

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 13.03.2024
Принята к печати 08.04.2024



EDN: SSVANH

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-164-168

Повторная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в качестве «терапии спасения» у пациента с сепсисом и тяжелой гипофункцией гемопоэза после противоопухолевой химиотерапии

Д.Э. Клевакин, Л.В. Вахонина, А.А. Власова, Д.Е. Костенко, С.В. Боровских, А.Д. Тарасова, Л.Г. Фечина

Центр детской онкологии и гематологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с тяжелыми инфекционными процессами сопряжено с высокой смертностью на фоне прогрессии инфекции и недостаточности трансплантата. В данной статье представлен опыт успешной терапии по восстановлению кроветворения аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками у пациента с В-линейным острым лимфобластным лейкозом, находящегося в состоянии длительной химиоиндуцированной миелосупрессии, рефрактерной к терапии колониестимулирующим фактором, осложнившейся тяжелым септическим процессом. Благодаря восстановлению кроветворной функции инфекционный процесс был санирован и пациент смог продолжить лечение. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аплазия кроветворения, сепсис, острый лимфобластный лейкоз, детская онкология, кондиционирование, профилактика реакции «трансплантат против хозяина»

Клевакин Д.Э. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 164–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-164-168

Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as salvage therapy in a patient with sepsis and severe hypofunction of hematopoiesis after chemotherapy

D.E. Klevakin, L.V. Vakhonina, A.A. Vlasova, D.E. Kostenko, S.V. Borovskikh, A.D. Tarasova, L.G. Fechina

Pediatric Oncology and Hematology Center, Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

When performed in patients with severe infection, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with high mortality rates due to the progression of infection and graft failure. Here, we report a case of a successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation performed in a pediatric patient with B-cell acute lymphoblastic leukemia who developed persistent granulocyte colony-stimulating factor refractory chemotherapy-induced myelosuppression and severe sepsis. Following the procedure, the patient achieved hematopoietic recovery with subsequent resolution of the infection and was able to resume treatment. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, bone marrow suppression, sepsis, acute lymphoblastic leukemia, pediatric oncology, conditioning, graft-versus-host disease prevention

Klevakin D.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 164–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-164-168

При развитии тяжелых инфекционных процессов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у части пациентов может полностью отсутствовать потенциал к регенерации кроветворения в связи с развитием гипофункции трансплантата. Учитывая крайне неблагоприятное течение инфекционных процессов у таких больных [1, 2], всегда встает вопрос о том, как именно можно восстановить

кроветворную функцию, чтобы продолжить борьбу за выздоровление.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Я., с 2022 г. болен Вll-вариантом острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), t(9;10)(p24;q24)/PIK3AP1-JAK2. Терапия проводилась согласно протоколу ALL-MB 2015. В связи с отсутствием ремиссии

Correspondence:
Dmitry E. Klevakin,
a pediatric oncologist at Oncology Department
№2 at the Pediatric Oncology and Hematology
Center of the Regional Children's
Clinical Hospital
Address: 32 Serafimov Deryabinov St.,
620149, Yekaterinburg, Russia
E-mail: drklevakinde@pm.me

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 13.03.2024
Accepted 08.04.2024

после индукционной терапии пациент переведен в группу высокого риска с последующей ТГСК от полностью идентичного сиблинга. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

В связи с течением активной инфекции (последовательные высевы при обследовании перед ТГСК из нескольких локусов полирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*), сохраняющейся глубокой панцитопенией после предшествующего трансплантации курса противоопухолевой химиотерапии по схеме FLAM, низким показателем по шкале Карновского (80%) локальным врачебным консилиумом был выбран режим кондиционирования сниженной интенсивности (RIC) – флударабин 150 мг/м², треосульфат 36 г/м². Сочетание данных факторов стало основанием для проведения RIC [3]. В качестве трансплантата выбраны периферические гемопоэтические стволовые клетки (ПГСК). Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) осуществлялась в следующем режиме: посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦФ) в курсовой дозе 100 мг/м², бортезомиб (дни +2, +5), абатацепт (дни +7, +14, +21, +28). Приживление всех ростков достигнуто на +11-е сутки. На день +28 подтверждена ремиссия ОЛЛ. На день +151 в пунктате костного мозга (КМ) методом иммунофенотипирования (ИФТ) выявлена минимальная остаточная болезнь (МОБ).

На фоне противорецидивной терапии – курс блинатумаба с инфузиями донорских лимфоцитов, 2 курса инотузумаба озогомицина (ИО) – ремиссия не была достигнута, также отмечалось исчезновение экспрессии CD19 в опухолевом клоне. Проведен 3-й курс ИО, на фоне чего развилась длительная аплазия кроветворения.

На день 23 от начала 3-го курса ИО развилась фебрильная нейтропения с высевам *Streptococcus viridans* из гемокультуры. Нарушений гемодинамики не было. Сохранялась панцитопения без тенденции к регенерации гемопоэза, без ответа на стимуляцию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. В миелограмме клеточность была крайне снижена, гранулоцитарные, эритроидные предшественники и мегакариоциты не определялись, МОБ не была обнаружена. Противомикробная терапия проводилась по чувствительности флоры. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости – без патологии. На МСКТ органов грудной клетки (ОГК) – множественные, диффузно расположенные мелкие очаговые изменения в обоих легких до 3,1 мм, часть очагов субплевральные, в связи с вероятным течением микоза проведена ротация каспофунгина на вориконазол. На 4-й день от развития фебрилитета

отмечено развитие дыхательной недостаточности (ДН) II степени тяжести, пациент был переведен в отделение анестезиологии и реанимации.

Проведена эмпирическая эскалация противомикробной терапии с учетом микробного пейзажа (назначен меропенем, добавлен амфотерицин В липосомальный). Выполнен бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), при исследовании методом экспресс-окраски с калькофлюором белым и микроскопии обнаружен фрагмент септированного мицелия. Высева грибковой и бактериальной флоры из БАЛ не получено. Исключены течение микобактериоза, пневмоцистной пневмонии, легионеллеза, микоплазмоза, инфицирование вирусами респираторной группы и группы герпеса, полиомавирусами. Моча и ректальный мазок – без роста флоры.

На 6-е сутки от появления фебрилитета отмечено развитие ДН III степени, сохранялась тенденция к прогрессивному росту маркеров системного воспалительного ответа без развития нарушений гемодинамики, также появилась диффузная папулезная сыпь на коже, вероятно, инфекционной природы (рисунки).

При биопсии элемента кожной сыпи инфекционный возбудитель не обнаружен, морфологически неспецифическая картина по типу спонгиозного дерматоза. Культуры крови, кала, мочи в динамике без высева флоры, дальнейшие эмпирическая эскалация и ротация противомикробной терапии не привели к санации инфекции. Состояние пациента оставалось неизменным в течение месяца.

На 37-й день от начала эпизода состояние пациента оставалось тяжелым, отмечался высокий фебрилитет 1–2 раза/сут, не было нарушений гемодинамики, персистировала ДН III степени, сохранялась аплазия кроветворения без тенденции к регенерации. При подсчете миелограммы – картина идентична исследованию на 23-й день после 3-го курса ИО. По данным трепанобиопсии КМ – преобладание жировой ткани (95%), кроветворная ткань была представлена единичными клетками эритроидного и гранулоцитарного ростков, что соответствует глубокой гипоплазии КМ с угнетением всех ростков кроветворения. Уровень МОБ составлял 0%. При исследовании пунктата КМ методом фрагментного анализа по STR-локусам обнаружен 100% донорский химеризм в цельном КМ, а также во фракциях CD3⁺, CD19⁺ и CD34⁺. По МСКТ ОГК с референсом в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – миллиарные очаги в легких без положительной динамики.

Было принято решение о попытке восстановления гемопоэза донорскими гемопоэтическими стволовыми клетками. Заготовлен трансплантат ПГСК от инициального донора (HLA-идентичная сестра) в

Рисунок

Элементы диффузной кожной сыпи у пациента Я.

Figure

Diffuse skin rash in the patient Ya.



объеме CD34⁺ 5,8 × 10⁶/кг массы тела реципиента, 200 мл. Выполнено иммуносупрессивное кондиционирование – абатацепт 10 мг/кг в день –1.

Введение ПГСК проводилось внутривенно (130 мл) и внутрикостно (4 ости подвздошных костей, суммарно 70 мл). Манипуляций с трансплантатом и ПТЦФ не проводилось. В дни +1 и +6 выполнено введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) с иммуносупрессивной целью в дозе 1 г/кг массы тела, на день +6 достигнут уровень иммуноглобулина G в крови 19,5 г/л. В составе профилактики РТПХ проведены курсы абатацепта (10 мг/кг/сут, дни +7, +14, +21, +28) и руксолитиниба (в дозе 0,15 мг/кг/сут со дня +7).

На день +6 достигнут полный регресс фебрилитета и кожной сыпи. На день +12 констатировано восстановление кроветворения. На день +20 отмечалась нормализация всех маркеров системного воспалительного ответа. На день +30 индекс Карновского составил 100%. Полный регресс проявлений картины пневмонии по МСКТ ОГК достигнут на день +60.

Проявлений РТПХ, эндотелиопатии, органной дисфункции в раннем посттрансплантационном периоде не отмечалось.

По данным костномозговой пункции на день +60 – в миелограмме представлены все ростки кроветворения, нормальная клеточность, атипичных клеток нет, методом ИФТ и молекулярно-генетическими методами подтверждена ремиссия, МОБ 0%.

В дальнейшем пациент был выписан из стационара в стабильном состоянии.

На +150-й день у пациента вновь было констатировано появление МОБ (ИФТ – 0,1%), что может быть связано с иммунобиологическими особенностями опухолевого клона и невозможностью провести миелоаблативное кондиционирование при второй ТГСК. Тем не менее основной целью выполнения второй трансплантации являлось сохранение жизни пациента, и его удовлетворительный соматический статус на +150-й день позволил возобновить противоопухолевое лечение. Пациент в дальнейшем хорошо переносил курсы полихимиотерапии, вновь достигнута МОБ-негативная ремиссия, проведена CAR-T-клеточная терапия, и на момент написания статьи пациенту при сохранявшейся ремиссии ОЛЛ проведена третья ТГСК со сменой донора.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 30-й день течения инфекционного процесса у пациента не было ответа на противомикробную терапию, и был констатирован неблагоприятный прогноз в случае невозможности достичь восстановления кроветворения. Предшествующий септический процесс являлся отягощающим фактором – по данным исследований на мышинной модели, гемопоэтические стволовые клетки, подвергнутые контакту с липополисахаридными эндотоксинами, имели рази-

тельно худший потенциал в восстановлении гемопоэза, и это повреждение персистировало длительное время после прекращения контакта с липополисахаридными эндотоксинами [4, 5]. Учитывая имевшуюся ранее гипофункцию трансплантата, проявлявшуюся в виде более глубокой и длительной цитопении после каждого курса ИО, а также полное отсутствие ответа на применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в период цитопении, вероятно, имело место истощение ресурсов кроветворения без убедительных шансов на его регенерацию. Нельзя было также полностью исключить течение аутоиммунной цитопении после ТГСК, учитывая персистенцию лимфоцитов в общем анализе крови у пациента на уровне 0,2–0,4 тыс/мкл в течение всего периода панцитопении. Аутоиммунные трехлинейные цитопении после аллогенной ТГСК редки, их механизм полностью не известен, предположительно связан с В-клеточной пролиферацией и продукцией аутоантител в системе «донор–реципиент» в связи с нарушением иммунной толерантности и утратой регуляторной функции Т-клеток [6, 7].

Единственной опцией спасения жизни пациента представлялась трансфузия гемопоэтических стволовых клеток от инициального донора (идентичный сиблинг), учитывая сохраняющийся 100% химеризм.

Однако остро вставал вопрос кондиционирования, где необходимо было учесть имеющуюся глубочайшую миелосупрессию, колоссальный риск неуправляемого ухудшения инфекционного статуса при проведении любой иммуноаблативной, а тем более миелоаблативной терапии. При этом возможно было течение иммунной гипофункции трансплантата, а значит, и наличие аутоантител, клиренса которых было необходимо достигнуть для успешной работы введенных гемопоэтических стволовых клеток от инициального донора. Важно понимать, что без проведения эффективной профилактики РТПХ в перспективе существовал риск развития тяжелой РТПХ, но курс ПТЦФ нес в себе немедленные риски для пациента.

В качестве основного агента иммуносупрессии для пациента был выбран абатацепт. Данный белок ингибирует Т-клеточную активацию за счет связывания с CD80/CD86 на клетках антигенпрезентирующего ряда, таким образом, ингибируя работу CD28 и необходимую для активации ко-стимуляторную передачу информации между антигенпрезентирующими и Т-клетками. По литературным данным [8], абатацепт способен снижать как частоту отторжения транс-

плантата, так и частоту развития острой и хронической РТПХ. Его применение было эффективным в профилактике РТПХ и не сопровождалось повышением частоты развития немедленных и поздних осложнений у пациентов после ТГСК с RIC, а также при трансплантации от альтернативных доноров и у пациентов с гематологическими заболеваниями [8], т. е. у группы больных с высоким риском отторжения трансплантата, что также обосновывает выбор препарата в данном случае.

Введение ВВИГ в иммуносупрессивных дозах может использоваться в качестве эффективной терапии первой линии при иммунных панцитопениях у детей после ТГСК с достижением ответа в трети случаев [9]. Невозможность исключить иммунную природу цитопении и течение инфекции подтолкнула нас к введению иммуносупрессивной дозы ВВИГ в первую неделю после второй ТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай является примером того, что поддержка гемопоэтическими стволовыми клетками может быть эффективным способом радикальной коррекции сочетанного состояния аплазии кроветворения и тяжелой инфекции с развитием сепсиса. В данном случае поддержка выполнялась аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками, учитывая предшествующую ТГСК у пациента, что потребовало рассмотрения вариантов обработки трансплантата и проведения околотрансплантационной иммуносупрессии. HLA-идентичность донора и реципиента была благоприятным фактором, существенно снизившим риски при проведении данной ТГСК, так как отсутствовала необходимость в интенсивной иммуносупрессии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Klevakin D.E. ORCID <https://orcid.org/0009-0002-7186-5055>
Vakhonina L.V. ORCID <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>
Vlasova A.A. ORCID <https://orcid.org/0009-0000-2036-4352>
Kostenko D.E. ORCID <https://orcid.org/0009-0006-7756-4930>
Borovskikh S.V. ORCID <https://orcid.org/0009-0004-2086-4671>
Tarasova A.D. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1942-559X>
Fechina L.G. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Литература / References

1. Mehta R.S., Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence* 2016; 7 (8): 901–16. DOI: 10.1080/21505594.2016.1208866
2. Zajac-Spychala O., Kampmeier S., Lehrnbecher T., Groll A.H. Infectious Complications in Paediatric Haematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status. *Front Pediatr* 2022; 9: 782530. DOI: 10.3389/fped.2021.782530
3. Verneris M.R., Eapen M., Duerst R., Carpenter P.A., Burke M.J., Afanasyev B.V., et al. Reduced-intensity conditioning regimens for allogeneic transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16 (9): 1237–44. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.03.009
4. Zhang H., Rodriguez S., Wang L., Wang S., Serezani H., Kapur R., et al. Sepsis Induces Hematopoietic Stem Cell Exhaustion and Myelosuppression through Distinct Contributions of TRIF and MYD88. *Stem Cell Reports* 2016; 6 (6): 940–56. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.05.002
5. Rodriguez S., Chora A., Goumnerov B., Mumaw C., Scott Goebel W., Fernandez L., et al. Dysfunctional expansion of hematopoietic stem cells and block of myeloid differentiation in lethal sepsis. *Blood* 2009; 114 (19): 4064–76. DOI: 10.1182/blood-2009-04-214916
6. Buxbaum N.P., Pavletic S.Z. Autoimmunity Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2020; 11: 2017. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02017
7. Szanto C.L., Langenhorst J., de Koning C., Nierkens S., Bierings M., Huitema A.D.R., et al. Predictors for Autoimmune Cytopenias after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (1): 114–22. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.022
8. Ngwube A., Rangarajan H., Shah N. Role of abatacept in the prevention of graft-versus-host disease: current perspectives. *Ther Adv Hematol* 2023; 4: 20406207231152644. DOI: 10.1177/20406207231152644
9. Kruizinga M.D., van Tol M.J.D., Bekker V., Netelenbos T., Smiers F.J., Bresters D., et al. Risk Factors, Treatment, and Immune Dysregulation in Autoimmune Cytopenia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (4): 772–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.782