. В проспективном исследовании определена инцидентность ТА-ТМА в зависимости от применения различных критериев диагностики. Было показано, что ТА-ТМА относилась к редким осложнениям алло-ТГСК (4,3 %) и явилась признаком общего неблагополучия состояния реципиента алло-ГСК. Среди больных в ОРИТ частота ТА-ТМА выше (9, %). Исследование плазменной концентрации sC5b-9 не позволило выявлять ТА-ТМА у реципиентов алло-ГСК.

Определена потребность в разных методах жизнеобеспечения. В проведении респираторной поддержки нуждались 75,3 % больных, в вазопрессорной терапии — 59,2 %, в заместительной почечной терапии — 59,6 % .

Летальность в ОРИТ во времена первой госпитализации составила 46,3 %. Летальность в ОРИТ с учетом повторных госпитализаций – 60 %. Прогностическими неблагоприятными факторами летального исхода в ОРИТ были: ИВЛ, вазопрессорная терапия, поступление в ОРИТ после +30 дня. Проанализированы исходы реципиентов алло-ГСК в зависимости от критических синдромов. Выявлено, что развитие сепсиса в ранней фазе до приживания явилось прогностически более благоприятным событием, чем в ранней фазе после приживания и поздней фазе, особенно в сравнении с ОДН и ЖКК, возникшими в результате РТПХ. При анализе отдаленных результатов лечения ОВ составила 15,0 %. При сбалансированном анализе ОВ больных ОЛЛ/ОМЛ в ПР, которым выполнена трансплантация алло-ГСКК после RIC, госпитализированных в ОРИТ, составила 5,4 %, а больных, не госпитализированных в ОРИТ, – 71,1 % ($p < 0,0001$). Но в случае выписки таких больных из ОРИТ их ОВ была сравнима с ОВ не госпитализированных в ОРИТ больных ($p = 0,26$).

Таким образом, при проведении алло-ТГСК критические состояния возникали у 26,8% больных, главным образом, по причине жизнеугрожающих инфекционных осложнений, особенности их развития и течения определялись этапами алло-ТГСК. Это диктует

необходимость наличия специализированного ОРИТ в структуре трансплантационного центра. На результаты лечения критических состояний в ОРИТ влияли тяжесть органных дисфункций, отражением которых служила потребность в проведении ИВЛ и вазопрессорной терапии, и сроки посттрансплантационного периода. Реципиенты алло-ГСК, у которых инфекционные осложнения развились в ранний период до приживания, имели наиболее благоприятный прогноз, однако отдаленный прогноз у госпитализированных в ОРИТ больных был хуже, чем у реципиентов алло-ГСК, которым госпитализация в ОРИТ не потребовалась. Тем не менее, ОВ у успешно пролеченных и выписанных из реанимации больных достигала 46,7 %.

ВЫВОДЫ

1. При проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток жизнеугрожающие осложнения, потребовавшие госпитализации в отделение реанимации, возникли у 26,8 % больных. Большая часть реципиентов поступила в реанимацию в течение первого года после первой трансплантации. Медиана госпитализации в отделение реанимации составила +100 день после первой трансплантации.

2. При трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток большинство жизнеугрожающих осложнений возникло вследствие инфекции. Самыми частыми причинами перевода в реанимацию были сепсис/септический шок (27,9 %), острая дыхательная недостаточность (23,9 %), неврологические нарушения (17,7 %).

3. Независимыми факторами риска развития жизнеугрожающих осложнений у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток были выполнение трансплантации при острых лейкозах вне полной ремиссии, несостоятельность и гипофункция трансплантата, острая реакция «трансплантат против хозяина».

4. Частота трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии составила 4,3 %. Среди больных в ОРИТ частота ТА-ТМА выше. Увеличение плазменной концентрации sC5b-9 не явилось диагностическим маркером трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии.

5. У поступивших в реанимацию реципиентов 100-дневная летальность составила 62,3 %. Независимые факторы неблагоприятного прогноза в отделении реанимации: развитие жизнеугрожающих осложнений после +30 дня, потребность в проведении искусственной вентиляции легких и вазопрессорной терапии. Среди осложнений сепсис/септический шок, возникшие на ранних сроках после трансплантации, характеризовались наиболее благоприятным отдаленным прогнозом (общая выживаемость 43,8 %).

6. Отдаленный прогноз у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, госпитализированных в ОРИТ хуже, чем у реципиентов, которые не поступали в реанимацию, за исключением успешно пролеченных и выписанных из ОРИТ больных острыми лейкозами, которым трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови выполнили при достижении полной ремиссии после режима кондиционирования пониженной интенсивности. ОВ всех успешно пролеченных и выписанных из реанимации больных на сроке наблюдения 8 лет составила 46,7 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Алло-ТГСК следует выполнять в трансплантационных центрах, в которых имеется ОРИТ с реаниматологами, имеющими опыт работы с этой категорией больных. Персонал такого отделения должен быть знаком с особенностями лечения больных с агранулоцитозом и РТПХ, должен обладать навыками лечения СШ, инвазивных манипуляций у больных с тромбоцитопенией, респираторной поддержки при РТПХ с поражением легких.

2. В переводе в ОРИТ нуждается 26,8 % реципиентов алло-ГСК, что позволяет рассчитать необходимое количество реанимационных коек для трансплантационного центра, в котором выполняются алло-ТГСК.

3. В связи с высокой вероятностью развития критических состояний у реципиентов алло-ГСК необходимо регулярно оценивать тяжесть состояния больных с целью своевременного выявления жизнеугрожающих осложнений, в особенности при использовании неродственных и HLA-несовместимых доноров, при развитии оРТПХ, несостоятельности трансплантата, при выполнении алло-ТГСК больным острыми лейкозами вне полной ремиссии, без предшествующего кондиционирования.

4. При развитии критических состояний у реципиентов алло-ГСК, при которых необходимо применение методов жизнеобеспечения, необходим перевод больных в ОРИТ до развития полиорганной дисфункции.

5. Учитывая фульминантное течение септического шока у больных в состоянии агранулоцитоза после алло-ТГСК, необходимо неотложно назначать адекватную антимикробную терапию и проводить агрессивное и своевременное лечение шокового состояния.

6. При развитии критических состояний у реципиентов алло-ГСК с заведомо неблагоприятными прогнозом лечения в ОРИТ в отдельных ситуациях (например, больные РТПХ тяжелой степени, рефрактерной к терапии глюкокортикостероидами, не отвечающие на несколько линий иммуносупрессивной терапии, на поздних сроках после алло-ТГСК или реципиенты алло-ГСК с несостоятельностью трансплантата и множественными тяжелыми инфекционными осложнениями, не имеющие доступных вариантов лечения несостоятельности трансплантата) целесообразность перевода в ОРИТ должна обсуждаться реаниматологами и гематологами совместно с определением конечных возможных целей лечения.

7. У больных с РТПХ с поражением легких при развитии дыхательной недостаточности и/или нарушения сознания необходимо измерять парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови. Искусственная вентиляция легких больным с РТПХ с поражением легких должна проводиться в режимах протективной вентиляции.

8. У больных, перенесших алло-ТГСК, необходимо проводить скрининг ТА-ТМА, используя рутинные методы (измерение АД, общий анализ крови, общий анализ мочи, ЛДГ). При подозрении на развитие ТА-ТМА необходимо регулярно оценивать шистоциты в мазке периферической крови. Подсчет шистоцитов должен проводиться стандартизированным методом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- Алло-ГСК – аллогенные гемопоэтические стволовые клетки
- Алло-ГСКК – аллогенные гемопоэтические стволовые клетки крови
- Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АПК – антигенпрезентирующие клетки
- АСТ - аспаратаминотрансфераза
- АТГ – антитимоцитарный глобулин
- Ауто-ГСК – аутологичные гемопоэтические стволовые клетки
- ВОБ – веннокклюзионная болезнь
- ВПО – высокопоточная оксигенация
- Гапло-ГСКК – гаплоидентичные гемопоэтических стволовых клеток крови
- ГИД – гаплоидентичный донор
- ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
- ГСКК – гемопоэтические стволовые клетки крови
- ДИ – доверительный интервал
- ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИФА – иммуноферментного анализа
- КАИК – катетерассоциированная инфекция кровотока
- КМ – костный мозг
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МАК – мембраноатакующий комплекс
- МДС – миелодиспластические синдромы
- МКИ – межквартильный интервал
- МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
- МНО – международное нормализованное отношение
- МПЗ – миелопролиферативные заболевания
- НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких
- НСД – неродственный совместимый донор
- НХЛ – неходжкинские лимфомы
- НЧСД – неродственный частично совместимый донор
- ОБ – облитерирующий бронхиолит
- ОВ – общая выживаемость
- ОДН – острая дыхательная недостаточность
- ОЛЛ – острые лимфобластные лейкозы
- ОМЛ – острые миелоидные лейкозы

- ОПечН – острая печеночная недостаточность
 ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз
 ОПП – острое повреждение почек
 ОР – отношение рисков
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 оРТПХ – острая реакция «трансплантат против хозяина»
 ОШ – отношение шансов
 ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглинурия
 ПР – полная ремиссия
 ПТ-ЛПЗ – посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание
 ПТ-ЦФ – циклофосфамид в посттрансплантационном периоде
 РСД – родственный совместимый донор
 РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
 СВЦ – синдром высвобождения цитокинов
 СКК – стволовые клетки крови
 ССО – синдром синусоидальной обструкции
 СШ – септический шок
 ТА-ТМА – трансплант-ассоциированная тромботическая микроангиопатия
 ТМА – тромботическая микроангиопатия
 ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
 ХЛЛ – хронический лимфолейкоз
 ХМЛ – хронического миелолейкоз
 хрРТПХ – хроническая реакция «трансплантат против хозяина»
 ЦВК – центральный венозный катетер
 ЦСА – циклоспорин А
 ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ADAMTS13 – A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin type 1 repeats,
 member 13
 APACHE – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
 ASTCT – the American Society for Transplantation and Cellular Therapy
 BiPAP - Bi-Level Positive Airway Pressure
 BMT-CTN – Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network
 CIBMTR – Center for International Blood and Marrow Transplant Research
 CPAP – Constant Positive Airway Pressure
 EASIX-PRE – Endothelial Activation and Stress Index at PreTransplantation Evaluation
 EASL –European Association for the Study of the Liver
 EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation
 ECCO₂R – Extracorporeal Carbon Dioxide Removal
 HCT-CI – Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index
 HLA – Human Leukocyte Antigen

IWG – International Working Group

ICSH – The International Council for Standardization in Haematology

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MAC – myeloablative conditioning

mTOR – mammalian Target of Rapamycin

PICAT – Prognostic Index for Critically Ill Allogeneic Transplantation

RIC – Reduced intensity conditioning

SOFA – Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment

TCR – T-cellular receptor

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедов, М.И. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Федорова А.В., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Куликов С.М., Савченко В.Г. // Онкогематология – 2022. – Т. 17 – № 1 – С.121–134.
2. Баженов, А.В. Роль интенсивной терапии в лечении больных острыми миелоидными лейкозами / Баженов А.В., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Фидарова З.Т., Грибанова Е.О., Махиня С.А., Латышкевич О.А., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. // Терапевтический архив – 2019. – Т. 91 – № 7 – С.14–24.
3. Васильева, В.А. Выполнение трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из Российского и зарубежного регистров в одном трансплантационном центре / Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Дроков М.Ю. // Гематология и трансфузиология – 2020. – Т. 65 – № 3 – С.299–311.
4. Галстян, Г.М. Успешная трансплантация аллогенного костного мозга у больных с тяжелым грамотрицательным сепсисом и септическим шоком / Галстян Г.М., Макарова П.М., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Покровская О.С., Дроков М.Ю., Новиков В.В., Троицкая В.В., Костина И.Э., Савченко В.Г. // Клиническая онкогематология – 2014. – Т. 7 – № 2 – С.122–130.
5. Галстян, Г.М. Лечение ботулотоксином гастропареза у больного после трансплантации аллогенного костного мозга / Галстян Г.М., Пашкова М.В., Попова О.Ю., Макарова П.М., Дубняк Д.С., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. // Терапевтический архив – 2018. – Т. 90 – № 1 – С.60–64.
6. Галстян, Г.М. Диагностика тромботической тромбоцитопенической пурпуры / Галстян Г.М., Клебанова Е.Е. // Терапевтический архив – 2020. – Т. 92 – № 12 – С.207–217.
7. Галстян, Г.М. Лечение приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры / Галстян Г.М., Масчан А.А., Клебанова Е.Е., Калинина И.И. // Терапевтический архив – 2021. – Т. 93 – № 6 – С.736–745.
8. Голощапов, О.В. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность / Голощапов О.В., Чухловин А.Б., Бакин Е.А., Станевич О.В., Клементьева Р.В., Щербаков А.А., Швецов А.Н., Суворова М.А., Бондаренко С.Н., Кучер М.А., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. // Терапевтический архив – 2020. – Т. 92 – № 7 – С.43–54.
9. Кузьмина, Л.А. Протокол терапии острой реакции “трансплантат против хозяина” / под ред. В.Г. Савченко. , 2018. – 1041–1066с.
10. Кузьмина, Л.А. Повторная трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных гемобластозами / Кузьмина Л.А., Конова З.В., Паровичникова Е.Н., Дроков М.Ю., Васильева В.А., Попова Н.Н., Савченко В.Г. // Гематология и трансфузиология – 2019. – Т. 64 – № 1 – С.35–48.
11. Кулагин, Е.А. Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Кулагин Е.А., Волкова А.Г., Николаев И.Ю., Смирнова А.Г., Голубовская И.К., Рабик

Ю.Д., Скворцова Р.Д., Моисеев И.С., Трофимов В.И. // Пульмонология – 2022. – Т. 32 – № 1 – С.77–88.

12. Куприенко, Н.Б. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и нефропатия / Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. // Нефрология – 2018. – Т. 22 – № 1 – С.52–57.

13. Кучер, М.А. Роль групповой АВ0-несовместимости в развитии осложнений при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Кучер М.А., Эстрина М., Бондаренко С.Н., Иванова Н.Е., Алянский А.Л., Афанасьев Б.В. // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова – 2015. – Т. 22 – № 1 – С.57–59.

14. Мачнева, Е.Б. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток: общая характеристика и пример из клинической практики / Мачнева Е.Б., Болохонова М.А., Алиев Т.З., Шевцов Д.В., Сулейманова А.М., Сидорова Н.В., Османов Е.А., Киргизов К.И. // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО) – 2020. – Т. 7 – № 3 – С.86–93.

15. Менделеева, Л.П. Анализ трансплантационной активности в РФ за 2018 г. (отчет межрегионального регистра). / Менделеева Л.П., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. // Гематология и трансфузиология – 2020. – № 65(S1) – С.180.

16. Моисеев, И.С. Маркеры эндотелиальной дисфункции и микрососудистые осложнения при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток : ... дисс. канд. мед. наук : 14.01.21 / Моисеев Иван Сергеевич. – СПб., 2013. – 101 с.

17. Осипов, Ю.С. Инфекционные осложнения после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей высокого риска: опыт одного центра / Осипов Ю.С., Бессмельцев С.С., Салогуб Г.Н., Иванов В.В., Михайлов Е.С., Жукова Н.А., Четкин А.В. // Клиническая онкогематология – 2019. – Т. 12 – № 4 – С.406–415.

18. Паровичникова, Е.Н. Разработка программной терапии больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, основанной на принципах дифференцированного воздействия / Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В. // Терапевтический архив – 2021. – Т. 93 – № 7 – С.753–762.

19. Пристанскова, Е.А. Случай успешной терапии ритуксимабом вторичного гемолитико-уремического синдрома у пациента после повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Пристанскова Е.А., Киргизов К.И., Сидорова Н.В., Буря А.Е., Скоробогатова Е.В. // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО) – 2016. – Т. 3 – № 3 – С.61–65.

20. Рудакова, Т.А. Тяжелая гипофункция трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями: частота, факторы риска, исходы / Рудакова Т.А., Кулагин А.Д., Климова О.У., Голубовская И., Дарская Е.И., Быкова Т.А., Смирнова А.Г., Морозова Е.В., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Бейнарович А.В., Певцов Д.Э., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Афанасьев Б.В. // Клиническая онкогематология – 2019. – Т. 12 – № 3 – С.309–318.

21. Савченко, В.Г. Трансплантации аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта) / Савченко В.Г., Любимова

Л.С., Паровичникова Е.Н., Менделеева Л.П. // Терапевтический архив – 2007. – Т. 79 – № 7 – С.30–35.

22. Савченко, В.Г. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / В. Г. Савченко – , 2020. – 320с.

23. Смирнов, К.А. Острое повреждение почек при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Смирнов К.А., Добронравов В.А. // Нефрология – 2014. – Т. 18 – № 6 – С.26–42.

24. Шутов, С.А. Успешный случай хирургического лечения некроза тощей кишки как осложнения острой РТПХ у пациента в состоянии септического шока при нейтропении / Шутов С.А., Данишян К.И., Галстян Г.М., Никифорова Н.М., Шутова Н.А., Новиков В.А., Костина И.Э., Гемджян Э.Г., Банникова Е.С., Попова О.Ю. // Гематология и трансфузиология – 2020. – Т. 65 – № S1 – С.247.

25. Щекина, А.Е. Роль интенсивной терапии при проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Щекина А.Е., Галстян Г.М., Дроков М.Ю. // Гематология и трансфузиология – 2022. – Т. 67 – № 2 – С.216–239.

26. Abboud, R. Severe Cytokine-Release Syndrome after T Cell-Replete Peripheral Blood Haploidentical Donor Transplantation Is Associated with Poor Survival and Anti-IL-6 Therapy Is Safe and Well Tolerated / Abboud R., Keller J., Slade M., DiPersio J.F., Westervelt P., Rettig M.P., Meier S., Fehniger T.A., Abboud C.N., Uy G.L., Vij R., Trinkaus K.M., Schroeder M.A., Romee R. // Biol Blood Marrow Transplant – 2016. – Т. 22 – № 10 – С.1851–1860.

27. Abboud, R. Cytokine release syndrome after haploidentical hematopoietic cell transplantation: an international multicenter analysis / Abboud R., Wan F., Mariotti J., Arango M., Castagna L., Romee R., Hamadani M., Chhabra S. // Bone Marrow Transplant – 2021. – Т. 56 – № 11 – С.2763–2770.

28. Afessa, B. Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. / Afessa B., Tefferi A., Hoagland H.C., Letendre L., Peters S.G. // Mayo Clinic proc – 1992. – Т. 67 – № 2 – С.117–22.

29. Agarwal, S. Intensive care unit experience of haemopoietic stem cell transplant patients / Agarwal S., O'Donoghue S., Gowardman J., Kennedy G., Bandeshe H., Boots R. // Intern Med J – 2012. – Т. 42 – № 7 – С.748–754.

30. Ajani, S. Risk factors for ICU admission in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients / Ajani S., Litzow M., Hogan W., Peters S., Afessa B., Clinch M. // CHEST – 2012. – Т. 142 – № 4 – С.307A.

31. Allareddy, V. Outcomes of stem cell transplant patients with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation in the United States / Allareddy V., Roy A., Rampa S., Lee M.K., Nalliah R.P., Allareddy V., Rotta A.T. // Bone Marrow Transplant – 2014. – Т. 49 – № 10 – С.1278–1286.

32. Alyea, E. Best Practices in the Diagnosis of HSCT-TMA: Implications for Current and Emerging Treatments// <https://www.pathlms.com/mededicus/courses/16529>.

33. Au, W.-Y. Successful treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab / Au W.-Y., Ma E.S., Lee T.-L., Ha S.-Y., Fung A.T., Lie A.K.W., Kwong Y.-L. // Br J Haematol – 2007. – Т. 137 – № 5 – С.475–478.

34. Azoulay, E. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support / Azoulay E., Alberti C., Bornstain C., Leleu G., Moreau D., Recher C., Chevret S., Gall J.R. Le, Brochard L., Schlemmer B. // *Crit Care Med* – 2001. – T. 29 – № 3 – C.519–525.
35. Azoulay, E. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study / Azoulay E., Mokart D., Pène F., Lambert J., Kouatchet A., Mayaux J., Vincent F., Nyunga M., Bruneel F., Laisne L.M., Rabbat A., Lebert C., Perez P., Chaize M., Renault A., Meert A.P., Benoit D., Hamidfar R., Jourdain M., Darmon M., Schlemmer B., Chevret S., Lemiale V. // *J Clin Oncol* – 2013. – T. 31 – № 22 – C.2810–2818.
36. Azoulay, E. Acute respiratory failure in immunocompromised adults / Azoulay E., Mokart D., Kouatchet A., Demoule A., Lemiale V. // *Lancet Respir Med* – 2019. – T. 7 – № 2 – C.173.
37. Azoulay, É. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients / Azoulay É., Thiéry G., Chevret S., Moreau D., Darmon M., Bergeron A., Yang K., Meignin V., Ciroldi M., Gall J.R. Le, Tazi A., Schlemmer B. // *Medicine* – 2004. – T. 83 – № 6 – C.360–370.
38. Bach, P.B. Identification of poor prognostic features among patients requiring mechanical ventilation after hematopoietic stem cell transplantation / Bach P.B., Schrag D., Nierman D.M., Horak D., White P., Young J.W., Groeger J.S. // *Blood* – 2001. – T. 98 – № 12 – C.3234–3240.
39. Barcellini, W. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia / Barcellini W., Fattizzo B. // *Dis Markers* – 2015. – T. 2015.
40. Barlas, T. Infections in hematopoietic stem cell transplant patients admitted to Hematology intensive care unit: a single-center study / Barlas T., İnci K., Aygencel G., Türkoğlu M., Tunçcan Ö.G., Can F., Aydın Kaynar L., Özkurt Z.N., Yeğın Z.A., Yağcı M. // *Hematology* – 2021. – T. 26 – № 1 – C.328–339.
41. Baron, F. Allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning as treatment for hematologic malignancies and inherited blood disorders / Baron F., Storb R. // *Mol Ther* – 2006. – T. 13 – № 1 – C.26–41.
42. Bauer, M. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019-results from a systematic review and meta-analysis / Bauer M., Gerlach H., Vogelmann T., Preissing F., Stiefel J., Adam D. // *Crit Care* – 2020. – T. 24 – № 1 – C.1–9.
43. Bayraktar, U.D. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts inpatient mortality and survival in patients who received allogeneic transplantation admitted to the intensive care unit / Bayraktar U.D., Shpall E.J., Liu P., Ciurea S.O., Rondon G., Lima M. De, Cardenas-Turanzas M., Price K.J., Champlin R.E., Nates J.L. // *J Clin Oncol* – 2013. – T. 31 – № 33 – C.4207–4214.
44. Bayraktar, U.D. Intensive care outcomes in adult hematopoietic stem cell transplantation patients / Bayraktar U.D., Nates J.L. // *World J Clin Oncol* – 2016. – T. 7 – № 1 – C.98–105.
45. Bayraktar, U.D. Prognostic Index for Critically Ill Allogeneic Transplantation Patients / Bayraktar U.D., Milton D.R., Shpall E.J., Rondon G., Price K.J., Champlin R.E., Nates J.L. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2017. – T. 23 – № 6 – C.991–996.

46. Benschoten, V. Van Incidence and Risk Factors of Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis / Benschoten V. Van, Roy C., Gupta R., Ouellette L., Hingorani S., Li A. // *Transplant Cell Ther* – 2022. – T. 28 – № 5 – C.266.e1-266.e8.
47. Bento, L. Thrombocytopenia and Therapeutic Strategies after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / Bento L., Canaro M., Bastida J.M., Sampol A. // *J Clin Med* – 2022. – T. 11 – № 5.
48. Benz, R. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT / Benz R., Schanz U., Maggiorini M., Seebach J.D., Stussi G. // *Bone Marrow Transplant* – 2014. – T. 49 – № 1 – C.62–65.
49. Boehm, A. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia during respiratory failure and invasive mechanical ventilation / Boehm A., Rabitsch W., Locker G.J., Worel N., Robak O., Laczika K.F., Staudinger T., Bojic A., Siersch V., Valent P., Sperr W.R. // *Wien Klin Wochenschr* – 2011. – T. 123 – № 11–12 – C.354–358.
50. Bohl, S.R. Thrombotic Microangiopathy after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Comparison of Eculizumab Therapy and Conventional Therapy / Bohl S.R., Kuchenbauer F., Harsdorf S. Von, Kloevekorn N., Schönsteiner S.S., Rouhi A., Schwarzwälder P., Döhner H., Bunjes D., Bommer M. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2017. – T. 23 – № 12 – C.2172–2177.
51. Borrega, G.J. Allogeneic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit during the peri-transplant period have unfavorable outcomes-results of a retrospective analysis from a German university hospital / Borrega G.J., Heger J.M., Koehler P., Holtick U., Hallek M., Scheid C., Böll B., Shimabukuro-Vornhagen A., Kochanek M., Eichenauer D.A. // *Ann Hematol* – 2022. – T. 101 – № 2 – C.389–395.
52. Boyaci, N. The intensive care management process in patients with hematopoietic stem cell transplantation and factors affecting their prognosis / Boyaci N., Aygencel G., Turkoglu M., Yegin Z.A., Acar K., Sucak G.T. // *Hematology* – 2014. – T. 19 – № 6 – C.338–345.
53. Bozdag, S.C. Follow-up of ADAMTS13 enzyme and its relationship with clinical events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Bozdag S.C., Gunaltay S., Dalva K., Ozcan M. // *Blood Coagul Fibrinolysis* – 2009. – T. 20 – № 3 – C.165–169.
54. Busca, A. Bone marrow transplant associated thrombotic microangiopathy / Busca A., Uderzo C. // *Hematology* – 2000. – T. 5 – № 1 – C.53–67.
55. Canet, E. Acute kidney injury in critically ill allo-HSCT recipients / Canet E., Lengline E., Zafrani L., Peraldi M.N., Socié G., Azoulay E. // *Bone Marrow Transplant* – 2014. – T. 49 – № 8 – C.1121–1122.
56. Carmona, A. Distinct deleterious effects of cyclosporine and tacrolimus and combined tacrolimus-sirolimus on endothelial cells: protective effect of defibrotide / Carmona A., Díaz-Ricart M., Palomo M., Molina P., Pino M., Rovira M., Escolar G., Carreras E. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2013. – T. 19 – № 10 – C.1439–1445.
57. Carreras, E. Early Complications of Endothelial Origin / Carreras E., Diaz-Ricart M. // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* – 2019. – C.315–322.

58. Castillo, P. Purtscher-like retinopathy: A rare presentation of hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy / Castillo P., Voigt K., Crockett C., Stout J.T., Krance R., Naik S. // *Pediatr Transplant* – 2019. – T. 23 – № 2.
59. Champlin, E. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation / Champlin E., Schmitz N., Horowitz M.M., Chapis B., Chopra R. // *Blood* – 2000. – T. 95 – № 12 – C.3702–3709.
60. Chavan, P. Differential Diagnosis of Thrombocytopenia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients / Chavan P., Chauhan B., Joshi A., Ojha S., Bhat V. // *J Hematol Thrombo Dis* – 2014. – T. 2 – № 6 – C.1–5.
61. Chen, J. Advances in the understanding of poor graft function following allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation / Chen J., Wang H., Zhou J., Feng S. // *Ther Adv Hematol* – 2020. – T. 11.
62. Chirletti, P. Gastrointestinal emergencies in patients with acute intestinal graft-versus-host disease / Chirletti P., Caronna R., Arcese W., Iori A.P., Calcaterra D., Cartoni C., Sammartino P., Stipa V. // *Leuk Lymphoma* – 1998. – T. 29 – № 1–2 – C.129–137.
63. Cho, B.S. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation / Cho B.S., Yahng S.A., Lee S.S.E., Eom K.S., Kim Y.J., Kim H.J., Lee S.S.E., Min C.K., Cho S.G., Kim D.W., Lee J.W., Min W.S., Park C.W. // *Transplantation* – 2010. – T. 90 – № 8 – C.918–926.
64. Claushuis T.A.M. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients / Claushuis T.A.M., Vught L.A. Van, Scicluna B.P., Wiewel M.A., Klein Klouwenberg P.M.C., Hoogendijk A.J., Ong D.S.Y., Cremer O.L., Horn J., Franitza M., Toliat M.R., Nürnberg P., Zwinderman A.H., Bonten M.J., Schultz M.J., Poll T. Van Der // *Blood* – 2016. – T. 127 – № 24 – C.3062–3072.
65. Coppell, J.A. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome / Coppell J.A., Richardson P.G., Soiffer R., Martin P.L., Kernan N.A., Chen A., Guinan E., Vogelsang G., Krishnan A., Giralt S., Revta C., Carreau N.A., Iacobelli M., Carreras E., Ruutu T., Barbui T., Antin J.H., Niederwieser D. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2010. – T. 16 – № 2 – C.157.
66. Corbacioglu, S. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial / 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., Schlegel P.G., Ehlert K., Fasth A., Winiarski J., Arvidson J., Mauz-Körholz C., Ozsahin H., Schrauder A., Bader P., Massaro J., D'Agostino R., Hoyle M., Iacobelli M., Debatin K.M., Peters C., Dini G. // *Lancet* – 2012. – T. 379 – № 9823 – C.1301–1309.
67. Crawford, S.W. Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome / Crawford S.W., Schwartz D.A., Petersen F.B., Clark J.G. // *Am Rev Respir Dis* – 1988. – T. 137 – № 3 – C.682–387.

68. Crawford, S.W. Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy / Crawford S.W., Petersen F.B. // *Am Rev Respir Dis* – 1992. – T. 145 – № 3 – C.510–514.
69. Cutini, I. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) in allogeneic transplantation / Cutini I., Peruzzi B., Caporal R., Nozzoli C., Gozzini A., Innocenti C., Boncompagn R., Fani A., Saccardi R. // *Ann Hematol Oncol* – 2021. – T. 8 – № 3 – C.1335.
70. Dalle, J.H. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and stratification, prophylaxis, and treatment / Dalle J.H., Giralt S.A. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2016. – T. 22 – № 3 – C.400–409.
71. Dandoy, C.E. Pulmonary hypertension after hematopoietic stem cell transplantation / Dandoy C.E., Hirsch R., Chima R., Davies S.M., Jodele S. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2013. – T. 19 – № 11 – C.1546–1556.
72. Dandoy, C.E. Abnormal echocardiography 7 days after stem cell transplantation may be an early indicator of thrombotic microangiopathy / Dandoy C.E., Davies S.M., Hirsch R., Chima R.S., Paff Z., Cash M., Ryan T.D., Lane A., El-Bietar J., Myers K.C., Jodele S. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2015. – T. 21 – № 1 – C.113–118.
73. Darmon, M. Changes in critically ill cancer patients' short-term outcome over the last decades: results of systematic review with meta-analysis on individual data / Darmon M., Bourmaud A., Georges Q., Soares M., Jeon K., Oeyen S., Rhee C.K., Gruber P., Ostermann M., Hill Q.A., Depuydt P., Ferra C., Toffart A.C., Schellongowski P., Müller A., Lemiale V., Mokart D., Azoulay E. // *Intensive Care Med* – 2019. – T. 45 – № 7 – C.977–987.
74. Debureaux, P.E. Sinusoidal Obstruction Syndrome in Critically Ill Patients in the Era of Defibrotide: A Retrospective Multicenter Study / Debureaux P.E., Darmon M., Bige N., Moreau A.S., Mokart D., Morel G., Lacan C., Perez P., Pene F., Kouatchet A., Picard M., Murgier M., Wallet F., Mayaux J., Canet E., Azoulay E., Valade S. // *Transplant Cell Ther* – 2021. – T. 27 – № 4 – C.338.e1-338.e7.
75. Denardo, S.J. Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure / Denardo S.J., Oye R.K., Bellamy P.E. // *Crit Care Med* – 1989. – T. 17 – № 1 – C.4–6.
76. Depuydt, P. Outcome in critically ill patients with allogeneic BM or peripheral haematopoietic SCT: a single-centre experience / Depuydt P., Kerre T., Noens L., Nollet J., Offner F., Decruyenaere J., Benoit D. // *Bone Marrow Transplant* – 2011. – T. 46 – № 9 – C.1186–1191.
77. Diaconescu, R. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors / Diaconescu R., Flowers C.R., Storer B., Sorrow M.L., Maris M.B., Maloney D.G., Sandmaier B.M., Storb R. // *Blood* – 2004. – T. 104 – № 5 – C.1550–1558.
78. Díaz-Lagares, C. Sequential Organ Failure Assessment Score and the need for organ support predict mortality in allogeneic stem cell transplant patients admitted to the intensive care unit / Díaz-Lagares C., Fox L., García-Roche A., Santafe M., Romera I., Barba P., Pacheco A., Roldán E., Plata-Menchaca E., Roca O., Pérez M., Valcarcel D., Ferrer R. // *Transplant Cell Ther* – 2021. – T. 27 – № 10 – C.865.e1-865.e7.
79. Dong, Z. Effects of early rehabilitation therapy on patients with mechanical ventilation / Dong Z., Yu B., Sun Y., Fang W., Li L. // *World J Emerg Med* – 2014. – T. 5 – № 1 – C.48.

80. Dudek, A.Z. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes / Dudek A.Z., Mahaseth H., DeFor T.E., Weisdorf D.J. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2003. – T. 9 – № 10 – C.657–666.

81. Duléry, R. Early cardiac toxicity associated with post-transplant cyclophosphamide in allogeneic stem cell transplantation / Duléry R., Mohty R., Labopin M., Sestili S., Malard F., Brissot E., Battipaglia G., Médiavilla C., Banet A., Wyngaert Z. Van de, Paviglianiti A., Belhocine R., Isnard F., Lapusan S., Adaeva R., Vekhoff A., Ledraa T., Legrand O., Cohen A., Bonnin A., Ederhy S., Mohty M. // *JACC CardioOncol* – 2021. – T. 3 – № 2 – C.250–259.

82. Ehmann, M.A. Histologic features of hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy are best perceived in deep skin biopsies and renal biopsies, while showing a significant overlap with changes related to severe acute graft-versus-host disease / Ehmann M.A., Medinger M., Bodenmann B., Kraft S., Bollinger N., Heim D., Lengerke C., Tsakiris D.A., Passweg J., Tzankov A., Menter T. // *Bone Marrow Transplant* – 2020. – T. 55 – № 9 – C.1847–1850.

83. Elbahlawan, L. Outcome of Acute Respiratory Failure Secondary to Engraftment in Children After Hematopoietic Stem Cell Transplant / Elbahlawan L., Morrison R., Li Y., Huang S., Cheng C., Avent Y., Madden R. // *Front Oncol* – 2020. – T. 10.

84. Elhadad, S. MASP2 levels are elevated in thrombotic microangiopathies: association with microvascular endothelial cell injury and suppression by anti-MASP2 antibody narsoplimab / Elhadad S., Chapin J., Copertino D., Besien K. Van, Ahamed J., Laurence J. // *Clin Exp Immunol* – 2021. – T. 203 – № 1 – C.96.

85. Epperla, N. Incidence, Risk Factors for and Outcomes of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy / Epperla N., Li A., Logan B., Fretham C., Chhabra S., Aljurf M., Chee L., Copelan E., Freytes C.O., Hematti P., Lazarus H.M., Litzow M., Nishihori T., Olsson R.F., Prestidge T., Saber W., Wirk B., Yared J.A., Loren A., Pasquini M. // *Br J Haematol* – 2020. – T. 189 – № 6 – C.1171–1181.

86. Escobar, K. Admission of hematopoietic cell transplantation patients to the intensive care unit at the Pontificia Universidad Católica de Chile Hospital / Escobar K., Rojas P., Ernst D., Bertin P., Nervi B., Jara V., Garcia M.J., Ocqueteau M., Sarmiento M., Ramirez P. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2015. – T. 21 – № 1 – C.176–179.

87. Esteban, A. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study / Esteban A., Anzueto A., Frutos F., Alía I., Brochard L., Stewart T.E., Benito S., Epstein S.K., Apezteguía C., Nightingale P., Arroliga A.C., Tobin M.J. // *JAMA* – 2002. – T. 287 – № 3 – C.345–355.

88. Fernández, C. Eculizumab Treatment in a Patient with Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy and Steroid-Refractory Acute Graft Versus Host Disease / Fernández C., Lario A., Forés R., Cabrera R. // *Hematol Rep* – 2015. – T. 7 – № 4 – C.88–89.

89. Fontbrune, F.S. De Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study From the SFGM-TC / Fontbrune F.S. De, Galambrun C., Sirvent A., Huynh A., Faguer S., Nguyen S., Bay J.O., Neven B., Moussi J., Simon L., Xhaard A., Resche-Riggon M., O'Meara A., Fremeaux-Bacchi V., Veyradier A., Socie G., Coppo P., Latour R.P. De // *Transplantation* – 2015. – T. 99 – № 9 – C.1953–1959.

90. Fontbrune, F.S. De Use of Eculizumab in Patients with Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study from the SFGM-TC / Fontbrune F.S. De, Galambrun C., Sirvent A., Huynh A., Faguer S., Nguyen S., Bay J.O., Neven B., Moussi J., Simon L., Xhaard A., Resche-Riggon M., O'Meara A., Fremeaux-Bacchi V., Veyradier A., Socie G., Coppo P., Latour R.P. De // *Transplantation* – 2015. – T. 99 – № 9 – C.1953–1959.

91. Fornwalt, R.A. Critical care of hematopoietic stem cell transplant Patients / Fornwalt R.A., Brigham E.P., Scott Stephens R. // *Crit Care Clin* – 2021. – T. 37 – № 1 – C.29–46.

92. Galindo-Becerra, S. Outcome of Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants Who Require Intensive Care Unit Support: A Single Institution Experience / Galindo-Becerra S., Labastida-Mercado N., Rosales-Padrón J., García-Chavez J., Soto-Vega E., Rivadeneyra-Espinoza L., León-Peña A.A., Fernández-Lara D., Dominguez-Cid M., Anthon-Méndez J., Arizpe-Bravo D., Ruiz-Delgado G.J., Ruiz-Argüelles G.J. // *Acta Haematologica* – 2015. – T. 134 – № 2 – C.119–124.

93. Gavriilaki, E. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: opening Pandora's box / Gavriilaki E., Sakellari I., Anagnostopoulos A., Brodsky R.A. // *Bone Marrow Transplant* – 2017. – T. 52 – № 10 – C.1355–1360.

94. Gavriilaki, E. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: Incidence, prognostic factors, morbidity, and mortality in allogeneic hematopoietic cell transplantation / Gavriilaki E., Sakellari I., Batsis I., Mallouri D., Bousiou Z., Vardi A., Yannaki E., Constantinou V., Tsompanakou A., Vadikoliou C., Kaloyannidis P., Bamihis G., Anagnostopoulos A. // *Clin Transplant* – 2018. – T. 32 – № 9.

95. Gavriilaki, E. Linking Complement Activation, Coagulation, and Neutrophils in Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy / Gavriilaki E., Chrysanthopoulou A., Sakellari I., Batsis I., Mallouri D., Touloumenidou T., Papalexandri A., Mitsios A., Arampatzioglou A., Ritis K., Brodsky R.A., Mitroulis I., Anagnostopoulos A. // *Thromb Haemost* – 2019. – T. 119 – № 9 – C.1433–1440.

96. Gavriilaki, E. Pretransplant Genetic Susceptibility: Clinical Relevance in Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy / Gavriilaki E., Touloumenidou T., Sakellari I., Batsis I., Mallouri D., Psomopoulos F., Tsagiopoulou M., Koutra M., Yannaki E., Papalexandri A., Taylor P., Nikolousis E., Stamouli M., Holbro A., Baltadakis I., Liga M., Spyridonidis A., Tsirigotis P., Charchalakis N., Tsakiris D.A., Brodsky R.A., Passweg J., Stamatopoulos K., Anagnostopoulos A. // *Thromb Haemost* – 2020. – T. 120 – № 4 – C.638–646.

97. Gavriilaki, E. Role of the lectin pathway of complement in hematopoietic stem cell transplantation-associated endothelial injury and thrombotic microangiopathy / Gavriilaki E., Ho V.T., Schwaeble W., Dudler T., Daha M., Fujita T., Jodele S. // *Exp Hematol Oncol* – 2021. – T. 10 – № 1.

98. Gea-Banacloche, J. Risks and epidemiology of infections after hematopoietic stem cell transplantation / под ред. P. Ljungman, D. Snyderman, M. Boeckh. Cham: Nature Publishing Group, 2016. Вып. 4th – 81–99с.

99. George, J.N. Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes / George J.N., Selby G.B. // *Bone Marrow Transplant* – 2004. – T. 33 – № 11 – C.1073–1074.

100. Gilbert, C. Use of mechanical ventilation and renal replacement therapy in critically ill hematopoietic stem cell transplant recipients / Gilbert C., Vasu T.S., Baram M. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2013. – T. 19 – № 2 – C.321–324.

101. Gilli, K. Sequential Organ Failure Assessment predicts the outcome of SCT recipients admitted to intensive care unit / Gilli K., Remberger M., Hjelmqvist H., Ringden O., Mattsson J. // *Bone Marrow Transplant* – 2010. – T. 45 – № 4 – C.682–688.
102. Gooley, T.A. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation / 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. // *New England Journal of Medicine* – 2010. – T. 363 – № 22 – C.2091–2101.
103. Gorak, E. Engraftment syndrome after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence and effects on survival / Gorak E., Geller N., Srinivasan R., Espinoza-Delgado I., Donohue T., Barrett A.J., Suffredini A., Childs R. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2005. – T. 11 – № 7 – C.542–550.
104. Goyama, S. Post-transplant endothelial disorder after hematopoietic SCT: a blinded autopsy study / Goyama S., Takeuchi K., Kanda Y., Nannya Y., Chiba S., Fukayama M., Kurokawa M. // *Bone Marrow Transplant* – 2012. – T. 47 – № 9 – C.1243–1245.
105. Haider, S. Noninfectious pulmonary complications of haematopoietic stem cell transplantation / Haider S., Durairajan N., Soubani A.O. // *Eur Respir Rev* – 2020. – T. 29 – № 156 – C.1–18.
106. Hajifathali, A. Organ Failure Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Transplant Outcome Organ Failure / Hajifathali A., Hamidpour M., Roshandel E., Hamidpour M., Nazari H.G., Zamani S., Hassani M., Saeedi A., Hajifathali A. // *Acta Med Iran* – 2022. – T. 60 – № 3 – C.156–164.
107. Hamadah, A. Management of patients transferred to the ICU during the conditioning phase of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Hamadah A., McDiarmid S.A., Huebsch L.B., Patel R., Allan D.S. // *Intensive Care Med* – 2009. – T. 35 – № 11 – C.2002–2003.
108. Hamidi, M. Outcomes of hematopoietic cell transplant recipients requiring invasive mechanical ventilation: a two-centre retrospective cohort study / Hamidi M., Gossack-Keenan K.L., Ferreyro B.L., Angriman F., Rochweg B., Mehta S. // *Can J Anaesth* – 2019. – T. 66 – № 12 – C.1450–1457.
109. Heiden, P.L.J. van der Predictors of short-term and long-term mortality in critically ill patients admitted to the intensive care unit following allogeneic stem cell transplantation / Heiden P.L.J. van der, Arbous M.S., Beers E.J. van, Bergh W.M. van den, Cessie S. le, Demandt A.M.P., Eefting M., Hess C., Kusadasi N., Marijt W.A.F., Mook W.N.K.A. van, Müller M.C.A., Tuinman P.R., Vliet M. van, Westerloo D.J. van, Blijlevens N.M.A., Biemond B.J., Vlaar A.J., Spoelstra A.M., Hilkens M., Kluin H.C. // *Bone Marrow Transplant* – 2019. – T. 54 – № 3 – C.418–424.
110. Ho, V.T. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Toxicity Committee consensus summary: Thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation // *Biol Blood Marrow Transpl.* – 2005. – T. 11. – № 8. – 571–575c.
111. Holbro, A. Management of hemolytic anemia following allogeneic stem cell transplantation / Holbro A., Passweg J.R. // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* – 2015. – T. 2015 – № 1 – C.378–384.
112. Horváth, O. Early Increase in Complement Terminal Pathway Activation Marker sC5b-9 Is Predictive for the Development of Thrombotic Microangiopathy after Stem Cell Transplantation /

Horváth O., Kállay K., Csuka D., Mező B., Sinkovits G., Kassa C., Stréhn A., Csordás K., Sinkó J., Prohászka Z., Kriván G. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2018. – T. 24 – № 5 – C.989–996.

113. Huynh, T.N. Outcome and prognostic indicators of patients with hematopoietic stem cell transplants admitted to the intensive care unit / Huynh T.N., Weigt S.S., Belperio J.A., Territo M., Keane M.P. // *J Transplant* – 2009. – T. 2009 – C.1–8.

114. Ikeda, K. Adverse events associated with infusion of hematopoietic stem cell products: a prospective and multicenter surveillance study / Ikeda K., Ohto H., Okuyama Y., Yamada-Fujiwara M., Kanamori H., Fujiwara S. ichiro, Muroi K., Mori T., Kasama K., Iseki T., Nagamura-Inoue T., Fujii N., Ashida T., Kameda K., Kanda J., Hirose A., Takahashi T., Nagai K., Minakawa K., Tanosaki R. // *Transfus Med Rev* – 2018. – T. 32 – № 3 – C.186–194.

115. Imus, P.H. Severe Cytokine Release Syndrome after Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation / Imus P.H., Blackford A.L., Bettinotti M., Luznik L., Fuchs E.J., Huff C.A., Gladstone D.E., Ambinder R.F., Borrello I.M., Fuchs R.J., Swinnen L.J., Wagner-Johnston N., Gocke C.B., Ali S.A., Bolaños-Meade F.J., Jones R.J., Dezern A.E. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2019. – T. 25 – № 12.

116. Inamoto, Y. Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy / Inamoto Y., Ito M., Suzuki R., Nishida T., Iida H., Kohno A., Sawa M., Murata M., Nishiwaki S., Oba T., Yanada M., Naoe T., Ichihashi R., Fujino M., Yamaguchi T., Morishita Y., Hirabayashi N., Kodera Y., Miyamura K. // *Bone Marrow Transplant* – 2009. – T. 44 – № 1 – C.43–49.

117. Jackson, S.R. Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors / Jackson S.R., Tweeddale M.G., Barnett M.J., Spinelli J.J., Sutherland H.J., Reece D.E., Klingemann H.G., Nantel S.H., Fung H.C., Toze C.L., Phillips G.L., Shepherd J.D. // *Bone Marrow Transplant* – 1998. – T. 21 – № 7 – C.697–704.

118. Jacobsohn, D.A. Acute graft versus host disease / Jacobsohn D.A., Vogelsang G.B. // *Orphanet J Rare Dis* – 2007. – T. 2 – № 1 – C.35.

119. Jamme, M. Time course of septic shock in immunocompromised and nonimmunocompromised patients / Jamme M., Daviaud F., Charpentier J., Marin N., Thy M., Hourmant Y., Mira J.P., Pène F. // *Crit Care Med* – 2017. – T. 45 – № 12 – C.2031–2039.

120. Java, A. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: case report and review of the literature / Java A., Edwards A., Rossi A., Pandey R., Gaut J., Delos Santos R., Miller B., Klein C., Brennan D. // *Transpl Int* – 2015. – T. 28 – № 9 – C.1121–1125.

121. Jodele, S. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: A study in children and young adults / Jodele S., Davies S.M., Lane A., Khoury J., Dandoy C., Goebel J., Myers K., Grimley M., Blessing J., El-Bietar J., Wallace G., Chima R.S., Paff Z., Laskin B.L. // *Blood* – 2014. – T. 124 – № 4 – C.645–653.

122. Jodele, S. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury / Jodele S., Laskin B.L., Dandoy C.E., Myers K.C., El-Bietar J., Davies S.M., Goebel J., Dixon B.P. // *Blood Rev* – 2015. – T. 29 – № 3 – C.191–204.

123. Jodele, S. Variable Eculizumab Clearance Requires Pharmacodynamic Monitoring to Optimize Therapy for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation / Jodele S., Fukuda T., Mizuno K., Vinks A.A., Laskin B.L., Goebel J., Dixon B.P., Chima R.S., Hirsch R., Teusink A., Lazear D., Lane A., Myers K.C., Dandoy C.E., Davies S.M. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2016. – T. 22 – № 2 – C.307–315.

124. Jodele, S. The genetic fingerprint of susceptibility for transplant-associated thrombotic microangiopathy / Jodele S., Zhang K., Zou F., Laskin B., Dandoy C.E., Myers K.C., Lane A., Meller J., Medvedovic M., Chen J., Davies S.M. // *Blood* – 2016. – T. 127 – № 8 – C.989–996.

125. Jodele, S. Terminal Complement Blockade after Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Safe without Meningococcal Vaccination / Jodele S., Dandoy C.E., Danziger-Isakov L., Myers K.C., El-Bietar J., Nelson A., Wallace G., Teusink-Cross A., Davies S.M. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2016. – T. 22 – № 7 – C.1337–1340.

126. Jodele, S. Complement in Pathophysiology and Treatment of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathies / Jodele S. // *Semin Hematol* – 2018. – T. 55 – № 3 – C.159–166.

127. Jodele, S. Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab / Jodele S., Dandoy C.E., Lane A., Laskin B.L., Teusink-Cross A., Myers K.C., Wallace G., Nelson A., Bleesing J., Chima R.S., Hirsch R., Ryan T.D., Benoit S., Mizuno K., Warren M., Davies S.M. // *Blood* – 2020. – T. 135 – № 13 – C.1049–1057.

128. Kanunnikov, M.M. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in transplant-associated thrombotic microangiopathy / Kanunnikov M.M., Rakhmanova Z.Z., Levkovsky N. V., Vafina A.I., Goloshapov O. V., Shchegoleva T.S., Vlasova J.J., Paina O. V., Morozova E. V., S. Zubarovskaya L., Kulagin A.D., S. Moiseev I. // *Clin Transplant* – 2021. – T. 35 – № 2.

129. Kellum, J.A. KDIGO Clinical Practice Guideline for acute kidney injury, 2012. – 1–138c.

130. Kew, A.K. Outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit / Kew A.K., Couban S., Patrick W., Thompson K., White D. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2006. – T. 12 – № 3 – C.301–305.

131. Khaled, S.K. Narsoplimab, a Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease-2 Inhibitor, for the Treatment of Adult Hematopoietic Stem-Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy / Khaled S.K., Claes K., Goh Y.T., Kwong Y.L., Leung N., Mendrek W., Nakamura R., Sathar J., Ng E., Nangia N., Whitaker S., Rambaldi A. // *J Clin Oncol* – 2022. – T. 40 – № 22.

132. Khoury, H.J. Improved survival after acute graft- versus-host disease diagnosis in the modern era / Khoury H.J., Wang T., Hemmer M.T., Couriel D., Alousi A., Cutler C., Aljurf M., Battiwalla M., Cahn J.Y., Cairo M., Chen Y. Bin, Gale R.P., Hashmi S., Hayashi R.J., Jagasia M., Juckett M., Kamble R.T., Kharfan-Dabaja M., Litzow M., Majhail N., Miller A., Nishihori T., Qayed M., Antin J.H., Schoemans H., Schouten H.C., Socie G., Storek J., Verdonck L., Vij R., Wood W.A., Yu L., Martino R., Carabasi M., Dandoy C., Gergis U., Hematti P., Solh M., Jamani K., Lehmann L., Savani B., Schultz K.R., Wirk B.M., Spellman S., Arora M., Pidala J. // *Haematologica* – 2017. – T. 102 – № 5 – C.958–966.

133. Kim, D.H. Prognostic significance of platelet recovery pattern after allogeneic HLA-identical sibling transplantation and its association with severe acute GVHD / Kim D.H., Sohn S.K., Jeon S.B., Baek J.H., Kim J.G., Lee N.Y., Suh J.S., Shin I.H. // *Bone Marrow Transplant* – 2006. – T. 37 – № 1 – C.101–108.

134. Kishimoto, K. Early posttransplant plasma ADAMTS13 activity reduction in stem cell transplantation: a prospective study of 46 pediatric patients / Kishimoto K., Hasegawa D., Kawasaki K., Tamura A., Yamamoto N., Saito A., Kozaki A., Ishida T., Kosaka Y. // *Bone Marrow Transplant* – 2019. – T. 54 – № 12 – C.1926–1929.
135. Knaus, W.A. APACHE II: A severity of disease classification system / Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. // *Crit Care Med* – 1985. – T. 13 – № 10 – C.818–829.
136. Körbling, M. Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation for Refractory Leukemia and Lymphoma: Potential Advantage of Blood Over Marrow Allografts / Körbling M., Przepiorka D., Huh Y.O., Engel H., Besien K. Van, Giralt S., Andersson B., Kleine H.D., Seong D., Deisseroth A.B., Andreeff M., Champlin R. // *Blood* – 1995. – T. 85 – № 6 – C.1659–1665.
137. Korell, F. Pre-transplant EASIX and sepsis after allogeneic stem cell transplantation / Korell F., Schreck N., Müller-Tidow C., Dreger P., Luft T., Liebrechts T., Schönland S., Hegenbart U., Radujkovic A., Schmitt M., Benner A. // *Intensive Care Med* – 2022. – C.1.
138. Kumar, G. Severe sepsis in hematopoietic stem cell transplant recipients / Kumar G., Ahmad S., Taneja A., Patel J., Guddati A.K., Nanchal R. // *Crit Care Med* – 2015. – T. 43 – № 2 – C.411–421.
139. Labrador, J. Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus / Labrador J., López-Corral L., López-Godino O., Vázquez L., Cabrero-Calvo M., Pérez-López R., Díez-Campelo M., Sánchez-Guijo F., Pérez-López E., Guerrero C., Alberca I., Cañizo M.C. Del, Pérez-Simón J.A., González-Porras J.R., Caballero D. // *Bone Marrow Transplant* – 2014. – T. 49 – № 5 – C.684–690.
140. Landgren, O. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation / Landgren O., Gilbert E.S., Rizzo J.D., Socié G., Banks P.M., Sobocinski K.A., Horowitz M.M., Jaffe E.S., Kingma D.W., Travis L.B., Flowers M.E., Martin P.J., Deeg H.J., Curtis R.E. // *Blood* – 2009. – T. 113 – № 20 – C.4992–5001.
141. Laskin, B.L. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy / Laskin B.L., Goebel J., Davies S.M., Jodele S. // *Blood* – 2011. – T. 118 – № 6 – C.1452–1462.
142. Laskin, B.L. Renal arteriolar C4d deposition: a novel characteristic of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy / Laskin B.L., Maisel J., Goebel J., Yin H.J., Luo G., Khoury J.C., Davies S.M., Jodele S. // *Transplantation* – 2013. – T. 96 – № 2 – C.217.
143. Laurencet, F.M. Massive delayed hemolysis following peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility / Laurencet F.M., Samii K., Bressoud A., Tajeddin M., Easton J., Stelling M.J., Chapuis B. // *Hematol Cell Ther* – 1997. – T. 39 – № 3 – C.159–162.
144. Lee, D.W. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells // *Biol Blood Marrow Transpl.* – 2019. – T. 25. – № 4. – 625–638c.
145. Lee, H.J. Rituximab for passenger lymphocyte syndrome associated with allogeneic SCT / Lee H.J., Gulbis A., Padua Silva L. De, Hosing C., Khouri I., Lima M. de, Champlin R.E., Ciurea S.O. // *Bone Marrow Transplant* – 2008. – T. 42 – № 1 – C.67–69.

146. Lengliné, E. Changes in intensive care for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients / Lengliné E., Chevret S., Moreau A.S., Pène F., Blot F., Bourhis J.H., Buzyn A., Schlemmer B., Socié G., Azoulay E. // *Bone Marrow Transplant* – 2015. – T. 50 – № 6 – C.840–845.
147. Leprêtre, P. Rescue stem cell allograft in intensive care unit patients during septic shock with multi-organ failure / Leprêtre P., Clavier T., Ménard A.L., Grange S., Girault C., Boyer D. // *J Crit Care* – 2019. – T. 54 – C.122–124.
148. Lesesve, J.F. Evaluation of schistocyte monitoring after haematopoietic stem cell transplantation / Lesesve J.F., Alla F., Dugué F., Salignac S., Clément L., Lecompte T., Bordigoni P. // *Int J Lab Hematol* – 2011. – T. 33 – № 4 – C.343–356.
149. Levey, A.S. Definition and classification of kidney diseases / Levey A.S., Levin A., Kellum J.A. // *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* – 2013. – T. 61 – № 5 – C.686–688.
150. Li, A. Treatment with or without plasma exchange for patients with acquired thrombotic microangiopathy not associated with severe ADAMTS13 deficiency: a propensity score-matched study / Li A., Makar R.S., Hurwitz S., Uhl L., Kaufman R.M., Stowell C.P., Dzik W.S., Bendapudi P.K. // *Transfusion* – 2016. – T. 56 – № 8 – C.2069–2077.
151. Li, A. Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy Is a Multifactorial Disease Unresponsive to Immunosuppressant Withdrawal / Li A., Wu Q., Davis C., Kirtane K.S., Pham P.D., Sorrow M.L., Lee S.J., Gopal A.K., Dong J.F., Garcia D.A., Weiss N.S., R. Hingorani S. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2019. – T. 25 – № 3 – C.570–576.
152. Li, A. Prognostic Biomarkers for Thrombotic Microangiopathy after Acute Graft-versus-Host Disease: A Nested Case-Control Study / Li A., Bhatraju P.K., Chen J., Chung D.W., Hilton T., Houck K., Pao E., Weiss N.S., Lee S.J., Davis C., Schmidt M.J., Lopez J.A., Liles W.C., Dong J.F., Hingorani S.R. // *Transplant Cell Ther* – 2021. – T. 27 – № 4 – C.308.e1-308.e8.
153. Lindgaard, S.C. Prognosis of Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Recipients Admitted to the Intensive Care Unit: A Retrospective, Single-Centre Study / Lindgaard S.C., Nielsen J., Lindmark A., Sengeløv H. // *Acta Haematol* – 2016. – T. 135 – № 2 – C.72–78.
154. Lueck, C. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients / Lueck C., Stadler M., Koenecke C., Hoepfer M.M., Dammann E., Schneider A., Kielstein J.T., Ganser A., Eder M., Beutel G. // *Intensive Care Med* – 2018. – T. 44 – № 9 – C.1483–1492.
155. Luft, T. EASIX and mortality after allogeneic stem cell transplantation / Luft T., Benner A., Terzer T., Jodele S., Dandoy C.E., Storb R., Kordelas L., Beelen D., Gooley T., Sandmaier B.M., Sorrow M., Zeisbrich M., Radujkovic A., Dreger P., Penack O. // *Bone Marrow Transplant* – 2020. – T. 55 – № 3 – C.553–561.
156. Madse,n B.K. Adverse reactions of dimethyl sulfoxide in humans: A systematic review / Madsen B.K., Hilscher M., Zetner D., Rosenberg J. // *F1000Res* – 2019. – T. 7.
157. Maiolino, A. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria / Maiolino A., Biasoli I., Lima J., Portugal A.C., Pulcheri W., Nucci M. // *Bone Marrow Transplant* – 2003. – T. 31 – № 5 – C.393–397.
158. Martinez, M.T. Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants / Martinez M.T., Bucher C., Stussi G., Heim D., Buser A., Tsakiris

D.A., Tichelli A., Gratwohl A., Passweg J.R. // *Bone Marrow Transplant* – 2005. – T. 36 – № 11 – C.993–1000.

159. Mayer, S. Short- and long-term outcomes of adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients admitted to the intensive care unit in the peritransplant period / Mayer S., Pastores S.M., Riedel E., Maloy M., Jakubowski A.A. // *Leuk Lymphoma* – 2017. – T. 58 – № 2 – C.382–390.

160. McCurdy, S.R. Early Fever after Haploidentical Bone Marrow Transplantation Correlates with Class II HLA-Mismatching and Myeloablation but Not Outcomes / McCurdy S.R., Muth S.T., Tsai H.L., Symons H.J., Huff C.A., Matsui W.H., Borrello I., Gladstone D.E., Swinnen L.J., Cooke K.R., Brodsky R.A., Bolaños-Meade J., Ambinder R.F., Varadhan R., Luznik L., Jones R.J., Bettinot M.P., Fuchs E.J. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2018. – T. 24 – № 10 – C.2056–2064.

161. McDonald, M.K. Defining Incidence and Risk Factors for Catheter-Associated Bloodstream Infections in an Outpatient Adult Hematopoietic Cell Transplantation Program / McDonald M.K., Culos K.A., Gatwood K.S., Prow C., Chen H., Savani B.N., Byrne M., Kassim A.A., Engelhardt B.G., Jagasia M., Satyanarayana G. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2018. – T. 24 – № 10 – C.2081–2087.

162. Meert, A.P. Critically ill cancer patient's resuscitation: a Belgian/French societies' consensus conference / Meert A.P., Wittnebel S., Holbrechts S., Toffart A.C., Lafitte J.J., Piagnerelli M., Lemaitre F., Peyrony O., Calvel L., Lemaitre J., Canet E., Demoule A., Darmon M., Sculier J.P., Voigt L., Lemiale V., Pène F., Schnell D., Lengline E., Berghmans T., Fiévet L., Jungels C., Wang X., Bold I., Pistone A., Salaroli A., Grigoriu B., Benoit D., Meert A.P., Quoix E., Meuleman N., Mokart D., Durieux V., Peltgen D., Leclercq N., Vanmeerhaeghe A. // *Intensive Care Med* – 2021. – T. 47 – № 10 – C.1063–1077.

163. Michel, C.S. Prognostic factors and outcome of adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients admitted to intensive care unit during transplant hospitalization / Michel C.S., Teschner D., Schmidtmann I., Theobald M., Hauptrock B., Wagner-Drouet E.M., Radsak M.P. // *Sci Rep* – 2019. – T. 9 – № 1 – C.1–7.

164. Migdady, Y. Post-hematopoietic stem cell transplantation immune-mediated anemia: a literature review and novel therapeutics / Migdady Y., Pang Y., Kalsi S.S., Childs R., Arai S. // *Blood Adv* – 2022. – T. 6 – № 8 – C.2707.

165. Mohty, M. 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 / 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., NiChonghaile M., Okamoto S., Pagliuca A., Peters C., Petersen F.B., Richardson P.G., Ruutu T., Savani B.N., Wallhult E., Yakoub-Agha I., Duarte R.F., Carreras E. // *Bone Marrow Transplant* – 2016. – T. 51 – № 7 – C.906.

166. Moiseev, I.S. Clinical and morphological practices in the diagnosis of transplant-associated microangiopathy: a study on behalf of Transplant Complications Working Party of the EBMT / Moiseev I.S., Tsvetkova T., Aljurf M., Alnounou R.M., Bogardt J., Chalandon Y., Drovok M.Y., Dvirnyk V., Faraci M., Friis L.S., Giglio F., Greinix H.T., Kornblit B.T., Koelper C., Koenecke C., Lewandowski K., Niederwieser D., Passweg J.R., Peczynski C., Penack O., Peric Z., Piekarska A., Ronchi P.E., Rovo A., Rzepecki P., Scuderi F., Sigrist D., Siitonen S.M., Stoelzel F., Sulek K.,

Tsakiris D.A., Wilkowsjska U., Duarte R.F., Ruutu T., Basak G.W. // Bone Marrow Transplant – 2019. – T. 54 – № 7 – C.1022–1028.

167. Moiseev, I.S. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults / Moiseev I.S., Morozova E. V., Bykova T.A., Paina O. V., Smirnova A.G., Dotsenko A.A., Borzenkova E.S., Galimov A.N., Gudognikova Y. V., Ekushov K.A., Kozhokar P. V., Osipova A.A., Pirogova O. V., Rudakova T.A., Klimova O.U., Tsvetkov N.Y., Kulagin E.A., Surkova E.A., Lapin S. V., Rodionov G.G., Moiseev S.I., Serov Y.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B. V. // Bone Marrow Transplant – 2020. – T. 55 – № 7 – C.1379–1387.

168. Moiseev, I.S. Practical review of current approaches to diagnosis and treatment of transplant-associated thrombotic microangiopathy / Moiseev I.S., Tsvetkova T.G., Ruutu T. // Cell Ther Transpl – 2021. – T. 10 – № 2 – C.17–25.

169. Mokart, D. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure / Mokart D., Lambert J., Schnell D., Fouché L., Rabbat A., Kouatchet A., Lemiale V., Vincent F., Lengliné E., Bruneel F., Pene F., Chevret S., Azoulay E. // Leuk Lymphoma – 2013. – T. 54 – № 8 – C.1724–1729.

170. Mokart, D. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? Yes / Mokart D., Pastores S.M., Darmon M. // Intensive Care Med – 2014. – T. 40 – № 10 – C.1570–1572.

171. Mokart, D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning regimen: Outcomes of patients admitted to intensive care unit / Mokart D., Granata A., Crocchiolo R., Sannini A., Chow-Chine L., Brun J.P., Bisbal M., Faucher M., Faucher C., Blache J.L., Castagna L., Fürst S., Blaise D. // J Crit Care – 2015. – T. 30 – № 5 – C.1107–1113.

172. Moon, M.H. Thoracic Air-leak Syndromes In Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients with Graft-versus-Host Disease: A Possible Sign for Poor Response to Treatment and Poor Prognosis / Moon M.H., Sa Y.J., Cho K. Do, Jo K.H., Lee S.H., Sim S.B. // J Korean Med Sci – 2010. – T. 25 – № 5 – C.658.

173. Moreau, A.S. Survival and prognostic factors of allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to intensive care unit / Moreau A.S., Seguin A., Lemiale V., Yakoub-Agha I., Girardie P., Robriquet L., Mangalaboyi J., Fourrier F., Jourdain M. // Leuk Lymphoma – 2014. – T. 55 – № 6 – C.1417–1420.

174. Mulay, S. Outcomes of plasma exchange in patients with transplant-associated thrombotic microangiopathy based on time of presentation since transplant / Mulay S., Kreuter J.D., Bryant S.C., Elliott M.A., Hogan W.J., Winters J.L., Gastineau D.A. // J Clin Apher – 2015. – T. 30 – № 3 – C.147–153.

175. Naeem, N. Outcome of adult umbilical cord blood transplant patients admitted to a medical intensive care unit / Naeem N., Eyzaguirre A., Kern J.A., Lazarus H.M., Hejal R.B., Laughlin M.J., Kern E.F.O. // Bone Marrow Transplant – 2006. – T. 38 – № 11 – C.733–738.

176. Nakamura, M. Long-term outcomes in patients treated in the intensive care unit after hematopoietic stem cell transplantation / Nakamura M., Fujii N., Shimizu K., Ikegawa S., Seike K., Inomata T., Sando Y., Fujii K., Nishimori H., Matsuoka K. ichi, Morimatsu H., Maeda Y. // Int J Hematol – 2018. – T. 108 – № 6 – C.622–629.

177. Neumann, F. The sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score is predictive for survival of patients admitted to the intensive care unit following allogeneic blood stem cell

transplantation / Neumann F., Lobitz O., Fenk R., Bruns I., Köstering M., Steiner S., Hennersdorf M., Kelm M., Strauer B.E., Germing U., Hinke A., Haas R., Kobbe G. // *Ann Hematol* – 2008. – T. 87 – № 4 – C.299–304.

178. Niederwieser, D. One and Half Million Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT). Dissemination, Trends and Potential to Improve Activity By Telemedicine from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) / Niederwieser D., Baldomero H., Atsuta Y., Aljurf M., Seber A., Greinix H.T., Koh M., Worel N., Galeano S., Jaimovich G., Martinez Rolon J., Koderá Y., Benakli M., Bazuaye N., Frutos Ortiz C.A., Gerbutavicius R., Elhaddad A.M., Novitzky N., Szer J., Passweg J.R., Kröger N., Weisdorf D.J., Pasquini M.C. // *Blood* – 2019. – T. 134 – № Suppl.1 – C.2035–2035.

179. O’Connell, K. Outcome of septic shock in hematopoietic stem cell transplant patients / O’Connell K., Laserna A., Cardenas Y., Cuenca J., Martin P., Manjappachar N., Price K., Nates J. // *Crit Care Med* – 2019. – T. 47 – № 1 – C.763.

180. Olsson, R. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT / Olsson R., Remberger M., Schaffer M., Berggren D.M., Svahn B.M., Mattsson J., Ringden O. // *Bone Marrow Transplant* – 2013. – T. 48 – № 4 – C.537–543.

181. Orvain, C. Different impact of the number of organ failures and graft-versus-host disease on the outcome of allogeneic stem cell transplantation recipients requiring intensive care / Orvain C., Beloncle F., Hamel J.F., Thépot S., Mercier M., Kouatchet A., Farhi J., Francois S., Guardiola P., Asfar P., Hunault-Berger M., Mercat A., Ifrah N., Tanguy-Schmidt A. // *Transplantation* – 2017. – T. 101 – № 2 – C.437–444.

182. Orvain, C. Allogeneic stem cell transplantation recipients requiring intensive care: time is of the essence / Orvain C., Beloncle F., Hamel J.F., Galy A.S. Del, Thépot S., Mercier M., Kouatchet A., Farhi J., Francois S., Ifrah N., Mercat A., Asfar P., Hunault-Berger M., Tanguy-Schmidt A. // *Ann Hematol* – 2018. – T. 97 – № 9 – C.1601–1609.

183. Ozdemir, Z.N. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Ozdemir Z.N., Bozdağ C.S. // *Transfus Apher Sci* – 2018. – T. 57 – № 2 – C.163–167.

184. Oziel-Taieb, S. Early and fatal immune haemolysis after so-called ‘minor’ ABO-incompatible peripheral blood stem cell allotransplantation / Oziel-Taieb S., Faucher-Barbey C., Chabannon C., Ladaïque P., Saux P., Gouin F., Gastaut J.A., Maraninchi D., Blaise D. // *Bone Marrow Transplant* – 1997. – T. 19 – № 11 – C.1155–1156.

185. Passweg, J.R. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years / Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C., Basak G.W., la Cámara R. de, Corbacioglu S., Dolstra H., Duarte R., Glass B., Greco R., Lankester A.C., Mohty M., Peffault de Latour R., Snowden J.A., Yakoub-Agha I., Kröger N. // *Bone Marrow Transplantation* 2021 56:7 – 2021. – T. 56 – № 7 – C.1651–1664.

186. Pastaki Khoshbin, A. Case 281: Thoracic Air Leak Syndrome in a Patient with Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Graft-versus-Host Disease / Pastaki Khoshbin A., Aliannejad R. // *Radiology* – 2020. – T. 296 – № 3 – C.710–714.

187. Paz, H.L. Outcome of patients requiring medical ICU admission following bone marrow transplantation / Paz H.L., Crilley P., Weinar M., Brodsky I. // *Chest* – 1993. – T. 104 – № 2 – C.527–531.

188. Peña, M. Pretransplantation EASIX predicts intensive care unit admission in allogeneic hematopoietic cell transplantation / Peña M., Salas M.Q., Mussetti A., Moreno-Gonzalez G., Bosch A., Patiño B., Jimenez L., Kara M., Parody R., Sureda A. // *Blood Adv* – 2021. – T. 5 – № 17 – C.3418.

189. Penack, O. How much has allogeneic stem cell transplant–related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT / Penack O., Peczynski C., Mohty M., Yakoub-Agha I., Styczynski J., Montoto S., Duarte R.F., Kröger N., Schoemans H., Koenecke C., Peric Z., Basak G.W. // *Blood Adv* – 2020. – T. 4 – № 24 – C.6283.

190. Pène, F. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports / Pène F., Aubron C., Azoulay E., Blot F., Thiéry G., Raynard B., Schlemmer B., Nitenberg G., Buzyn A., Arnaud P., Socié G., Mira J.P. // *J Clin Oncol* – 2006. – T. 24 – № 4 – C.643–649.

191. Phelan, R., Arora, M., Chen M. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR US summary slides. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/Pages/index.aspx>.

192. Pichereau, C. Trajectories of acute graft-versus-host disease and mortality in critically ill allogeneic-hematopoietic stem cell recipients: the Allo-GRRR-OH score / Pichereau C., Lengliné E., Valade S., Michonneau D., Ghrenassia E., Lemiale V., Socié G., Azoulay E. // *Bone Marrow Transplant* – 2020. – T. 55 – № 10 – C.1966–1974.

193. Platon, L. A reappraisal of ICU and long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients and reassessment of prognosis factors: results of a 5-year cohort study (2009-2013) / Platon L., Amigues L., Ceballos P., Fegueux N., Daubin D., Besnard N., Larcher R., Landreau L., Agostini C., Machado S., Jonquet O., Klouche K. // *Bone Marrow Transplant* – 2016. – T. 51 – № 2 – C.256–261.

194. Postalcioglu, M. Impact of Thrombotic Microangiopathy on Renal Outcomes and Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplantation / Postalcioglu M., Kim H.T., Obut F., Yilmam O.A., Yang J., Byun B.C., Kupiec-Weglinski S., Soiffer R., Ritz J., Antin J.H., Alyea E., Koreth J., Cutler C., Armand P., Paik J.M., Leaf D.E., Ho V.T., Abdi R. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2018. – T. 24 – № 11 – C.2344–2353.

195. Price, K.J. Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit / Price K.J., Thall P.F., Kish S.K., Shannon N.V.R., Andersson B.S. // *Am J Respir Crit Care Med* – 1998. – T. 158 – № 3 – C.876–884.

196. Przepiorka, D. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading / Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hovs J., Thomas E.D. // *Bone Marrow Transplant* – 1995. – T. 15 – № 6 – C.825–828.

197. Qi, J. Plasma levels of complement activation fragments C3b and sC5b-9 significantly increased in patients with thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation / Qi J., Wang J., Chen J., Su J., Tang Y., Wu X., Ma X., Chen F., Ruan C., Zheng X.L., Wu D., Han Y. // *Ann Hematol* – 2017. – T. 96 – № 11 – C.1849–1855.

198. Rabitsch, W. Respiratory failure after stem cell transplantation: improved outcome with non-invasive ventilation / Rabitsch W., Staudinger T., Locker G.J., Köstler W.J., Laczika K., Frass M., Knoebl P., Greinix H.T., Kalhs P., Keil F. // *Leuk Lymphoma* – 2005. – T. 46 – № 8 – C.1151–1157.

199. Raj, K. Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cells for Transplantation of Hematological Diseases from Related, Haploidentical Donors after Reduced-Intensity Conditioning / Raj K., Pagliuca A., Bradstock K., Noriega V., Potter V., Streetly M., Mclornan D., Kazmi M., Marsh J., Kwan J., Huang G., Getzendaner L., Lee S., Guthrie K.A., Mufti G.J., O'Donnell P. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2014. – T. 20 – № 6 – C.890–895.
200. Randolph, B. V. What the intensivist needs to know about hematopoietic stem cell transplantation? / под ред. J.L. Nates, K.J. Price. Springer, Cham, 2020. – 1531–1546с.
201. Ronco, C. Continuous renal replacement therapy and extended indications / Ronco C., Reis T. // *Semin Dial* – 2021. – T. 34 – № 6 – C.550–560.
202. Rotz, S.J. In vitro evidence of complement activation in transplantation-associated thrombotic microangiopathy / Rotz S.J., Luebbering N., Dixon B.P., Gavriilaki E., Brodsky R.A., Dandoy C.E., Jodele S., Davies S.M. // *Blood Adv* – 2017. – T. 1 – № 20 – C.1632.
203. Rowley, S.D. Transplantation of ABO-incompatible bone marrow and peripheral blood stem cell components / Rowley S.D., Liang P.S., Ulz L. // *Bone Marrow Transplant* – 2000. – T. 26 – № 7 – C.749–757.
204. Rubenfeld, G.D. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines / Rubenfeld G.D., Crawford S.W. // *Ann Intern Med* – 1996. – T. 125 – № 8 – C.625–633.
205. Ruutu, T. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: Results of a consensus process by an International Working Group / Ruutu T., Barosi G., Benjamin R.J., Clark R.E., George J.N., Gratwohl A., Holler E., Iacobelli M., Kentouche K., Lämmle B., Moake J.L., Richardson P., Socié G., Zeigler Z., Niederwieser D., Barbui T. // *Haematologica* – 2007. – T. 92 – № 1 – C.95–100.
206. Saillard, C. Critically ill allogeneic HSCT patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors of mortality / Saillard C., Darmon M., Bisbal M., Sannini A., Chow-Chine L., Faucher M., Lengline E., Vey N., Blaise D., Azoulay E., Mokart D. // *Bone Marrow Transplant* – 2018. – T. 53 – № 10 – C.1233–1241.
207. Sandler, R.D. Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)—time to reappraise with modern diagnostic and treatment strategies? / Sandler R.D., Carter S., Kaur H., Francis S., Tattersall R.S., Snowden J.A. // *Bone Marrow Transplant* – 2019. – T. 55 – № 2 – C.307–316.
208. Sarrate, E. Impact of previous admission to an intensive care unit on stem cell transplantation outcome / Sarrate E., Jiménez M.J., Morgades M., Marcos P., Ricart P., Vives S., Xicoy B., Torrent A., Misis M.T., Bordeje M.L., Batlle M., Moreno M., Sancho J.M., Ribera J.M., Ferra C. // *Med Clin (Barc)* – 2020. – T. 155 – № 9 – C.382–387.
209. Sauer-Heilborn, A. Patient care during infusion of hematopoietic progenitor cells / Sauer-Heilborn A., Kadidlo D., McCullough J. // *Transfusion* – 2004. – T. 44 – № 6 – C.907–916.
210. Scales, D.C. Intensive care outcomes in bone marrow transplant recipients: a population-based cohort analysis / Scales D.C., Thiruchelvam D., Kiss A., Sibbald W.J., Redelmeier D.A. // *Critical Care* – 2008. – T. 12 – № 3.
211. Scheich, S. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organisms on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia / Scheich S., Lindner

S., Koenig R., Reinheimer C., Wichelhaus T.A., Hogardt M., Besier S., Kempf V.A.J., Kessel J., Martin H., Wilke A.C., Serve H., Bug G., Steffen B. // *Cancer* – 2018. – T. 124 – № 2 – C.286–296.

212. Schmid, I. Incidence, predisposing factors, and outcome of engraftment syndrome in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients / Schmid I., Stachel D., Pagel P., Albert M.H. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2008. – T. 14 – № 4 – C.438–444.

213. Schoettler, M. Risk factors for transplant-associated thrombotic microangiopathy and mortality in a pediatric cohort / Schoettler M., Lehmann L.E., Margossian S., Lee M., Kean L.S., Kao P.C., Ma C., Duncan C.N. // *Blood Adv* – 2020. – T. 4 – № 11 – C.2536.

214. Scott P.H. Survival following mechanical ventilation of recipients of bone marrow transplants and peripheral blood stem cell transplants / Scott P.H., Morgan T.J., Durrant S., Boots R.J. // *Anaesth Intensive Care* – 2002. – T. 30 – № 3 – C.289–294.

215. Scully, M. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies / Scully M., Cataland S., Coppo P., la Rubia J. de, Friedman K.D., Kremer Hovinga J., Lämmle B., Matsumoto M., Pavenski K., Sadler E., Sarode R., Wu H., Gale D., Fujimura Y., McDonald V., Peyvandi F., Scharrer I., Veyradier A., Westwood J.P. // *J Thromb Haemost* – 2017. – T. 15 – № 2 – C.312–322.

216. Scully, M. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies / Scully M., Cataland S., Coppo P., la Rubia J. de, Friedman K.D., Kremer Hovinga J., Lämmle B., Matsumoto M., Pavenski K., Sadler E., Sarode R., Wu H., Gale D., Fujimura Y., McDonald V., Peyvandi F., Scharrer I., Veyradier A., Westwood J.P. // *J Thromb Haemost* – 2017. – T. 15 – № 2 – C.312–322.

217. Sevindik, Ö.G. Renal and neurological response with eculizumab in a patient with transplant associated thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation / Sevindik Ö.G., Alacacıoğlu İ., Katgı A., Solmaz Ş.M., Acar C., Pişkin Ö., Özcan M.A., Demirkan F., Ündar B., Özsan G.H. // *Case Rep Hematol* – 2015. – T. 2015 – C.1–4.

218. Shayani, S. Thrombotic microangiopathy associated with sirolimus level after allogeneic hematopoietic cell transplantation with tacrolimus/sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis / Shayani S., Palmer J., Stiller T., Liu X., Thomas S.H., Khoo T., Parker P.M., Khaled S.K., Forman S.J., Nakamura R. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2013. – T. 19 – № 2 – C.298–304.

219. Shebl, E. Respiratory Failure [Электронный ресурс] / E. Shebl // StatPearls Publishing. – 2022. URL: <https://www.statpearls.com/point-of-care/28416>.

220. Shen, J. Risk factors of non-invasive ventilation failure in hematopoietic stem-cell transplantation patients with acute respiratory distress syndrome / Shen J., Hu Y., Zhao H., Xiao Z., Zhao L., Du A., An Y. // *Ther Adv Respir Dis* – 2020. – T. 14.

221. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / Singer M., Deutschman C.S., Seymour C., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., Poll T. Der, Vincent J.L., Angus D.C. // *JAMA* – 2016. – T. 315 – № 8 – C.801–810.

222. Solh, M. A prognostic index for survival among mechanically ventilated hematopoietic cell transplant recipients / Solh M., Oommen S., Vogel R.I., Shanley R., Majhail N.S., Burns L.J. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2012. – T. 18 – № 9 – C.1378–1384.

223. Sorror, M.L. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT / Sorror M.L., Maris M.B., Storb R., Baron F., Sandmaier B.M., Maloney D.G., Storer B. // *Blood* – 2005. – T. 106 – № 8 – C.2912–2919.
224. Soubani, A.O. Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU / Soubani A.O., Kseibi E., Bander J.J., Klein J.L., Khanchandani G., Ahmed H.P., Guzman J.A. // *Chest* – 2004. – T. 126 – № 5 – C.1604–1611.
225. Soubani, A.O. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation / Soubani A.O., Uberti J.P. // *Eur Respir J* – 2007. – T. 29 – № 5 – C.1007–1019.
226. Spitzer, T.R. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation / Spitzer T.R. // *Bone Marrow Transplant* – 2001. – T. 27 – № 9 – C.893–898.
227. Spitzer, T.R. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants / Spitzer T.R. // *Bone Marrow Transplant* – 2015. – T. 50 – № 4 – C.469–475.
228. Stasia, A. CD34 selected cells for the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation / Stasia A., Ghiso A., Galaverna F., Raiola A.M., Gualandi F., Luchetti S., Pozzi S., Varaldo R., Lamparelli T., Bregante S., Lint M.T. Van, Grazia C. di, Bacigalupo A. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2014. – T. 20 – № 9 – C.1440–1443.
229. Sugita, J. HLA-haploidentical stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide / Sugita J. // *Int J Hematol* – 2019. – T. 110 – № 1 – C.30–38.
230. Tanaka, A. Association between early tracheostomy and patient outcomes in critically ill patients on mechanical ventilation: a multicenter cohort study / Tanaka A., Uchiyama A., Kitamura T., Sakaguchi R., Komukai S., Matsuyama T., Yoshida T., Tokuhira N., Iguchi N., Fujino Y. // *J Intensive Care* – 2022. – T. 10 – № 1 – C.1–10.
231. Tang, J. A case of engraftment syndrome in the medical intensive care unit / Tang J., Ferrer Marrero T.M., Jerkins J., Saber W. // *Case Rep Intern Med* – 2018. – T. 5 – № 1 – C.21.
232. Taur, Y. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Taur Y., Jenq R.R., Perales M.A., Littmann E.R., Morjaria S., Ling L., No D., Gobourne A., Viale A., Dahi P.B., Ponce D.M., Barker J.N., Giralt S., Brink M. Van Den, Pamer E.G. // *Blood* – 2014. – T. 124 – № 7 – C.1174–1182.
233. Thygesen, K. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D., Corbett S., Chettibi M., Hayrapetyan H., Roithinger F.X., Aliyev F., Sujayeva V., Claeys M.J., Smajić E., Kala P., Iversen K.K., Hefny E. El, Marandi T., Porela P., Antov S., Gilard M., Blankenberg S., Davlourous P., Gudnason T., Alcalai R., Colivicchi F., Elezi S., Baitova G., Zakke I., Gustiene O., Beissel J., Dingli P., Grosu A., Damman P., Juliebo V., Legutko J., Morais J., Tatu-Chitoiu G., Yakovlev A., Zavatta M., Nedeljkovic M., Radsel P., Sionis A., Jemberg T., Müller C., Abid L., Abaci A., Parkhomenko A. // *Circulation* – 2018. – T. 138 – № 20 – C.e618–e651.
234. Tomblyn, M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective / Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., Gress R., Sepkowitz K., Storek J., Wingard J.R., Young J.A.H., Boeckh M.A. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2009. – T. 15 – № 10 – C.1143–1238.
235. Toomasian, J.M. Hemolysis and ECMO pumps in the 21st Century // *Perfusion*. – 2011. – T. 26. – № 1. – 5–6c.

236. Toren, A. Passenger B-lymphocyte-induced severe hemolytic disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation / Toren A., Dacosta Y., Manny N., Varadi G., Or R., Nagler A. // *Blood* – 1996. – T. 87 – № 2 – C.843–844.

237. Torrecilla, C. Prognostic assessment of the acute complications of bone marrow transplantation requiring intensive therapy / Torrecilla C., Cortés J.L., Chamorro C., Rubio J.J., Galdos P., Dominguez de Villota E. // *Intensive Care Med* – 1988. – T. 14 – № 4 – C.393–398.

238. Townsend, W.M. Improved intensive care unit survival for critically ill allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients following reduced intensity conditioning / Townsend W.M., Holroyd A., Pearce R., Mackinnon S., Naik P., Goldstone A.H., Linch D.C., Peggs K.S., Thomson K.J., Singer M., Howell D.C.J., Morris E.C. // *Br J Haematol* – 2013. – T. 161 – № 4 – C.578–86.

239. Trinkaus, M.A. Predictors of mortality in patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation admitted to the intensive care unit / Trinkaus M.A., Lapinsky S.E., Crump M., Keating A., Reece D.E., Chen C., Hallett D.C., Franke N., Winter A., Mikhael J.R. // *Bone marrow transplantation* – 2009. – T. 43 – № 5 – C.411–415.

240. Tritapepe, L. Hypotension [Электронный ресурс] / L. Tritapepe // StatPearls Publishing. – 2022. URL: <https://www.statpearls.com/point-of-care/23295>.

241. Turki, A.T. Platelet number and graft function predict intensive care survival in allogeneic stem cell transplantation patients / Turki A.T., Lamm W., Schmitt C., Bayraktar E., Alashkar F., Metzenmacher M., Wohlfarth P., Beelen D.W., Liebrechts T. // *Ann Hematol* – 2019. – T. 98 – № 2 – C.491–500.

242. Tvedt, T.H.A. Cytokine Release Syndrome in the Immunotherapy of Hematological Malignancies: The Biology behind and Possible Clinical Consequences / Tvedt T.H.A., Vo A.K., Bruserud Ø., Reikvam H. // *J Clin Med* – 2021. – T. 10 – № 21.

243. Uderzo, C. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Uderzo C., Bonanomi S., Busca A., Renoldi M., Ferrari P., Iacobelli M., Morreale G., Lanino E., Annaloro C., Volpe A. Della, Alessandrino P., Longoni D., Locatelli F., Sangalli H., Rovelli A. // *Transplantation* – 2006. – T. 82 – № 5 – C.638–644.

244. Uderzo, C. Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) and Consensus Based Diagnostic and Therapeutic Recommendations: Which TA-TMA Patients to Treat and When? / Uderzo C., Missiry M. El, Ciceri F., Busca A., Bacigalupo A., Corbacioglu S. // *J Bone Marrow Res* – 2014. – T. 2 – № 152.

245. Urahama, N. TRALI after the infusion of marrow cells in a patient with acute lymphoblastic leukemia / Urahama N., Tanosaki R., Masahiro K., Iijima K., Chizuka A., Kim S.W., Hori A., Kojima R., Imataki O., Makimito A., Mineishi S., Takaue Y. // *Transfusion* – 2003. – T. 43 – № 11 – C.1553–1557.

246. Vargas-Díez, E. Life-threatening graft-vs-host disease / Vargas-Díez E., García-Díez A., Marín A., Fernández-Herrera J. // *Clin Dermatol* – 2005. – T. 23 – № 3 – C.285–300.

247. Vasilyeva, V.A. Implementation of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors from Russian and foreign registries / Vasilyeva V.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N., Drovkov M.Y., Dmitrova A.A., Starikova O.S., Khamaganova E.G., Biderman B. V.,

Akhremtsova A.A., Gaponova T. V., Mendeleeva L.P., Savchenko V.G. // *Gematologiya i Transfusiologiya* – 2020. – T. 65 – № 3 – C.299–311.

248. Vincent, J.L. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., Mendonça A. De, Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. // *Intensive Care Med* – 1996. – T. 22 – № 7 – C.707–710.

249. Vincent, J.L. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine / Vincent J.L., Mendonça A. De, Cantraine F., Moreno R., Takala J., Suter P.M., Sprung C.L., Colardyn F., Blecher S. // *Crit Care Med* – 1998. – T. 26 – № 11 – C.1793–1800.

250. Wendon, J. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure / Wendon J., Cordoba J., Dhawan A., Larsen F.S., Manns M., Nevens F., Samuel D., Simpson K.J., Yaron I., Bernardi M. // *J Hepatol* – 2017. – T. 66 – № 5 – C.1047–1081.

251. Wingard, J.R. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology / Wingard J.R., Hsu J., Hiemenz J.W. // *Infect Dis Clin North Am* – 2010. – T. 24 – № 2 – C.257–272.

252. Wohlfarth, P. Characteristics and Outcome of Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome / Wohlfarth P., Beutel G., Lebiecz P., Stemmler H.J., Staudinger T., Schmidt M., Kochanek M., Liebrechts T., Taccone F.S., Azoulay E., Demoule A., Kluge S., Svalebjørg M., Lueck C., Tischer J., Combes A., Böll B., Rabitsch W., Schellongowski P. // *Crit Care Med* – 2017. – T. 45 – № 5 – C.e500–e507.

253. Wohlfarth, P. A bi-centric experience of extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO 2 R) for acute hypercapnic respiratory failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Wohlfarth P., Schellongowski P., Staudinger T., Rabitsch W., Hermann A., Buchtele N., Turki A.T., Tzalavras A., Liebrechts T. // *Artif Organs* – 2021. – T. 45 – № 8 – C.903–910.

254. Yamada, R. Distribution of Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) and Comparison between Renal TA-TMA and Intestinal TA-TMA: Autopsy Study / Yamada R., Nemoto T., Ohashi K., Tonooka A., Horiguchi S. ichiro, Motoi T., Hishima T. // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2020. – T. 26 – № 1 – C.178–188.

255. Yang, L.P. Treatment outcome and efficacy of therapeutic plasma exchange for transplant-associated thrombotic microangiopathy in a large real-world cohort study / Yang L.P., Zhao P., Wu Y.J., Fu H.X., He Y., Mo X.D., Lv M., Wang F.R., Yan C.H., Chen Y.H., Chang Y.J., Xu L.P., Liu K.Y., Huang X.J., Zhang X.H. // *Bone Marrow Transplant* – 2022. – T. 57 – № 4 – C.554–561.

256. Ye, Y. Clinical Significance and Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase Expression in Cervical Cancer / Ye Y., Chen M., Chen X., Xiao J., Liao L., Lin F. // *Genet Test Mol Biomarkers* – 2022. – T. 26 – № 3 – C.107–117.

257. Young, J.A. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis / Young J.A., Pallas C.R., Knovich M.A. // *Bone Marrow Transplant* – 2021. – T. 56 – № 8 – C.1805–1817.

258. Zeisbrich, M. Transplant-associated thrombotic microangiopathy is an endothelial complication associated with refractoriness of acute GvHD / Zeisbrich M., Becker N., Benner A., Radujkovic A., Schmitt K., Beimler J., Ho A.D., Zeier M., Dreger P., Luft T. // *Bone Marrow Transplant* – 2017. – T. 52 – № 10 – C.1399–1405.

259. Zini, G. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes / Zini G., D’Onofrio G., Briggs C., Erber W., Jou J.M., Lee S.H., Mcfadden S., Vives-Corrans J.L., Yutaka N., Lesesve J.F. // *Int J Lab Hematol* – 2012. – T. 34 – № 2 – C.107–116.

260. Zini, G. 2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: Impact and revisions / Zini G., D’Onofrio G., Erber W.N., Lee S.H., Nagai Y., Basak G.W., Lesesve J.F. // *Int J Lab Hematol* – 2021. – T. 43 – № 6 – C.1264–1271.