

Ускладнення процедури трансплантації стовбурових клітин

Габрієлян А.В.¹, Салютін Р.В.¹, Якушев А.В.¹, Доманський Т.М.¹, Шаблій В.М.², Миронюк О.І.¹, Оніщенко В.Ф.¹

¹ ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН» (Київ)

² Інститут молекулярної біології та генетики НАН України (Київ)

В огляді проаналізовано ускладнення та побічні явища, пов'язані з методиками трансплантації стовбурових клітин. Фатальні ускладнення процедури трансплантації стовбурових клітин зустрічаються досить рідко. Проте ризик їх виникнення існує, і його необхідно враховувати у зв'язку з суттєвим впливом на результати лікування даної категорії хворих. Огляд містить 46 посилань.

Ключові слова: трансплантація, стовбурові клітини, лікування, ускладнення.

Розвиток фундаментальних досліджень зумовив формування нового напрямку сучасної медицини – клітинної терапії [1]. В першу чергу, це було реалізовано у вирішенні завдань трансплантації гемопоетичних та стовбурових клітин (СК) онкохворим пацієнтам після променевої або хімотерапії [2, 3]. За останні роки пошук нових методів лікування зниження скоротливості міокарда привів до застосування трансплантації СК (ТСК). Зокрема, складовою частиною нового напрямку є методика ТСК. При виборі методик доставки СК (ін'єкційний або трансфузійний шлях введення, необхідність одноразового або багаторазового введення) необхідно враховувати вірогідність виникнення ускладнень та побічних явищ, пов'язаних не тільки із впливом власне СК та їх оточення, але й безпосередньо з методикою доставки СК (пункція, катетеризація тощо) [4, 5]. Хоча ускладнення інтервенції при ТСК рідко призводять до летальних наслідків, частота їх виникнення досить значна [6]. Виникнення ускладнень тісно пов'язане з вибором доступу.

В літературі відсутній багатопрофільний аналіз вірогідності ускладнень та побічних явищ при ТСК, тому метою даної роботи було узагальнення даних про ускладнення, спричинені хірургічними інтервенціями під час процедури ТСК.

Катетеризація судин часто призводить до їх травматизації. Найтипівішим ускладненням пункції центральної вени є пункція відповідної артерії [7, 8]. Перфорації або канюляції підключичних та сонних артерій трапляється в 0,1–1% випадків [9, 10]. Приблизно у 30% таких пацієнтів виникає клінічно значуща кровотеча та неврологічна симптоматика. Летальність серед них становить 20–4% [9, 10]. Більша частина перфорацій артерій виникає через недбалі маніпуляції з інтродьюсером, а в деяких випадках занадто глибоке введення інтродьюсера може призвести до перфорації стінки шлуночка [11]. Іншим можливим механізмом травматизації артерій є скручування катетера в просвіті судини [12, 13]. В літературі описуються випадки перфорації аорти, що інколи сполучаються з перфорацією порожнистих вен або тампонадою серця [14, 15]. Травми легеневої артерії, як правило, виникають при спробах встановити катетер у легеневу артерію. В 0,1–0,2% випадків наслідком перфорації легеневої артерії є кровотеча або інфаркт міокарда з летальністю до 42% [16].

Псевдоаневризми, артеріовенозні фістули та травми хребтових артерій – порівняно рідкі ускладнення, які виникають унаслідок випадкової перфорації або канюляції названих артерій [17]. Артеріовенозні фістули можуть утворитися одразу або через кілька років після спроб катетеризації. Частота їх виникнення становить 0,2% при катетеризації внутрішньої яремної вени (ВЯВ) та 0,6% – при катетеризації підключичної вени (ПКВ) [18].

Дислокація центрального венозного катетера призводить до місцевого запалення, перфорації та венозного тромбозу [19, 20] і частіше виникає при катетеризації ПКВ [7]. Вроджені особливості венозної системи можуть спричинити певні складнощі катетеризації. Найбільш частою венозною аномалією є наявність лівої верхньої порожнистої вени, що спостерігається в 0,3% випадків [21].

Типовим ускладненням катетеризації підключичних вен є пневмоторакс. Частота виникнення пневмотораксу становить від 0 до 6,6%, частіше він проявляється протягом 6 годин після пункції [4, 22, 23].

Порушення ритму виникають при катетеризації центральної вени та легеневої артерії у 72% пацієнтів, 65–68% з них становлять шлуночкові аритмії [24]. Виникнення аритмій під час катетеризації центральної вени достовірно залежить від глибини введення катетера. Так, при просуванні центрального венозного катетера у ВЯВ на глибину 25–32 см від місця проколу вени в 75% випадків реєструють ектопічні ритми, джерелом яких найчастіше є передсердя [25]. Шлуночкові ектопічні комплекси виникають у 25% пацієнтів, і часто вони передують розвитку загрозливих для життя аритмій [26]. У 0,9% пацієнтів для купірування аритмії необхідне не тільки видалення катетера, а й застосування фармакологічних засобів [27].

Найчастішими неврологічними ускладненнями катетеризації центральної вени є травматизація плечового нервового сплетення та синдром Горнера, які, зазвичай, мають транзиторний характер [5]. За даними літератури, синдром Горнера виникає у 0,2–2% пацієнтів при катетеризації центральної вени [28]. Це ураження інколи виникає разом з іншими неврологічними проявами, наприклад, паралічем голосових зв'язок [29]. Частота пункції плечового сплетення становить 1,7% [30].

Частоту травматизації лімфатичних судин важко оцінити, оскільки хілоторакс та лімфошкірні фістули реєструються в поодиноких випадках [31].

Втрата фрагменту катетеризаційного обладнання під час катетеризації – винятково рідкісне явище [32, 33]. Перелом встановленого катетера з подальшою емболізацією фрагментом катетера трапляється в 0,5–3% пацієнтів [34].

Ускладнення, пов'язані із знаходженням катетера *in vivo*, безпосередньо не мають прямого відношення до ТСК, але мають бути враховані, якщо для ТСК використовується катетер, що перебуває в судині пацієнта тривалий час. Розвиток інфекцій залежить від часу знаходження катетера в просвіті судини, при цьому летальність становить 18% (0–35%) [35, 36]. При перебуванні катетера від 4 до 14 діб існує ризик розвитку тромбозу, частота виникнення якого становить 1,9% для ПКВ та 22–29% – для стегнової вени [8, 37].

Ризик стенозування судини прямо пропорційно залежить від діаметру встановленого катетера і становить 40–50%. Крім того, приєднання інфекції збільшує ризик розвитку стенозу [38, 39]. Стиснення катетера між ключицею і першим ребром спричинює *pinch-off* синдром, який клінічно проявляється функціональною оклюзією при постуральних змінах і виявляється у 1% пацієнтів [40].

Повітряна емболія супроводжує введення і екстракцію центрального катетера в 0,13–0,5%. Повітряна емболія часто асоційована з неврологічним дефіцитом різного ступеня [41, 42].

Інші ускладнення екстракції катетера – поломка катетера, відділення від втулки та вузлуотворення [43, 44]. Поломка катетера, як правило, відбувається при надмірній силі тракції, але вона можлива і через неякісний матеріал, з якого виготовлено катетер [45]. Певну загрозу становлять випадкові екстракції катетера через ризик розвитку кровотечі та повітряної емболії. При тривалому знаходженні катетера в просвіті судини можлива адгезія матеріалу катетера до стінки судини, що призводить до гістологічних змін стінки судини та можливості механічної травми при його екстракції [24].

Особливістю пацієнтів з онкологічними захворюваннями є наявність гострого тромбофлебиту внаслідок променевої та/або хіміотерапії. У цих пацієнтів катетеризація центральної вени супроводжується її тромбозом в 41% випадків і розвитком постфлеботичного синдрому в 15–30% [34]. При тривалому перебуванні катетера існує ризик виникнення ерозії (пролежня) стінки та перфорації судини. Перфорації без тампонади ускладнюють катетеризацію в 0,4–1% випадків [46]. Ерозія судини з тампонадою серця має місце в 0,2% пацієнтів, а смертність при цьому становить близько 90% [15]. Одним із наслідків ерозивної перфорації судини є гемоторакс.

Висновки. Будь-яке інтервенційне втручання при ТСК пов'язане з ризиком розвитку ускладнень безпосередньо цієї процедури. Чим вища складність обраної процедури, тим вища вірогідність виникнення небажаних побічних явищ та ускладнень. Методики ТСК, пов'язані з катетеризацією коронарних судин (при інтракоронарному шляху введення) або порожнин серця (при ін'єкційному шляху введення), несуть у собі підвищений ризик розвитку ускладнень та побічних явищ. Окремою групою ризику є пацієнти з онкозахворюваннями, які отримували променево або хіміотерапію. Зменшити ризик ТСК можна шляхом оптимального підбору методики ТСК з урахуванням індивідуальних анатомічних і анамнестичних особливостей та адекватно підбраного обладнання для кожного пацієнта.

Література

1. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Jakoniuk I., Picke I.J., Mackay R., Nadal-Ginard B., Bodine D. M., Leri A., Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium // *Nature*. – 2001. – Vol. 410. – P. 701–705.
2. Lee C., Gingrich R. D., Hohl R. J., Ajram K. A. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant*. – 1995. – Vol. 16. – P. 175–182.
3. Ravoet C., Feremans W., Husson B. et al. Clinical evidence for an engraftment syndrome associated with early and steep neutrophil recovery after autologous blood stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant*. – 1996. – Vol. 18. – P. 943–947.
4. Takeyama H., Taniguchi M., Sawai H., et al. Limiting vein puncture to three needle passes in subclavian vein catheterization by the infraclavicular approach // *Surg Today*. – 2006. – Vol. 36. – P. 779–782.
5. Karakaya D., Baris S., Guldogus F., et al. Brachial plexus injury during subclavian vein catheterization for hemodialysis // *J Clin Anesth*. – 2000. – Vol. 12. – P. 220–223.
6. Ammann P., Brunner-La Rocca H., Angehrn W. Procedural Complications Following Diagnostic Coronary Angiography Are Related to the Operator's Experience and the Catheter Size // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2003. – Vol. 59. – P. 13–18.
7. Ruesch S., Walder B., Tramer M. R. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access — a systematic review // *Crit Care Med*. – 2002. – Vol. 30. – P. 454–460.

8. Merrer J., De Jonghe B., Lefrant J.Y., et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients. A randomized controlled trial // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286. – P. 700–707.
9. Wicky S., Meuwly J. Y., Doenz .F, et al. Life-threatening vascular complications after central venous catheter placement // *Eur Radiol*. – 2002. – Vol. 12. – P. 901–907.
10. Shah P. M., Babu S. C., Goyal A., et al. Arterial misplacement of large caliber cannulas during jugular vein catheterization: case for surgical management // *J Am Coll Surg*. – 2004. – Vol. 198. – P. 939–944.
11. Porter J. M., Page R., Wood A. E., et al. Ventricular perforation associated with central venous introducer-dilator systems // *Can J Anaesth*. – 1997. – Vol. 44. – P. 317–320.
12. Angelotti T., Amador E. R. Right subclavian artery injury [letter] // *Anesth Analg*. – 2003. – Vol. 96. – P. 1237.
13. Schummer W., Schummer C., Frober R. Internal jugular vein and anatomic relationship at the root of the neck [letter] // *Anesth Analg*. – 2003. – Vol. 96. – P. 1540.
14. Losert H., Prokesch R., Grabenwoger M., et al. Inadvertent transpericardial insertion of a central venous line with cardiac tamponade failure of preventive practices // *Intensive Care Med*. – 2000. – Vol. 26. – P. 1147–1150.
15. Collier P. E., Goodman G. B. Cardiac tamponade caused by central venous catheter perforation of the heart: a preventable complication // *J Am Coll Surg*. – 1995. – Vol. 181. – P. 459–463.
16. Sirivella S., Gielchinsky I., Parsonnet V. Management of catheter-induced pulmonary artery perforation: a rare complication in cardiovascular operations // *Ann Thor Surg*. – 2001. – Vol. 72. – P. 2056–2059.
17. Yu N. R., Eberhardt R. T., Menzoian J. O., et al. Vertebral artery dissection following intravascular catheter placement: a case report and review of the literature // *Vasc Med*. – 2004. – Vol. 9. – P. 199–203.
18. Chloroyiannis Y., Reul G. R. Iatrogenic left subclavian artery to left brachiocephalic vein fistula // *Tex Heart Inst J*. – 2004. – Vol. 31. – P. 172–174.
19. Stonelake P. A., Bodenham A. R. The carina as a radiological landmark for central venous catheter tip position // *Br J Anesth*. – 2006. – Vol. 96. – P. 335–340.
20. Andrews R. T., Bova D. A., Venbrux A. C. How much guidewire is too much? Direct measurement of the distance from subclavian and internal jugular vein access sites to the superior vena cava-atrial junction during central venous catheter placement // *Crit Care Med*. 2000. – Vol. 28. – P. 138–142.
21. Pahwa R., Kumar A. Persistent left superior vena cava: an intensivist experience and review of the literature // *South Med J*. – 2003. – Vol. 96. – P. 528–529.
22. Steele R., Irving C. B. Central line mechanical complication rate in emergency medicine patients // *Acad Emerg Med*. – 2001. – Vol. 8. – P. 204–207.
23. Tyburski J. G., Joseph A. L., Thomas G. A., et al. Delayed pneumothorax after central venous access: a potential hazard // *Am Surg*. – 1993. – Vol. 59. – P. 587–589.
24. Thein H., Ratanjee S. K. Tethered hemodialysis catheter with retained portions in central vein and right atrium on attempted removal // *Am J Kidney Dis*. – 2005. – Vol. 46 (3). – e 35–e 39.
25. Lee T. Y., Sung C. S., Chu Y. C., et al. Incidence and risk factors of guidewire-induced arrhythmia during internal jugular venous catheterization: comparison of marked and plain J-wires // *J Clin Anesth*. – 1996. – Vol. 8. – P. 348–351.

26. Stuart R. K., Shikora S. A., Akerman P., et al. Incidence of arrhythmia with central venous catheter insertion and exchange // *J Parenter Enteral Nutr.* – 1990. – Vol. 14. – P. 152–155.
27. Brothers T. E., Von Moll L. K., Niederhuber J. E., et al. Experience with subcutaneous infusion ports in three hundred patients // *Surg Gynecol Obstet.* – 1988. – Vol. 166. – P. 295–301.
28. Goldfarb G., Lebrec D. Percutaneous cannulation of the internal jugular vein in patients with coagulopathies. An experience based on 1,000 attempts // *Anesthesiology.* – 1982. – Vol. 56. – P. 321–323.
29. Takaspan H., Oymak O., Dogukan A, et al. Horner's syndrome secondary to internal jugular catheterization // *Clin Nephrol.* – 2001. – Vol. 56. – P. 78–80.
30. Denys B. G., Uretsky B. F., Reddy S. Ultrasound-assisted cannulation of the internal jugular vein. A prospective comparison to the external Landmark-Guided Technique // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 1557–1562.
31. Beljaars G. H., Van Schil .P, De Weerd A., et al. Chylothorax, an unusual mechanical complication after central venous cannulation in children // *Eur J Pediatr.* – 2006. – Vol. 165. – P. 646–647.
32. Bessoud B., de Baere T., Kuoch V., et al. Experience at a single institution with endovascular treatment of mechanical complications caused by implanted central venous access devices in pediatric and adult patients// *AJR Am J Roentgenol.* – 2003. – Vol. 180. – P. 527–532.
33. Tewari P., Agarwal A. Spring guidewire sticks in the indwelling catheter during internal jugular vein catheterization // *Anaesthesia.* – 2000. – Vol. 55. – P. 832.
34. Kutter D. J. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients // *Oncologist.* – 2004. – Vol. 9. – P. 207–216.
35. Costerton J. W., Montanaro L., Arciola C. R. Biofilm in implant infections: its production and regulation // *Int J Artif Organs.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1062–1068.
36. O'Grady N. P., Alexander M., Dellinger E. P., et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* – 2002. – Vol. 51 (RR-10). – P. 1–29.
37. Mickley V. Central vein obstruction in vascular access // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2006. – Vol. 32. – P. 439–444.
38. Sticherling C., Chough S. P., Baker R. L., et al. Prevalence of central venous occlusion in patients with chronic defibrillator leads // *Am Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – P. 813–816.
39. Mickley V. Central venous catheters: many questions, few answers // *Nephrol Dial Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1368–1373.
40. Andris D. A., Krzywda E. A., Schulte W., et al. Pinch-off syndrome: a rare etiology for central venous catheter occlusion // *J Parenter Enteral Nutr.* – 1994. – Vol. 18. – P. 531–533.
41. Heckmann J. G., Lang C. J. G., Kindler K., et al. Neurologic manifestations of cerebral air embolism as a complication of central venous catheterization // *Crit Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 1621–1625.
42. Caridi J. G., West J. H., Stavropoulos S. W., et al. Internal jugular and upper extremity central venous access in interventional radiology: is a postprocedure chest radiograph necessary? // *AJR Am J Roentgenol.* – 2000. – Vol. 174. – P. 363–366.
43. Georghiou G. P., Vidne B. A., Raanani E. Knotting of a pulmonary artery catheter in the superior vena cava: surgical removal and a word of caution // *Heart.* – 2004. – Vol. 90. – e 28.
44. Agarwal N. N., Giesswein P., Leverett L., et al. An unusual case of pulmonary artery catheter knotting during.

45. Fratino G., Mazzola C., Buffa P., et al. Mechanical complications related to indwelling central venous catheter in pediatric hematology/oncology patients // *Pediatr Hematol Oncol.* – 2001. – Vol. 18. – P. 317–324.
46. Ellis L. M., Vogel S. B., Copeland E. M. III. Central venous catheter vascular erosions. Diagnosis and clinical course // *Ann Surg.* – 1989. – Vol. 209. – P. 475–478.

Осложнения процедуры трансплантации стволовых клеток

**Габриэлян А.В., Салютин Р.В., Якушев А.В., Доманский Т.М., Шаблий В.М., Миронюк О.И.,
Онищенко В.Ф.**

В обзоре проанализированы осложнения и побочные явления, связанные с методиками трансплантации стволовых клеток. Фатальные осложнения процедуры трансплантации стволовых клеток встречаются довольно редко. Однако риск их возникновения существует, и его необходимо учитывать в связи с существенным влиянием на результаты лечения данной категории больных. Обзор содержит 46 ссылок.

Ключевые слова: *трансплантация, стволовые клетки, лечение, осложнения.*

Complications of the Procedure of Stem Cells Transplantation

Gabrielian A., Salutin R., Yakushev A., Domanskiy T., Shabliy V., Mironuk O., Onischenko V.

In this review we have analyzed the complications and side effects associated with stem cell transplantation techniques. Fatal complications of stem cell transplantation procedures are rare. However, there is some risk of emergence of complications and side effects. This risk should be considered due to the significant impact on treatment outcomes of patients. Review contains 46 links.

Key words: *transplantation, stem cells, complications, treatment.*