



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.3.017>
УДК 616.419-089.843-053.2-06:616-008.6



Какунин А.М., Дмитриев В.В.✉

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Полиорганная дисфункция как осложнение аллогенной трансплантации костного мозга у детей: случай из практики

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: участие в лечении, сбор и обобщение клинических данных – Какунин А.М.; анализ литературы, обобщение клинических данных – Дмитриев В.В.

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 20.07.2024

Принята: 10.09.2024

Контакты: dmitrievhaematol@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить последовательность действий и эффективность интенсивной терапии у ребенка с гемобластозом после аллогенной трансплантации костного мозга.

Материалы и методы. Приведено описание клинического случая лечения ребенка 1 года жизни по поводу ОМЛ М5 с t (11; 19) (q23; p13.1); MLL-ELL, ЦНС-статус 3.

Результаты исследования. Начато лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2020. С учетом MLL-транслокации пациент в возрасте до 1 года с ОМЛ М5 отнесен к высокой группе риска по возникновению рецидива лейкемии. После поиска HLA-идентичного (10.10) неродственного донора проведена трансплантация костного мозга. Донор: волонтер, мужчина в возрасте 40 лет. Посттрансплантационный период осложнили РТПХ (Д+14) и ВОБ (Д+21), на фоне которых могут запускаться механизмы, приводящие к ТА-ТМА. Для профилактики РТПХ получал препараты, которые могут быть триггерными факторами развития трансплантат-ассоциированной ТМА (цикло-спорин). Клиническая манифестация микроангиопатии (Д+43) у данного пациента на начальном этапе наиболее ярко проявилась в виде почечного повреждения (протеинурия, повышение rUPCR) и артериальной гипертензии. На момент лабораторного определения уровень МАК был значительно повышен (по концентрации sC5b-9 9837 мкЕд/мл – более чем в 4 раза от нормы). Дальнейшее течение заболевания было осложнено развитием вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза ВЭБ-ассоциированного. Несмотря на проводимую терапию, полиорганная недостаточность прогрессировала, пациент зависел от вазопрессорной поддержки, почечной заместительной терапии, продолжали искусственную вентиляцию легких. Через 146 дней после ТГСК пациент умер.

Заключение. Необходим набор лабораторных исследований, которые позволят выявить признаки эндотелиальной дисфункции до появления специфических клинических симптомов РТПХ, ВОБ или ТА-ТМА.

Ключевые слова: гемобластозы, дети, костный мозг, гемопоэтические стволовые клетки, трансплантация

Kakunin A., Dmitriev V.

Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology
and Immunology, Minsk, Belarus

Multiple Organ Dysfunction as a Complication of Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Children: Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: participation in treatment, collection and generalization of clinical data – Kakunin A.; literature analysis, generalization of clinical data – Dmitriev V.

Funding: the study had no sponsorship.

Submitted: 20.07.2024

Accepted: 10.09.2024

Contacts: dmitrievhaematol@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the sequence of actions and the effectiveness of intensive therapy for a child with hemoblastosis after allogeneic bone transplantation

Materials and methods. A description of a clinical case of treatment of a 1-year-old child with AML M5 with t (11; 19) (q23; p13.1) is given; MLL-ELL, CNS status 3.

Results. Treatment has been started according to the AML-MM-2020 protocol. Considering the MLL translocation, a patient under 1 year of age with M5 AML is classified as a high risk group for relapse of leukemia. After searching for an HLA-identical (10.10) unrelated donor, bone marrow transplantation was performed. Donor: volunteer, male, 40 years old. The post-transplant period was complicated by GVHD (D+14) and VOD (D+21), against which the mechanisms leading to TA-TMA may be triggered. To prevent GVHD, he received medications that may be trigger factors for the development of transplant-associated TMA (cyclosporine). The clinical manifestation of microangiopathy (D+43) in this patient at the initial stage was most clearly manifested in the form of renal damage (proteinuria, increased rUPCR) and arterial hypertension. At the time of laboratory determination, the MAC level was significantly elevated (based on the concentration of sC5b-9 9837 $\mu\text{U/ml}$, more than 4 times the norm). The further course of the disease was complicated by the development of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-associated. Despite the therapy, multiple organ failure progressed, the patient was dependent on vasopressor support, renal replacement therapy, and artificial ventilation was continued. The patient died 146 days after HSCT.

Conclusion. A set of laboratory tests is needed that will identify signs of endothelial dysfunction before the appearance of specific clinical symptoms of GVHD, VOD or TA-TMA.

Keywords: hemoblastoses, children, bone marrow, hemapoietic stem cells, transplantation



■ ВВЕДЕНИЕ

После трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) эндотелиальная дисфункция (ЭД) участвует в патогенезе различных осложнений, таких как синдром синусоидальной обструкции/веноокклюзионная болезнь (СОС/ВОД), реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА), синдром идиопатической пневмонии (ИПС), синдром утечки капилляров (CLS) и синдром приживления (ЕС) [1]. Эти осложнения связаны как с токсичностью режимов кондиционирования, включающих высокие дозы химиопрепаратов и/или лучевую терапию, так и с возникновением инфекционных проблем на фоне иммуно/миелоабляции, а также с тяжелыми иммунопатологическими процессами [2]. Факторы риска и механизмы патогенеза нередко едины для разных посттрансплантационных осложнений, а у части пациентов они развиваются сочетанно или последовательно, что значительно ухудшает прогноз и затрудняет процесс лечения. Острая и хроническая реакции РТПХ, ВОБ печени, ТА-ТМА, нередко сочетающиеся с недостаточностью трансплантата (НТ), остаются основными причинами посттрансплантационной летальности [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить последовательность действий и эффективность интенсивной терапии у ребенка с гемобластозом после аллогенной трансплантации костного мозга.

■ ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

Пациент Х., мальчик, родился доношенным младенцем. До 7-месячного возраста рос и развивался, ничем не отличаясь от здоровых сверстников. Заболевание началось с подъема температуры до 38,5 °С. Получал антибактериальную терапию, на фоне которой температура нормализовалась. Через 2 недели от начала заболевания в общем анализе крови (ОАК) выявлены изменения, для расшифровки и уточнения которых направлен в областной детский клинический центр, где в ОАК подтверждено присутствие бластных клеток в количестве 34%.

Ребенок с подозрением на острый лейкоз переведен в Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии. В течение суток проведен первичный диагностический комплекс, по результатам которого выставлен диагноз: ОМЛ М5 с t (11; 19) (q23; p13.1); MLL-ELL, ЦНС-статус 3. Начато лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2020, выход в ремиссию. С учетом MLL-транслокации пациент в возрасте до 1 года с ОМЛ М5 отнесен к группе высокого риска по возникновению рецидива лейкемии. После поиска донора проведена аллогенная неродственная HLA-идентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Донор: волонтер, мужчина в возрасте 40 лет, HLA 10/10 (DP н/о), источник ГСК: стволовые клетки костного мозга. Характеристика трансплантата: 240 мл, содержание ЯСК $6,1 \times 10^8$ /кг, CD34+ $5,246 \times 10^6$ /кг, CD3+ $24,4 \times 10^6$ /кг, CD19+ $12,81 \times 10^6$ /кг, CD16+56+ $2,44 \times 10^6$ /кг. Кондиционирование в течение 8 дней: Fludasrabin 150 мг/м² + Thiotepa 10 мг/кг + АТГ (Grafalon) 45 мг/кг. Профилактика РТПХ циклоспорином до дня (Д+40), далее мофетила микофенолатом и медролом.

Выход из цитопении (гранулоциты более $0,5 \times 10^9$ /л (день+18), тромбоциты более 20×10^9 /л (день+22), тромбоциты более 50×10^9 /л (день+27). После трансплантации

перенес фебрильную нейтропению, инфекцию кровотока (*Staphylococcus capitis*). На день (Д+14) диагностирован синдром приживления, заподозрена оРТПХ II–III (кожа, ЖКТ), по поводу чего получал циклоспорин. Веноокклюзионная болезнь печени диагностирована на день (Д+21) – начата терапия дефибротидом (курс 17 дней). Через 43 дня после ТГСК на фоне повышенной потребности в трансфузиях эритроцитов, тромбоцитов зафиксировано повышение АД до 159/90 мм рт. ст., повышение активности ЛДГ, появление белка в моче. Расчетный показатель стрессовой активации эндотелия (EASEX – Endothelial Activation and Stress Index): ЛДГ (МЕ) × креатинин (мг/100 мл) / тромбоциты крови (10^9 /л) – составил 2,43. Заподозрена трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (наличие 5 диагностических критериев для TA-TMA из 7). Гипертензия частично купирована после назначения 4 антигипертензивных препаратов. Отменен циклоспорин, как фактор, провоцирующий TA-TMA. В дальнейшем ухудшение состояния пациента за счет усиления кишечного синдрома (частый жидкий стул до 2400 мл/сут), абдоминального болевого синдрома. Проведена колоноскопия: картина соответствует кишечной форме острой РТПХ 2 ст.

Ухудшение состояния (Д+191) в связи с дебютом септического шока (высев *Acinetobacter baumannii* из зева). В связи с анурией после выхода из шока с (Д+192) по (Д+196) проводили почечную заместительную терапию (ПЗТ). После восстановления спонтанного диуреза возврат артериальной гипертензии, протеинурии, повышенной потребности в трансфузиях эритроцитов и тромбоцитов.

Повышенная активность ЛДГ; увеличенная потребность в трансфузии тромбоцитов; эритроцитов; рефрактерная артериальная гипертензия (потребность до 4 АГ препаратов); наличие шизоцитов в периферической крови 1,1%; протеинурия >0,3 г/л в повторных анализах мочи, отношение белка к креатинину мочи 23,9 мг/мг (rUPCR, норма ≥ 1 мг/мг), на момент определения присутствия мембраноатакующего комплекса (МАК) концентрация sC5b-9 9837 мкЕд/мл при норме <2000 мкЕд/мл (методом иммуноферментного анализа (Hycult Biotech, Human Terminal Complement Complex Elisa Kit, НК328-01)) подтверждали (Д+193) трансплантат-ассоциированную тромботическую микроангиопатию.

Начата комплемент-блокирующая терапия экулизумабом (препарат Элизария): 300 мг внутривенно (нагрузочная доза) 2 раза в неделю (Д+208) и (Д+212), после чего отмечено (Д+215) снижение МАК до 6908 мкЕд/мл. Далее продолжили введение Элизария 1 раз в неделю (Д+216), (Д+223) и (Д+239). На фоне комплемент-блокирующей терапии снижение содержания мочевины и креатинина не наступило (см. таблицу), сохранялась клиника артериальной гипертензии, потребность в ежедневных заместительных трансфузиях, пациент продолжал оставаться на ИВЛ.

Клиническое течение заболевания (Д+227) осложнилось развитием цитопении, гепатоспленомегалии. Пунктат костного мозга беден клеточными элементами, обнаружено много фагоцитирующих макрофагов. На основании клинико-лабораторных данных (6 из 8 при требуемых 5 из 8 критериев): лихорадка, спленомегалия, трехростковая цитопения, гипертриглицеридемия, гемофагоцитоз в костном мозге, гиперферритинемия – выставлен диагноз (Д+230) «вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, вероятно, ВЭБ-ассоциированный». Назначена терапия иммуноглобулином, циклофосфаном, противовирусная терапия (ганцикловир). Терапию по протоколу HLH 2004 (дексаметазон+вепезид, без циклоспорина) начали на день (Д+237). Циклоспорин, как препарат, индуцирующий TA-TMA, не назначали. С учетом

Показатели, отражающие состояние пациента
Indicators reflecting the patient's condition

Анализируемый признак	Этапы исследования (Д – день после ТГСК)					
	Д+183	Д+193	Д+215	Д+223	Д+239	Д+250
Анемия, да/нет	да	да	да	да	да	да
Тромбоцитопения, да/нет	да	да	да	да	да	да
Лактат дегидрогеназа, МЕ/л (норма 192–321 МЕ/л)	378	1279	639	457	503	682
Шизоциты, %	–	1,1	1,4	0,9	1,0	0
Креатинин крови, мкмоль/л	37	105	73	37	71	74
Артериальная гипертензия, да/нет	да	да	да	да	да	да
Компонент комплемента sC5B-9, мкЕд/мл (норма <2000 мкЕд/мл)	–	9837	6908	4777	8715	4970
Протеинурия, г/л	1,05	1,29	0,82	0,44	0,18	0,38
Соотношение белка к креатинину в моче, rUPCR (норма <1 мг/мг)	18,5	23,9	13,8	26,3	2,4	15,9
ЛДГ (МЕ) × креатинин (мг/100 мл) / ТР	2,43	36,8	11,4	3,54	5,29	11,6
Введено препарата Элизария, мг	0	0	600	300	300	300
Осложнение	РТПХ	ТА-ТМА		ГЛГ		

Примечания: РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; ТА-ТМА – трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия; ГЛГ – вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; ТР – содержание тромбоцитов в крови, ×10⁹/л.

прогрессии ВОБ повторный курс дефибратида с (Д+235) по (Д+255), отмена по причине геморрагического синдрома на фоне проведения ПЗТ.

Состояние усугубил повторный эпизод септического шока (Д+251). На фоне длительной нейтропении и неэффективной стимуляции гемопоэза Г-КСФ проведена заготовка и трансфузии гранулоцитарной массы (Д+256), (Д+260), (Д+264). Несмотря на проводимую терапию, полиорганная недостаточность прогрессировала, пациент зависим от вазопрессорной поддержки (норадреналин), от почечной заместительной терапии, продолжается искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Решением консилиума (Д+287) ввиду выраженности полиорганного поражения, наличия мультирезистентной микрофлоры, рефрактерности к патогенетической терапии пациент переведен в I паллиативную группу с минимизацией проводимой терапии. Через 295 дней после ТГСК пациент умер.

По результатам вскрытия патологоанатомический диагноз: основное заболевание: острый миелоидный лейкоз М5 с t (11; 19) (q23; p13.1); MLL-ELL. Лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2020. Состояние после аллогенной неродственной HLA-идентичной ТГСК.

Осложнение основного заболевания: РТПХ с поражением кожи, ЖКТ, печени (выраженный холестаз, веноокклюзионная болезнь с внутридольковым фиброзом, обширные центрлобулярные некрозы), трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (обилие фибриновых тромбов в капиллярах почечных

клубочков, фокальный сегментарный и глобальный гломерулосклероз, некротический нефроз). Вторичный EBV-ассоциированный гемофагоцитарный синдром, состояние после лечения по протоколу HLH2004 (положительные ПЦР к антигену из печени, селезенки, системный гистиоцитоз, гемосидероз). Цитопенический синдром: опустошение костного мозга, лимфоидной ткани селезенки, лимфоузлов, атрофия тимуса. Геморрагический синдром: обширные кровоизлияния в кожные покровы, висцеральную плевру, очаговые – в легкие, поджелудочную железу. Очаговый интерстициальный фиброз и некроз поджелудочной железы. Дистрофические изменения, интерстициальный отек миокарда. Отек вещества головного мозга.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характерными критическими состояниями, возникающими вследствие оРТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта, являются дегидратация, гиповолемия, электролитные нарушения, гастропарез и динамическая кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический шок, сепсис и септический шок вследствие транслокации микрофлоры, возможны псевдообструкция кишки, перфорация кишки, перитонит; при тяжелых формах оРТПХ с поражением кожи – обширный эпидермиолиз [4]. Среди реципиентов алло-ГСК частота оРТПХ любой степени тяжести достигала 41–68%, оРТПХ III и IV степени (в соответствии с критериями D. Przepiorka и соавт. [5]) – 33%, причем у 13–16%, по данным исследователей [2], была неконтролируемая/рефрактерная оРТПХ.

Тяжелая ВОБ сопровождается полиорганной недостаточностью и высокой летальностью (более 84%). Диагноз устанавливают на основании клинических критериев Европейского общества трансплантации костного мозга [6], включающих асцит, прибавку массы тела, болезненную гепатомегалию, гипербилирубинемия, которые обусловлены портальной гипертензией вследствие обструкции синусоидов. Частота встречаемости ВОБ/ССО среди госпитализированных в ОРИТ реципиентов аллоГСК составила 5% [7].

Одним из ранних осложнений алло-ГТСК, связанных с повреждением эндотелия, является ТА-ТМА, которая характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией потребления за счет образования тромбов в микрососудистом русле и, как следствие, дисфункцией ишемизированных органов. ТА-ТМА ассоциирована со значительным снижением выживаемости после алло-ГТСК. ТА-ТМА является результатом сложного патофизиологического процесса поражения эндотелия у предрасположенных пациентов, опосредованного комбинацией различных повреждающих факторов: режима предтрансплантационного кондиционирования, применения ингибиторов кальциневрина, развитием РТПХ, инфекций, избытком провоспалительных цитокинов. Частота встречаемости ТА-ТМА, по данным различных источников, широко варьирует от 0 до 74%, что связано с отсутствием стандартизированных подходов к диагностике данного осложнения [8, 9].

Пациент имел тяжелое заболевание (ОМЛ), потребовавшее трансплантации костного мозга, в посттрансплантационном периоде осложнившееся РТПХ, ВОБ, на фоне которых могут запускаться механизмы, приводящие к ТА-ТМА. Для профилактики РТПХ получал препараты, которые могут быть триггерными факторами развития трансплантат-ассоциированной ТМА (циклоsporин).



Клиническая манифестация микроангиопатии у данного пациента на начальном этапе наиболее ярко проявилась в виде почечного повреждения (протеинурия, повышение rUPCR) и артериальной гипертензии, другие признаки ТА-ТМА в виде повышения потребности в трансфузиях эритроцитов, тромбоцитов, повышения ЛДГ были менее выражены и могли маскироваться сопутствующими патологическими процессами. На момент лабораторного определения содержание МАК было значительно повышено (более чем в 4 раза от нормы), что в сочетании с наличием всех диагностических критериев ТА-ТМА свидетельствует о реальной возможности более раннего выявления данного состояния. С учетом неспецифичности клинических признаков ТА-ТМА необходимы лабораторные критерии для выявления активации системы комплемента и эндотелиальной дисфункции у пациентов после ТГСК. Кроме того, необходим анализ активности МАК и концентрации экулизумаба при комбинированной терапии для коррекции дозы препарата с целью блокады системы комплемента, что не произошло в данном случае.

Сопутствующие осложнения ТГСК, обусловленные как химиотерапией (ТА-ТМА => почечное повреждение), так и инфекционными агентами (в данном случае ВЭБ => вторичный лимфогистиоцитоз), а также эпизоды септического шока привели к прогрессированию полиорганной недостаточности и увеличению вероятности неблагоприятного исхода. У данного пациента на момент постановки диагноза ТА-ТМА присутствовали все признаки ТА-ТМА высокого риска (по гармонизированным международным критериям диагностики ТА-ТМА, 2023 г.):

1. Повышенный уровень sC5B-9 (9837 мкЕд/мл при норме <2000 мкЕд/мл).
2. ЛДГ (869 МЕ/л) в 2 раза выше нормы.
3. rUPCR более 1 мг/мг (23,9).
4. Полиорганная дисфункция (ОПП, ОДН, нарушения свертывания крови).
5. Артериальная гипертензия.
6. Шизоцитоз.
7. Сопутствующая РТПХ 3-й ст. и инфекционные осложнения (ВЭБ-инфекция, бактериальный сепсис).

Для обнаружения ТА-ТМА доступен скрининг, включающий еженедельный общий анализ крови с определением шизоцитов, активности ЛДГ, rUPCR, регистрацией гемолитической активности комплемента (CH-50), индекса стрессовой активации эндотелия (EASEX). Если эти неспецифические изменения сохраняются без каких-либо других объяснений и происходят одновременно, следует рассмотреть вероятность ТА-ТМА. Кроме того, необходим набор лабораторных исследований, которые позволят количественно выявить признаки эндотелиальной дисфункции до появления специфических клинических симптомов РТПХ, ВОБ или ТА-ТМА.

Представленные исследования отражают наиболее типичные проблемы, возникающие на этапах диагностики и коррекции нарушений эндотелиального гомеостаза, решение которых позволит в будущем улучшить качество медицинской помощи детям.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Milone G, Bellofiore C., Leotta S., et al. Endothelial Dysfunction after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review Based on Physiopathology. *J Clin Med*. 2022;11(3):623–628. doi: 10.3390/jcm11030623
2. Sergeenko K.A. Machneva E.B., Aliev T.Z., et al. Modern methods of therapy in the development of life-threatening complications in a patient after repeated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: review of the literature and clinical case. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2023;10(1):57–67.
3. Penack O., Luft T. Editorial: Endothelial Dysfunction During Inflammation and Alloimmunity. *Front. Immunol*. 2018;9:2886. doi: 10.1172/jci.insight.138999
4. Shchekina A.E., Galstyan G.M., Drovok M.Y. Role of the intensive care in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022;67(2):216–239. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-216-239. (in Russian)
5. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., et al. Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant*. 1994;15(6):825–8.
6. Mohty M., Malard F., Abecassis M., et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: A new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;51(7):906–12. doi: 10.1038/bmt.2016.130
7. Lengliné E., Chevret S., Moreau A.S., et al. Changes in intensive care for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(6):840–5. doi: 10.1038/bmt.2015.55
8. Jodele S., Dandoy C.E., Myers K.C., et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci*. 2016;54(2):181–90. doi: 10.1016/j.transci.2016.04.007
9. Jodele S., Laskin B.L., Dandoy C.E., et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*. 2014;29(3):191–204. doi: 10.1016/j.blre.2014.11.001