

Синдром торакальной «утечки воздуха»: частота встречаемости и рентгенологическая семиотика в структуре поздних неинфекционных поражений легких у детей после аллогенной ТГСК

Г.В. Терещенко, Е.С. Терновоя, Л.Н. Шелихова, Ю.В. Скворцова, Д.В. Литвинов, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Синдромом торакальной «утечки воздуха» может быть проявлением поздних неинфекционных поражений легких у детей с проявлениями хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Была выявлена частота встречаемости этого синдрома у пациентов Центра после ТГСК в период с января 2012 по декабрь 2017 года. Описаны основные рентгенологические признаки синдрома торакальной утечки воздуха и течения ПНПЛ у детей. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. Родители пациентов дали согласие на использование информации о ребенке в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: неинфекционные, поражения легких, идиопатическая пневмония, ТГСК, мозаичная перфузия, торакальная утечка, РТПХ, пневмомедиастинум, эмфизема

Терещенко Г.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 92–102. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-92-102

Контактная информация:

Терещенко Галина Викторовна, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, заведующая рентгенологическим отделением НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1 E-mail: galina.tereshenko@fccho-moscow.ru

© 2019 by NMRC PHOI

The thoracic air-leak syndrome (TALS): the frequency of occurrence and radiological signs in the structure of late non-infectious lung lesions in children after the allogeneic HSCT

G.V. Tereshchenko, E.S. Ternovaya, L.N. Shelikhova, Yu.V. Skvortsova, D.V. Litvinov, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

The thoracic air-leak syndrome (TALS) can be a presentation of late-onset noninfectious pulmonary complications in children with a chronic pulmonary graft-versus-host disease (cGVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. We determined the frequency of occurrence of TALS in patients of the Center after HSCT in the period from January 2012 to December 2017. We have described the main X-ray signs of the Thoracic air-leak syndrome and manifestations of late onset noninfectious pulmonary complications in children. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. Parents patients agreed to use personal data in research and publications.

Key words: noninfectious, lung injury, idiopathic pneumonia, complications, HSCT, mosaic perfusion, TALS, cGVHD, pneumomediastinum, tissue emphysema

Tereshchenko G.V., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 92–102. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-92-102

Correspondence:

Galina V. Tereshchenko, MD, radiologist, Radiology Department of Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1 E-mail: galina.tereshchenko@fccho-moscow.ru

В современной медицине при лечении онкологических, гематологических и некоторых иммунологических и наследственных заболеваний широко применяется метод трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). На сегодняшний день этот метод лечения сопряжен со многими осложнениями. Развитие ранних и поздних эффектов ТГСК определяют тип трансплантации, токсичность используемых в кондиционировании и лечении препаратов, вторичный иммунодефицит. Совершен-

ствование сопроводительной терапии привело к снижению заболеваемости и смертности на ранних сроках после ТГСК, особенно связанных с инфекцией. В настоящее время доминируют неинфекционные осложнения. Среди них специфичными, в большей степени для аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), являются такие иммунные поражения, как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и поздние неинфекционные поражения легких (ПНПЛ).

Таблица 1
Клинический спектр повреждений легких после ТГСК [10]

Клинический спектр заболеваний в зависимости от локуса первичного тканевого повреждения		
Паренхима легкого	Эндотелий сосудов	Эпителий дыхательных путей
<ul style="list-style-type: none"> ● Острый интерстициальный пневмонит* ● Острый респираторный дистресс-синдром* ● BCNU (бисхлороэтилнитрозомочевина)-ассоциированный пневмонит ● Лучевой пневмонит ● Отсроченный синдром легочной токсичности* ● Посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром ● Эозинофильная пневмония ● Легочный альвеолярный протеиноз 	<ul style="list-style-type: none"> ● Ассоциированный с приживлением респираторный дистресс-синдром* ● Некардиогенный синдром повышенной капиллярной проницаемости* ● Диффузные альвеолярные кровоизлияния* ● Вено-окклюзивная болезнь легких ● Трансфузионно-ассоциированное острое повреждение легких ● Легочный цитолитический тромбоз ● Легочная артериальная гипертензия ● Тромбоземболия легких 	<ul style="list-style-type: none"> ● Криптогенная организуемая пневмония (КОП)/Облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией* ● Синдром облитерирующего бронхолита (ОБ)*

* Состояния, относящиеся к синдрому идиопатической пневмонии (СИП).

По данным литературы, легочные поражения после алло-ТГСК (одна из основных причин высокой заболеваемости и смертности пациентов) выявляются в 25–60% случаев [1–5]. В детской популяции осложнения со стороны легких на поздних сроках после алло-ТГСК реже становятся летальными, однако остаются сложной для решения проблемой [6, 7] и встречаются с частотой 30–35% [8, 9].

С 2011 года используют расширенную классификацию неинфекционных осложнений после ТГСК со стороны дыхательной системы, которая включает большое количество заболеваний, разнообразных по патогенезу и клиническому течению (таблица 1) [10].

В основе современной классификации лежит оценка функции внешнего дыхания (ФВД) – наиболее надежный метод раннего выявления и динамического наблюдения ПНПЛ. На основании результатов исследования ФВД ПНПЛ разделяют на две группы [11, 12]:

- **обструктивная дыхательная недостаточность**, характерная редукцией объема форсированного выдоха за 1 мин (ОФВ1), при этом форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) остается в норме (80%), в результате соотношение ОФВ1/ЖЕЛ снижается (< 70%); такие функциональные нарушения – результат обструкции мелких дыхательных путей, вызванной прямым иммунным повреждением донорскими Т-клетками (хроническая РТПХ), либо непрямым следствием хронической РТПХ (например, аспирация вследствие эзофагального рефлюкса или нарушения мукоцилиарного клиренса);

- **рестриктивная дыхательная недостаточность**, проявляющаяся в снижении ЖЕЛ (< 80%) и увеличении соотношения ОФВ1/ЖЕЛ > 70%.

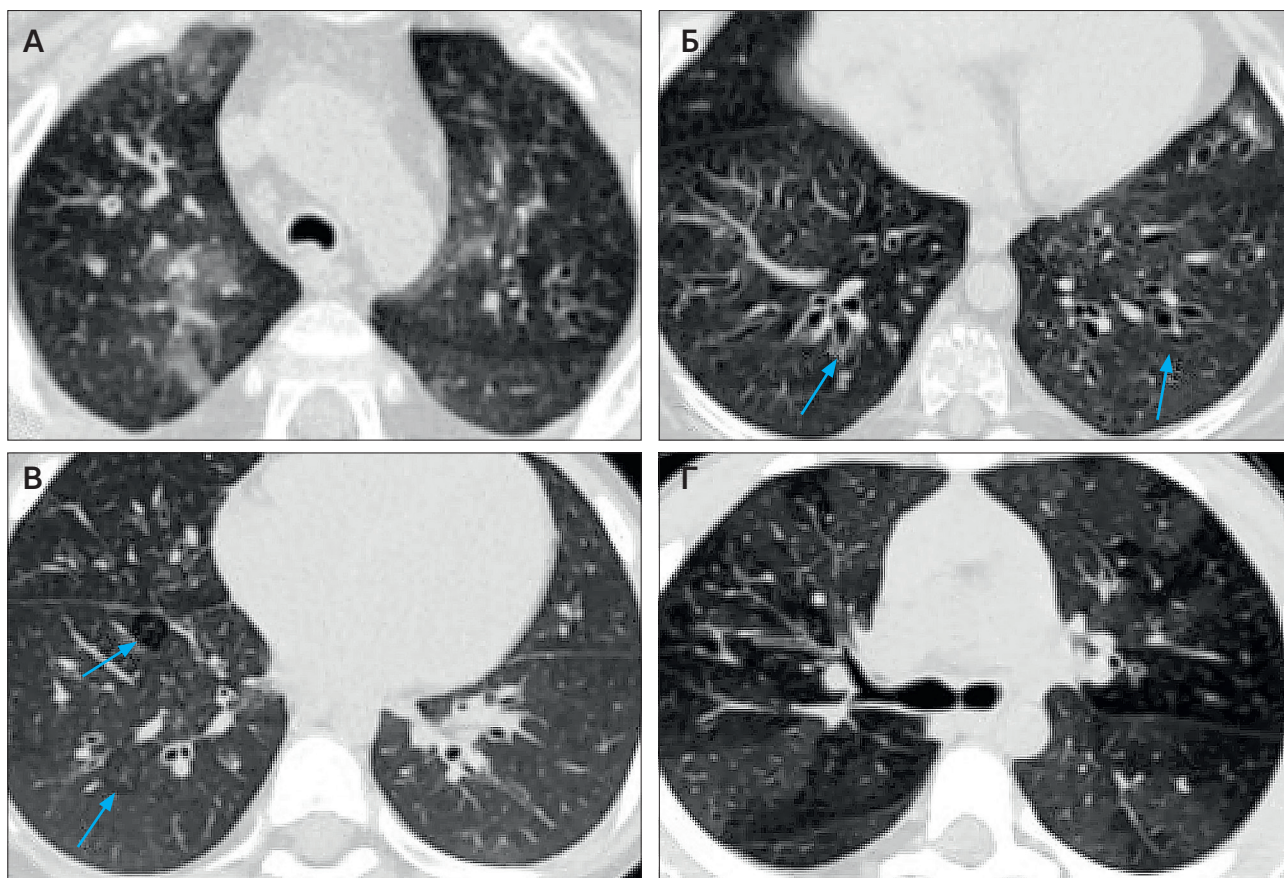
Наибольшее распространение получила классификация ПНПЛ, предложенная *B. Anfessa* и *соавт.* [13], которая включает облитерирующий бронхолит (ОБ), облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией (криптогенная организуемая пневмония) и синдром идиопатической пневмонии. Для правильного обозначения диагноза используются также критерии консенсуса по хронической РТПХ [14], данные исследовательских центров [15], а также классификация Американского торакального общества [16], обновленная в 2011 году [10].

Среди ПНПЛ наиболее распространен ОБ – воспалительное заболевание с иммунным поражением бронхола, приводящим в конечном итоге к их фибротической окклюзии и облитерации. У пациентов после алло-ТГСК частота возникновения ОБ составляет от 5 до 11%; вероятность летального исхода при этом – около 40% [6, 8]. Большинство пациентов в начале заболевания не имеет выраженных клинических проявлений, зачастую диагноз ставят на этапе, когда присутствуют значительные структурные изменения паренхимы легких и бронхиального «дерева» или возникают осложнения. В дальнейшем ОБ проявляется кашлем, свистящими хрипами, одышкой, частыми респираторными инфекциями, поэтому чрезвычайно важно регулярное проведение тестов ФВД, которые весьма чувствительны на ранних сроках поражения [17–20].

Для диагностики ОБ важно наличие следующих усовершенствованных критериев: 1) ОФВ1 < 75% и необратимое снижение на ≥ 10% за 2 года; 2) снижение соотношения ОФВ1/ЖЕЛ < 0,7 (отражение продвинутой стадии заболевания, когда вовлечено множество бронхола) или нахождение его на нижней границе 90%-го доверительного интервала

Рисунок 1

МСКТ органов грудной клетки пациента с облитерирующим бронхиолитом: **А** – неравномерные участки уплотнения легочного интерстиция по типу «матового стекла»; **Б** – бронхоэктазы; **В** – воздушные ловушки; **Г** – мозаичная перфузия/симптом «лоскутного одеяла»



(90% ДИ); 3) отсутствие инфекций; 4) предшествующий диагноз «хроническая РТПХ», или наличие «воздушных ловушек» по данным компьютерной томографии (КТ) на выдохе, или остаточный объем более 120% от должного, по данным ФВД [14, 21–23]. Остаточный объем отражает формирование «воздушных ловушек» вследствие обструкции мелких дыхательных путей. Рестриктивные нарушения легочной функции не характерны для ОБ, но могут отражать внелегочную рестрикцию, вторичную вследствие выраженных склеротических изменений при хронической РТПХ с ограничением экскурсии грудной клетки или связанную с развитием организуемой пневмонии или фиброза легочной ткани. Выделяют легкую (ОФВ1 > 60%), умеренную (ОФВ1 = 40–59%) и тяжелую (ОФВ1 < 39%) формы заболевания. С помощью рентгенографии и КТ можно обнаружить утолщения стенок бронхов, пятнистые инфильтраты, «ловушки» воздуха, бронхоэктазы (картина мозаичной перфузии) (рисунок 1), но окончательный диагноз целесообразно выставлять на основании данных бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией. Гистологическая основа ОБ – субэпителиальные фибротические изменения с утолщением стенок бронхиол и последующим распространением воспалительного процесса в паренхиму легких. В конечном итоге процесс завер-

шается фиброзом с диффузными участками бронхоэктазов.

Синдром торакальной «утечки воздуха» включает в себя развитие пневмомедиастинума и интерстициальной эмфиземы, пневмоторакса, случается редко и ассоциирован с продвинутыми стадиями заболевания. Данное осложнение описано более чем у 60 реципиентов алло-ТГСК [24–27]; частота возникновения варьирует от 0,83 до 5,7%; средние сроки развития – от 202 до 575 дней после ТГСК. При этом ПНПЛ отмечают у 80–100% пациентов с синдромом «утечки воздуха». Прогноз у этих пациентов весьма неблагоприятный: 1-летняя выживаемость составляет 45%, а 3-летняя – 15% [28].

Цель работы: определение частоты возникновения и семиотики ПНПЛ и синдрома торакальной «утечки воздуха» как осложнения ПНПЛ у детей после алло-ТГСК, выявляемых по данным КТ органов грудной полости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы данные 22 детей и подростков, получивших ТГСК и/или проходящих лечение в связи с посттрансплантационными осложнениями в НИИЦ детской гематологии, онкологии и имму-

Таблица 2
Трансплантационные характеристики пациентов выборки

Характеристика		Количество пациентов, абс.	%
Диагноз	гемобластозы	20	91
	незлокачественные заболевания	2	9
Источник ГСК	костный мозг	12	55
	стволовые клетки крови	10	45
Вид донора	совместимый родственный	9	41
	совместимый неродственный	8	36
	гаплоидентичный (с TCR альфа-бета-деплецией)	5	23
Режим кондиционирования	миелоаблативный	22	100
	в том числе тотальное облучение тела	4	18
Клеточная терапия	после ТГСК	7	32
	в том числе повторная ТГСК	1	5
Профилактика РТПХ	циклоспоринсодержащая	9	41
	такролимуссодержащая	12	54
	другая или отсутствует	1	5
Острая РТПХ	0–I стадия	3	14
	II–IV стадия	19	86
ЦМВ-реактивация	нет	15	68
	да	7	32
Хроническая РТПХ	экстенсивная форма на момент ПНПЛ	18	82
	в том числе прогрессирующая из острой	7	32

Примечание: ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ЦМВ – цитомегаловирус.

нологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в период с января 2012 по декабрь 2017 года и имеющих изменения в легких, характерные для ПНПЛ. Соотношение мальчиков и девочек составило 4,5:1 (18 мальчиков и 4 девочки); медиана возраста на момент исследования – 7 лет (от 1 года до 18 лет); медиана времени от алло-ТГСК до диагностирования хронической РТПХ – 136 дней (от 56 до 566 дней), а от момента постановки диагноза «хроническая РТПХ» до манифестации легочных осложнений – 94 дня (от 0 до 1543 дней). Родители пациентов дали согласие на использование информации о ребенке в научных исследованиях и публикациях. В 4 случаях ПНПЛ были обнаружены в качестве первых проявлений хронической экстенсивной РТПХ. Трансплантационные

характеристики пациентов представлены в *таблице 2*.

Пациентов после алло-ТГСК направляли на КТ-исследование органов грудной клетки при наличии респираторных жалоб, либо изменений по данным ФВД, либо в качестве скрининга при хронической РТПХ. Исследования органов грудной клетки с последующей мультипланарной реконструкцией проведены с использованием 16-срезового компьютерного томографа *GE Brightspeed* (Дженерал Электрик). Наличие свободного воздуха, пневмоторакса или пневмомедиастинума у пациентов с хронической РТПХ после алло-ТГСК при отсутствии других причин (травмы грудной полости, спонтанный пневмоторакс) расценивали как проявления синдрома торакальной «утечки воздуха».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз «ПНПЛ, ОБ» был поставлен пациентам в результате комплексного обследования, включавшего физикальный осмотр, тесты ФВД (для больных старше 5 лет), КТ легких, после исключения доминирования инфекционных проблем. В 8 случаях основанием для обследования послужили клинические проявления (кашель, одышка); у остальных 14 пациентов ПНПЛ выявили по данным ФВД ($n = 5$) или КТ ($n = 9$). В трех случаях потребовалось проведение биопсии легких для подтверждения иммунного характера поражения.

При анализе КТ-семиотики ПНПЛ самым частым признаком была мозаичная перфузия – 64% всех КТ-проявлений, что соответствует данным литературы (таблица 3). Диффузно расположенные участки уплотнения легочного интерстиция по типу «матового стекла» и наличие локального поражения легочного интерстиция по типу «матового стекла» были выявлены в 23 и 9% случаев соответственно; изменение легочного интерстиция с наличием перибронхиальных очагов консолидации – у 14% пациентов. Интересно заметить, что у пациентов с множественными участками уплотнения по типу «матового стекла» не выявили на КТ их сочетания с другими поражениями легочной паренхимы, а нарушения по типу мозаичной перфузии могли сочетаться с другими признаками (одним или несколькими).

Таблица 3
КТ-признаки у пациентов с ПНПЛ

Данные визуализации	Количество пациентов, абс. (%)
Мозаичная перфузия	14 (64)
Множественные участки уплотнения по типу «матового стекла»	5 (23)
Очаги консолидации с перибронхиальной локализацией	3 (14)
Бронхоэктазы	3 (14)
Единичные участки уплотнения легочного интерстиция по типу «матового стекла»	2 (9)
«Воздушные ловушки»	2 (9)
Наличие прослойки воздуха вне системы альвеол	2 (9)
Пневмомедиастинум + подкожная эмфизема	3 (14)

Симптом «воздушной ловушки» у пациента оценивают, проводя сканирование на вдохе и выдохе; у детей младшего возраста это может вызывать трудности, требуя проведения седации или анестезиологического пособия. Однако в тех случаях, когда пациент готов к «сотрудничеству» с врачом-рентгенологом, исследование необходимо проводить с полноценным соблюдением методики. Данный КТ-признак выявлен у 9% пациентов.

Всем пациентам проводили комбинированную системную иммуносупрессивную терапию с обязательным использованием ингаляционных глюкокортикостероидов, азитромицина и монтелукаста. Все, за исключением одного больного, получали системные глюкокортикостероиды длительностью более 6 мес. Ответ на лечение получен у 17 (77%) пациентов: у 9 – улучшение и у 8 – стабилизация. Прогрессия легочного поражения наблюдалась у 5 (23%) детей; в 6 (27%) случаях имел место исход ПНПЛ в пневмофиброз. Умерли 4 (18%) пациента данной когорты, при этом у двоих причиной смерти стала дыхательная недостаточность с развитием пневмоторакса; среди остальных причин летальных исходов – генерализованная цитомегаловирусная инфекция и сепсис.

Развитие синдрома торакальной «утечки воздуха» было отмечено у 3 (14%) мальчиков с гемобластозами в возрасте 12; 4 и 18 лет; у двух из них имелась предшествующая острая РТПХ после ТГСК от неродственного донора; у одного ребенка поражение развилось после инфузии донорских лимфоцитов и было первой манифестацией хронической экстенсивной РТПХ. Диагноз «ОБ» подтвержден биопсией у двух пациентов.

Пневмомедиастинум и подкожная эмфизема – характерные проявления этого осложнения, по данным КТ. Воздух скапливался в средостении, проникал через верхнюю апертуру грудной клетки в мягкие ткани шеи и грудной стенки. При этом надо отметить перибронхиально-периваскулярное распространение воздуха – вне альвеол легочной ткани. У одного пациента с проявлениями пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы до их выявления не наблюдали классических рентгенологических проявлений ОБ (см. описание клинического случая). На рисунках 1–4 представлены КТ-проявления синдрома торакальной «утечки воздуха».

Описание клинического случая торакальной «утечки воздуха»

Мальчик в возрасте 12 лет заболел острым лимфобластным лейкозом (B2/B3 иммуновариант с коэкспрессией CD13). Получал терапию по протоколу MB-2008 для группы SR; на 36-й день ремиссия не достигнута: в миелограмме – анаплазированные бластные клетки, 19% – с t(12;21)TEL/AML.

Рисунок 2

МСКТ органов грудной клетки; нативная фаза сканирования; аксиальная проекция: синие стрелки указывают на прослойки воздуха вдоль сосудов и бронхов; белые стрелки – на пневмомедиастинум и эмфизему

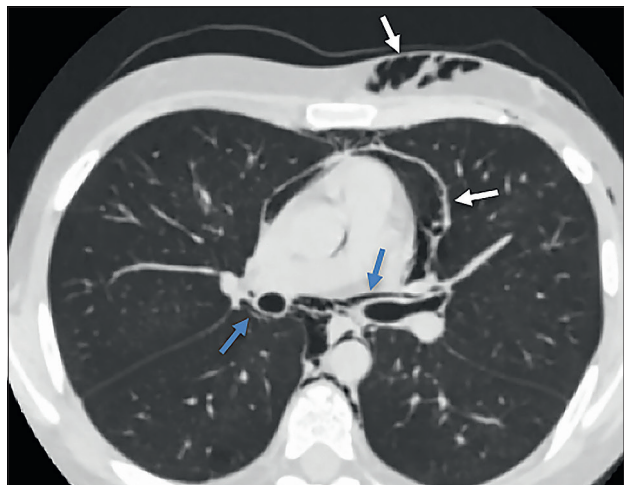


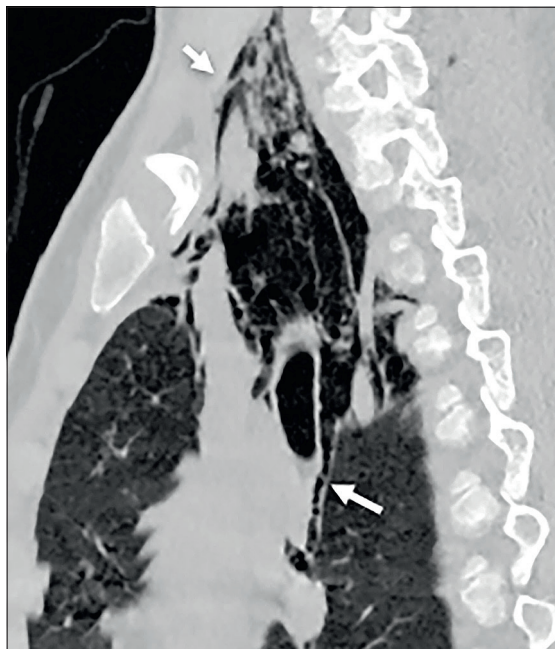
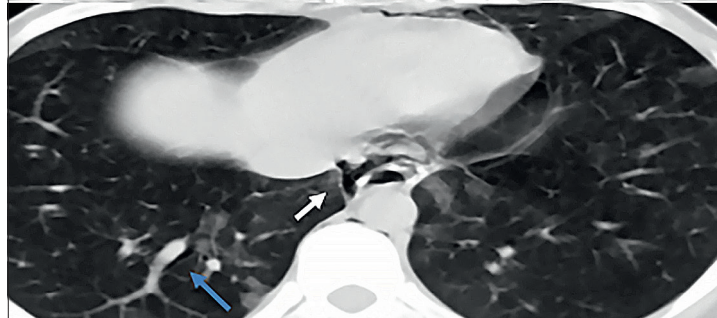
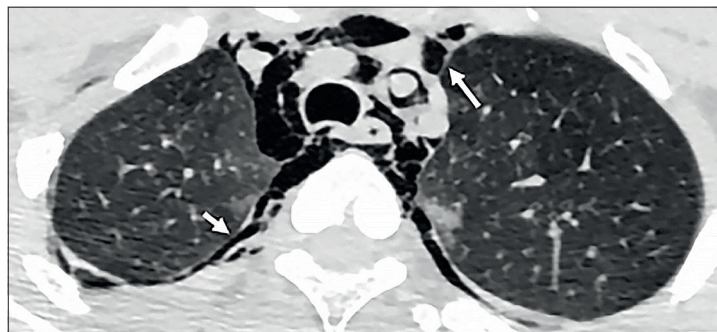
Рисунок 4

Развитие синдрома торакальной «утечки воздуха»: свободный воздух выявляется в средостении, в мягких тканях шеи, прослеживается вокруг трахеи, главных бронхов



Рисунок 3

МСКТ органов грудной клетки; нативная фаза сканирования; аксиальная и сагиттальная проекции: белыми стрелками указан воздух в средостении и мягких тканях шеи; синей стрелкой – перибронховаскулярно, с распространением на корень легкого и далее в средостение; имеется прослойка свободного воздуха – вероятный источник пневмомедиастинума



Зарегистрировано рефрактерное течение заболевания. В дальнейшем получил 6 блоков терапии по программе высокого риска и краниальное облучение в суммарной дозе 12 Гр. В возрасте 13 лет пациент перенес алло-ТГСК от совместимого неродственного донора (женщины, совместимой по группе крови). Кондиционирование включало: бусульфан – 16 мг/кг; вепезид – 500 мг/м²; флударабин – 150 мг/м²; АТГ – 90 мг/кг (указаны курсовые дозы). Клеточные характеристики трансплантата: NC – $5,3 \times 10^8$ /кг; CD34⁺ – $3,2 \times 10^6$ /кг; CD3⁺ – $5,4 \times 10^7$ /кг. Профилактика РТПХ: внутривенное введение такролимуса и пероральный прием микрофенолата мофетила. Приживление трансплантата произошло на +17-й день. Ранний посттрансплантационный период осложнился мукозитом IV степени, энтероколитом, острой РТПХ II стадии с поражением кожи и кишечника, ЦМВ-вирусемией. Получал терапию: такролимус, микрофенолата мофетил, солу-медрол с переходом на преднизолон, антибиотики, валацикловир, вориконазол. Выявлена невозможность толерировать ингибиторы кальциневрина в силу нефротоксичности. Начата терапия РТПХ метотрексатом, еженедельно. У пациента длительно сохранялась тромбоцитопения, в связи с чем проводили лечение тромбопоэтином. На фоне редукции иммуносупрессивной терапии через 6 мес. от момента проведения ТГСК отмечалась реактивация РТПХ с появлением кишечного синдрома, что потребовало усиления терапии: к метотрексату добавлены этанерцепт и буденофальк. Отмечено развитие сывороточной болезни на этанерцепт, в связи с чем препарат был отменен. Вновь был назначен преднизолон с постепенным снижением дозы и отменой через полгода. При контрольной оценке ФВД впервые было выявлено ухудшение бронхиальной проводимости на всем протяжении бронхиального дерева и умеренное снижение ЖЕЛ без снижения ОФВ1. По данным бронхоскопии был отмечен гнойный эндобронхит, изменения расценены как инфекционные.

Проведена антибактериальная, противогрибковая и симптоматическая терапия. После отмены кортикостероидов состояние пациента вновь ухудшилось за счет присоединения тошноты, отказа от еды, снижения веса, неустойчивого стула, что было расценено как реактивация РТПХ. Назначен преднизолон в дозе 2 мг/кг – с эффектом, с последующим снижением дозы до 1 мг/кг/сут и переходом на альтернирующую схему. В динамике отмечены неустойчивая функция трансплантата, эпизоды тромбоцитопении – до 20 тыс/мкл, нейтропении (требовались эпизодические введения Г-КСФ), персистенция ЭБВ в крови без доказанных локусов лимфопрлиферации. Выявлены множественные асептические некрозы костей, формирующих коленные и тазобедренные суставы, артрит левого коленного сустава

с хондомалицией. Мальчик был иммобилизован, получал ЛФК.

Учитывая невозможность проведения экстракорпорального фотофереза в лечении хронической РТПХ (невозможность адекватного венозного доступа вследствие тромбозов вен), ребенку предпринята терапия рапамицином, однако с течением времени токсичность не позволила продолжить прием препарата. В дальнейшем мальчик перенес трансфузионно-ассоциированное поражение легких (в результате массивных трансфузий для коррекции геморрагического шока после ятрогенной пункции артерии при постановке центрального венозного катетера). Пульс-терапия кортикостероидами разрешила процесс, однако в клинике появился бронхообструктивный синдром; пациент получал ингаляционные кортикостероиды и бронхомиметики – с эффектом.

Через 1,5 года от момента ТГСК и 2 мес. от момента трансфузионного поражения легких, на фоне системной и ингаляционной терапии кортикостероидами и приема рапамицина произошел спонтанный пневмоторакс с развитием пневмомедиастинума и массивной подкожной эмфиземы (рисунок 2). В дальнейшем клинически было отмечено присоединение одышки и сухого кашля; аускультативно к сухим хрипам присоединились крепитирующие, а также мозаичность проведения дыхания. На этом этапе, через 2 года от момента ТГСК и 2 мес. от момента развития пневмомедиастинума, выявлено резкое ухудшение обструктивных изменений, по данным ФВД: ОФВ1 – 18% (проба с вентолином – отрицательная); ФЖЕЛ – 42%; соотношение ОФВ1/ЖЕЛ равно 0,4; при этом на КТ по-прежнему не наблюдались признаки бронхолита. Стало очевидным течение синдрома облитерирующего бронхолита. Пациент продолжал прием системных и ингаляционных кортикостероидов, азитромицина и монтелукаста, использовал кислородотерапию с помощью потративного кислородного концентратора. Состояние пациента было обсуждено с профессором *Eliane Gluckman* (клиника *St. Louis*, Париж, Франция). Предложено введение ритуксимаба, что позволило элиминировать персистенцию вируса Эпштейна-Барр. Использовали также инфузию мезенхимальных стволовых клеток – без эффекта. На протяжении года пациенту дополнительно еженедельно вводили метотрексат, это позволяло сдерживать кожные и печеночные проявления хронической РТПХ (лихеноиды и трансаминит). КТ-картина ОБ в виде рисунка «матового стекла» и признаков «воздушных ловушек» появилась только через год после эпизода пневмомедиастинума. В качестве эскалации иммуносупрессивной терапии начали введения циклофосфана в дозе 200–300 мг/м² в режиме 1 раз в 2 нед. с переходом на удлинение интервалов до

1,5–2 мес. Через год данные ФВД на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии изменились незначительно: ОФВ1 сохранился на уровне 18%, а ФЖЕЛ выросла до 63%.

Показатели оставались стабильными на протяжении 4 лет лечения. Максимальные цифры за несколько лет терапии: ОФВ1 – 19%; ФЖЕЛ – 74%, при этом клинически мальчик чувствовал себя лучше. Ухудшения состояния в основном были связаны с течением инфекционных осложнений: выявлена персистенция синегнойной палочки в мокроте. Больному длительно (более года) проводили ингаляционную терапию колистином – с эффектом. За 4,5 года была достигнута стабилизация состояния – улучшение самочувствия (редкий кашель, отсутствие одышки, улучшение переносимости физической нагрузки), стабилизация показателей ФВД и КТ-картины. Это позволило постепенно снизить дозу преднизолона до минимальной (0,1 мг/кг, через день), отменить введения циклофосфана.

Тяжесть состояния пациента на настоящий момент (через 6 лет от момента алло-ТГСК от неродственного донора) обусловлена последствиями экстенсивной хронической РТПХ с поражением кожи, легких (хронический обструктивный синдром, пневмомедиастинум, облитерирующий бронхолит), печени, инфекционных осложнений (хронический пансинусит, синегнойный бронхит), побочными эффектами кортикостероидов: остеопороз, асептические некрозы, лекарственная катаракта, периферическая нейропатия, метаболические нарушения, реактивный панкреатит, тромбообразование в системах подключичных и брахиоцефальных вен, выраженный катаболический синдром со значительным отставанием в физическом развитии (рост и масса тела ниже нижней перцентили). Юноша продолжает получать ингаляционные кортикостероиды, азитромицин, монтелукаст, еженедельные введения метотрексата, сопроводительную терапию (вориконазол, триметоприм/сульфаметоксазол, валацикловир, гепатопротекторы, препараты кальция, витамина Д, бисфосфонаты, внутривенные иммуноглобулины, нутритивную поддержку). Благодаря своему оптимизму и поддержке семьи пациент адаптирован в обществе, учится в двух вузах, увлекается кулинарией.

Данный случай иллюстрирует безусловную необходимость раннего мониторинга ФВД в диагностике ОБ на доклинических этапах его развития. У нашего пациента было отмечено значительное отставание развития клиники ОБ от момента первоначальных нарушений ФВД, которые трактовались как последствия бронхита и развитие хронической обструктивной болезни легких. Кульминацией поражения стало возникновение пневмомедиастинума без каких-либо

признаков поражения легких по данным КТ высокого разрешения. В отсутствие изменений со стороны легких при стандартном исследовании на входе не был сделан акцент на необходимости выполнения и анализа КТ-картины на выдохе. В любом случае методы воздействия на течение ОБ у данного пациента были весьма лимитированы. Эффективность терапии обусловлена стабильным использованием комбинации ингаляционных кортикостероидов в сочетании с приемом азитромицина и монтелукаста. Остановить прогрессию помогло также длительное применение низких доз циклофосфамида (мы наблюдали тот же эффект еще у трех пациентов нашего Центра).

Данный случай уникален тем, что больной выжил после развития пневмомедиастинума на фоне ПНПЛ. По данным литературы, такое осложнение – предиктор очень высокой смертности: 3-летняя выживаемость составляет 15% [28]. Два других наших пациента с подобным осложнением умерли, несмотря на интенсивную и симптоматическую терапию. Конечно, качество жизни юноши существенно нарушено вследствие множества осложнений, однако он адаптирован в обществе, а стабилизация самочувствия позволяет заниматься любимыми делами, что немаловажно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Традиционно классическим проявлением ПНПЛ у пациентов после алло-ТГСК считается ОБ. Несмотря на то что результаты КТ-исследования на ранних стадиях ОБ могут быть нормальными, возможна визуализация участков гипервентиляции с областями пониженной плотности. Наиболее распространенный рентгенологический признак ОБ – симптом мозаичной перфузии, или «лоскутного одеяла», отражающий застойные явления в микроциркуляторном русле или увеличение объема протекающей через капилляры крови как следствие снижения перфузии в гиповентилируемых участках легочной ткани. Зоны повышенной прозрачности легочной ткани сочетаются с зонами по типу «матового стекла», и паренхима легкого визуально приобретает мозаичный вид [29, 30]. По данным литературы, признаки мозаичной перфузии имеют чувствительность и специфичность при ОБ, равные 74–91 и 67–94% соответственно [31]. *C.A. Lino и соавт.* в своем исследовании 35 детей с диагнозом ОБ описали симптом мозаичной перфузии как наиболее частый рентгенологический признак, присутствующий в 100% случаев; бронхоэктазы в том же исследовании были выявлены по данным КТ в 60% случаев [32].

По мере прогрессирования ОБ на томограммах появляются участки гипервентиляции паренхимы легкого, указывающие на вовлечение в процесс

мелких бронхиол, приводящие к растяжению стенки бронха, ее утолщению, развитию фиброзных изменений и как результат – развитию бронхоэктазов. Стоит насторожиться при выявлении у таких пациентов даже незначительной прослойки свободного воздуха вдоль бронхов, либо внезапно возникшего пневмоторакса, или пневмомедиастинума с подкожной эмфиземой, что также может быть проявлением РТПХ легких с более поздним появлением визуализационных признаков ОБ. Эти редкие осложнения ОБ объединены в зарубежной литературе общим термином – *Thoracic air-leak syndrome* (TALS) – синдромом торакальной «утечки воздуха». В соответствии с определением *T. Franquet и соавт.*, торакальной «утечке воздуха» соответствует наличие внеальвеолярного воздуха на томограммах, в том числе спонтанного пневмомедиастинума, пневмоперикарда, подкожной эмфиземы, интерстициальной эмфиземы и спонтанного пневмоторакса [33].

По данным литературы, у пациентов с ОБ синдромом торакальной «утечки воздуха» в большинстве случаев вызван разрывом альвеолярной оболочки, ведущей к легочной интерстициальной эмфиземе, а затем ретроградному распространению воздуха вдоль бронховаскулярных оболочек в средостение и подкожную клетчатку. За счет так называемого Маклин-эффекта развивается трехступенчатый патофизиологический процесс: травматический альвеолярный разрыв, распространение воздуха вдоль бронховаскулярных оболочек и распространение легочной интерстициальной эмфиземы в средостение [34].

Причиной разрыва альвеолярной оболочки, в свою очередь, может быть повышенное внутриальвеолярное давление или повреждение альвеолярной стенки. Повышенное альвеолярное давление, не связанное с травмой, у пациентов с ослабленным иммунитетом может возникнуть в результате обструкции дыхательных путей (например, закупорка слизи, бронхиальный стеноз), резкого кашля или сильной рвоты. Причинами повреждения альвеолярной стенки могут быть пневмониты, эмфизема, фиброз легких, упомянутые выше неинфекционные осложнения ТГСК или инфекции – цитомегаловирусная пневмония или инвазивный аспергиллез легких. Поэтому во время диагностического поиска в первую очередь следует исключать другие возможные причины возникновения пневмоторакса или пневмомедиастинума, отличные от проявлений ПНПЛ. Некоторые авторы установили, что интерстициальные заболевания легких, ОБ и КОП – наиболее частые диагнозы, связанные с Маклин-эффектом при спонтанном пневмомедиастинуме [35, 36].

Безусловно, необходимо дополнительное изучение синдрома торакальной «утечки воздуха» как позднего проявления ПНПЛ. На данный момент в мире

существует небольшое количество исследований в данной области, в наиболее крупных ретроспективных исследованиях показана частота возникновения данного синдрома у пациентов после ТГСК – от 0,8 до 5,7% [27, 28, 37]. По данным *M. Vogel и соавт.*, синдром торакальной «утечки воздуха» среди всех пациентов после ТГСК составил 2,3%, однако у пациентов с верифицированным ОБ он достигал 20% [25].

Важно отметить, что синдром торакальной «утечки воздуха» происходит в уже продвинутой фазе заболевания, поэтому «золотым стандартом» диагностики ПНПЛ остаются функциональные легочные тесты. Начинать тестирование ФВД предлагается со срока 100 дней после ТГСК либо при инициальной диагностике хронической РТПХ с любыми клиническими проявлениями. Далее мониторинг следует проводить регулярно, минимум на сроках 1 год после ТГСК и каждые 6 мес. на втором году после ТГСК. При диагностике BOS или выявлении значимого снижения легочных объемов контроль ФВД проводится каждые 3 мес.

КТ высокого разрешения на вдохе и выдохе позволяет выявить поражение легких в результате обструкции (ОБ) и дифференцировать его со здоровой легочной тканью или поражением по типу рестрикции, а также осуществлять мониторинг заболевания в будущем.

ВЫВОДЫ

Эффективное лечение легочных инфекций после ТГСК за последнее десятилетие привело к относительному увеличению частоты и неоспоримому признанию важности ПНПЛ после ТГСК. Быстрая диагностика и лечение таких осложнений имеет первостепенное значение, поскольку напрямую влияет на прогноз заболевания. Радиологи играют важную роль в диагностике легочных заболеваний в этой популяции и должны быть знакомы со спектром инфекционных и неинфекционных осложнений после ТГСК. При подозрении на проявления у пациента хронической РТПХ легких необходимо проводить исследования для исключения инфекционной природы поражений и верификации вида ПНПЛ. Зачастую проявления КТ-изображений неспецифичны, но клиническая картина в сочетании с данными спирометрии помогает сузить дифференциальный диагноз и во многих случаях не прибегать к помощи биопсии.

КТ-диагностика играет важную роль в определении степени поражения, принятии решения о лечении и оценке ответа на терапию. Развитие спонтанного пневмоторакса, пневмомедиастинума или подкожной эмфиземы у больных с хронической РТПХ после алло-ТГСК при отсутствии данных о возможном ятрогенном повреждении должно приводить к тщатель-

ному поиску ПНПЛ. Синдром торакальной «утечки воздуха» необязательно ведет к летальному исходу, но является прогностическим неблагоприятным фактором течения ПНПЛ.

Синдром торакальной утечки – достаточно редкий вариант проявления поздних неинфекционных посттрансплантационных поражений легких у детей, связанный с высокой летальностью, поэтому рентгенологам и клиницистам необходимо четко представлять себе рентгенологические признаки развивающегося ПНПЛ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Ternovaya E.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-0676>

Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Skvortsova Yu.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

- Shulman H.M., Sullivan K.M., Weiden P.L., McDonald G.B., Striker G.E., Sale G.E., et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69 (2): 204–17.
- Weiner R.S., Bortin M.M., Gale R.P., Gluckman E., Kay H.E., Kolb H.J., et al. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. Assessment of risk factors. *Ann Intern Med* 1986; 104 (2): 168–75.
- Clark J.G., Madtes D.K., Martin T.R., Hackman R.C., Farrand A.L., Crawford S.W. Idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation: cytokine activation and lipopolysaccharide amplification in the bronchoalveolar compartment. *Crit Care Med* 1999; 27 (9): 1800–6.
- Pena E., Souza C.A., Escuissato D.L., Gomes M.M., Allan D., Tay J., et al. Noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation: practical approach to imaging diagnosis. *Radiographics* 2014; 34 (3): 663–83.
- Krowka M.J., Rosenow E.C. 3rd, Hoagland H.C. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1985; 87: 237–46.
- Michelson P.H., Goyal R., Kurland G. Pulmonary complications of hematopoietic cell transplantation in children. *PaediatrRespir Rev* 2007; 8: 46–61.
- Duncan C.N., Buonanno M.R., Barry E.V., Myers K., Peritz D., Lehman L. Bronchiolitis obliterans following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41: 971–5.
- Cerveri I., Zoia M.C., Fulgoni P., Corsico A., Casali L., Tinelli C., et al. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. *Thorax* 1999; 54: 131–5.
- Uderzo C., Pillon M., Corti P., Tridello G., Tana F., Zintl F., et al. Impact of cumulative anthracycline dose, preparative regimen and chronic graft-versus-host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 667–75.
- Panoskaltis-Mortari A., Griese M., Madtes D.K., Belperio J.A., Haddad I.Y., Folz R.J., et al. An Official American Thoracic Society Research Statement: Noninfectious Lung Injury after Hematopoietic Stem cell Transplantation: Idiopathic Pneumonia Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1262–79.
- Soubani A.O., Uberti J.P. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J Review* 2007; 29: 1007–19.
- Leiper A.D. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I. *Br J Haematol* 2002; 118: 3–22.
- Anfessa B., Litzow M.R., Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 425–34.
- Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945–56.
- Yoshihara S., Yanik G., Cooke K.R., Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 749–59.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
- Barthels C., Verschakelen J.A., Coolen J.A.I., De Wever W.F. CT Findings of Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Res Pulmonol* 2015; 3 (1): 1029.
- Скворцова Ю.В., Руднева А.Е., Делягин В.М., Лерхендорф Ю.А., Терещенко Г.В., Балашов Д.Н., Масчан М.А.,

- Масчан А.А. Поздние неинфекционные поражения легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2015; 1 (10): 29–36.
19. Shin H.J., Park C.Y., Park Y.H., Kim Y.J., Min C.K., Lee S., et al. Spontaneous pneumothorax developed in patients with bronchiolitis obliterans after unrelated hematopoietic stem cell transplantation: case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2004; 79 (3): 298–302.
 20. Лерхендорф Ю.А., Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Деягин В.М., Демушкина А.А. Неинфекционная патология легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Детская больница* 2013; 3: 52–8.
 21. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Projecton Criteriafor Clinical Trialsin Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401.
 22. Williams K.M. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2017 Jan 26; 129 (4): 448–55.
 23. Ueda K., Watadani E., Maeda E., Ota S., Kataoka K., Seo S., et al. Outcome and treatment of LONIPCs. *Bone Marrow Transplant* 2010 Mar; 08 (45): 1719–27.
 24. Toubai T., Tanaka J., Kobayashi N., Honda T., Miura Y., Ogawa T., et al. Mediastinal emphysema and bilateral pneumothoraces with chronic GVHD in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004 Jun; 33 (11): 1159–63.
 25. Vogel M., Brodoefel H., Bethge W., Faul C., Hartmann J., Schimmel H., et al. Spontaneous thoracic air-leakage syndrome in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: causes, CT-follow up and patient outcome. *Eur J Radiol* 2006 Dec; 60 (3): 392–7.
 26. Franquet T., Rodríguez S., Hernández J.M., Martino R., Giménez A., Hidalgo A., Domingo P. Air-leak syndromes in hematopoietic stem cell transplant recipients with chronic GVHD: high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging* 2007 Nov; 22 (4): 335–40.
 27. Moon M.H., Sa Y.J., Cho K.D., Jo K.H., Lee S.H., Sim S.B. 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. *J Korean Med Sci* 2010; 25 (5): 658–62.
 28. Sakai R., Kanamori H., Nakaseko C., Yoshida F., Fujimaki K., Sakura T., et al. Air-leak syndrome following allo-SCT in adult patients: report from the Kanto Study Group for Cell Therapy in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2011 Mar; 46 (3): 379–84.
 29. Котляров П.М. Общая семиотика диффузных заболеваний легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения. *Радиология-Практика* 2003; 3: 38–44.
 30. Soubani A.O., Pandya C.M. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2010; 3 (3): 143–57.
 31. Bankier A.A., Van Muylem A., Knoop C., Estenne M., Gevenois P.A. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplant recipients: diagnosis with expiratory CT. *Radiology* 2001; 218 (2): 533–9.
 32. Lino C.A., B.A.R., Soares M.A., de Freitas A.E., Gomes L.C., M Filho J.H., Gomes V.C. Bronchiolitis obliterans: clinical and radiological profile of children followed-up in a reference outpatient clinic. *Rev Paul Peadiatr* 2013; 31 (1): 10–6.
 33. Franquet T., Gimenez A., Torrubia S., Sabate J.M., Rodriguez-Arias J.M. Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in IPF. *Eur Radiol* 2000; 10 (1): 108–13.
 34. Wintermark P.S., Schnyder P. The macklin effect- a frequent etiology for pneumomediastinum in severe blunt trauma. *Chest* 2001; 120: 543–7.
 35. Sakai M., Murayama S., Gibo M., Akamine T., Nagata O. Frequent cause of the Macklin effect in spontaneous pneumomediastinum: demonstration by multidetector-row computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30 (1): 92–4.
 36. Murayama S., Gibo S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography. *World journal of radiology* 2014; 6 (11): 850–4.
 37. Franquet T., Muller N.L., Lee K.S., Gimenez A., Flint J.D. High-resolution CT and pathologic findings of noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184 (2): 629–37.