

Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток: общая характеристика и пример из клинической практики

Е.Б. Мачнева^{1,2}, М.А. Болоханова¹, Т.З. Алиев¹, Д.В. Шевцов¹,
А.М. Сулейманова¹, Н.В. Сидорова¹, Е.А. Османов¹, К.И. Киргизов¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;
²РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Елена Борисовна Мачнева lena.machneva@yandex.ru

Ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), или трансплантационно-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА), в настоящее время является общепризнанным и тяжелым осложнением ТГСК с высоким риском летальности. ТМА характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией, возникающими в результате скопления тромбоцитов в микроциркуляторном русле, что приводит к дисфункции ишемизированного органа. В основе патогенеза ТА-ТМА лежит повреждение эндотелия различными триггерными факторами (в частности, химиотерапевтические агенты в режиме кондиционирования, применение ингибиторов кальциневрина, аллореактивность, инфекционные агенты), вследствие чего создаются провоспалительный и протромботический статусы, а также запускаются классический и альтернативный пути активации системы комплемента. В статье представлены основные особенности терминологии, патогенеза, клинических проявлений ТА-ТМА, а также существующие в настоящее время терапевтические стратегии, применяемые при данной патологии. На клиническом примере продемонстрированы основные проблемы ведения пациентов с ТА-ТМА.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, тромботическая микроангиопатия, реакция «трансплантат против хозяина», ингибиторы кальциневрина, комплемент, ритуксимаб, экулизумаб, дефибротид

Для цитирования: Мачнева Е.Б., Болоханова М.А., Алиев Т.З., Шевцов Д.В., Сулейманова А.М., Сидорова Н.В., Османов Е.А., Киргизов К.И. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток: общая характеристика и пример из клинической практики. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):86–93.

Thrombotic microangiopathy associated with hematopoietic stem cell transplantation: general characteristics and an example from clinical practice

E.B. Machneva^{1,2}, M.A. Bolokhonova¹, T.Z. Aliev¹, D.V. Shevtsov¹,
A.M. Suleymanova¹, N.V. Sidorova¹, E.A. Osmanov¹, K.I. Kirgizov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Associated hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) is currently a generally recognized and severe complication of HSCT with a high risk of mortality. TMA is characterized by microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia, resulting in the accumulation of platelets in the microvasculature, which leads to dysfunction of the ischemic organ. The pathogenesis of TA-TMA is based on endothelial damage by various trigger factors (in particular, chemotherapeutic agents in the conditioning regimen, the use of calcineurin inhibitors, alloreactivity, infectious agents). The article presents the peculiarities of terminology, pathogenesis and clinical manifestations of TA-TMA, methods of therapy for this pathology. Examples of management of patients with TA-TMA are demonstrated using a clinical example.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, thrombotic microangiopathy, graft versus host disease, calcineurin inhibitors, complement, rituximab, eculizumab, defibrotide

For citation: Machneva E.B., Bolokhonova M.A., Aliev T.Z., Shevtsov D.V., Suleymanova A.M., Sidorova N.V., Osmanov E.A., Kirgizov K.I. Thrombotic microangiopathy associated with hematopoietic stem cell transplantation: general characteristics and an example from clinical practice. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):86–93.

Информация об авторах

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

М.А. Болохонова: клинический ординатор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: masha151922@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4933-8750>

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Д.В. Шевцов: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

А.М. Сулейманова: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.sulejmanova@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

Е.А. Османов: д.м.н., профессор, заведующий отделом гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: 89031538878@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3067-1601>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Information about the authors

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

M.A. Bolokhonova: Clinical Resident of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, masha151922@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4933-8750>

T.Z. Aliyev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

D.V. Shevtsov: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.sulejmanova@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

N.V. Sidorova: Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

E.A. Osmanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; e-mail: 89031538878@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3067-1601>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Вклад авторов

Е.Б. Мачнева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

М.А. Болохонова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

Т.З. Алиев, Д.В. Шевцов, А.М. Сулейманова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, описание клинического случая

Н.В. Сидорова: анализ научного материала, описание клинического случая, литературное редактирование статьи

К.И. Киргизов: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Е.А. Османов: научное редактирование статьи

Authors' contributions

E.B. Machneva: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

M.A. Bolokhonova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references

T.Z. Aliyev, D.V. Shevtsov, A.M. Suleymanova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, description of the clinical case

N.V. Sidorova: analysis of scientific material, description of the clinical case, literary editing

K.I. Kirgizov: selection of topics for publication and article design development, scientific edition of the article

E.A. Osmanov: scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), или трансплантационно-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА), в настоящее время является общепризнанным и тяжелым осложнением ТГСК с высоким риском летальности. Пациенты, пережившие ТА-ТМА, могут страдать длительной и хронической дисфункцией поврежденных органов. В настоящее время ТА-ТМА представляется мультисистемной патологией, возникающей в результате воздействия различных триггеров, вызывающих повреждение эндотелия мелких сосудов, с последующим поражением тканей в различных органах. Наиболее частым органом-мишенью при ТА-ТМА являются почки, а также легкие, кишечник, сердце и мозг, поражение которых имеет специфические клинические проявления [1].

ТМА представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией, возникающей в результате скопления тромбоцитов в микроциркуляторном русле и приводящей к дисфункции ишемизированного органа [2]. Поскольку эта патология может возникать в различных клинических ситуациях, международной рабочей группой предложен консенсус по стандартизации терминологии ТМА (рис. 1).

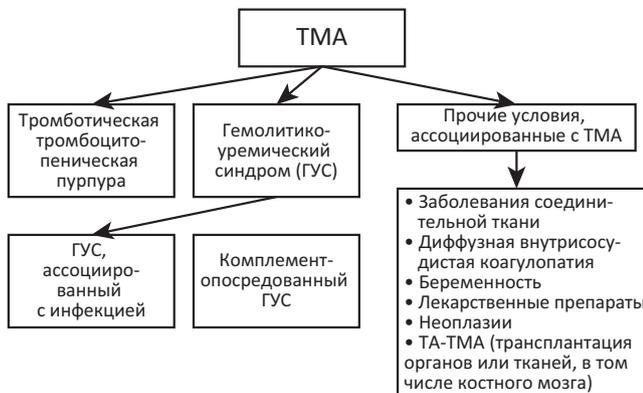


Рис. 1. Терминология ТМА (адаптировано из [3])

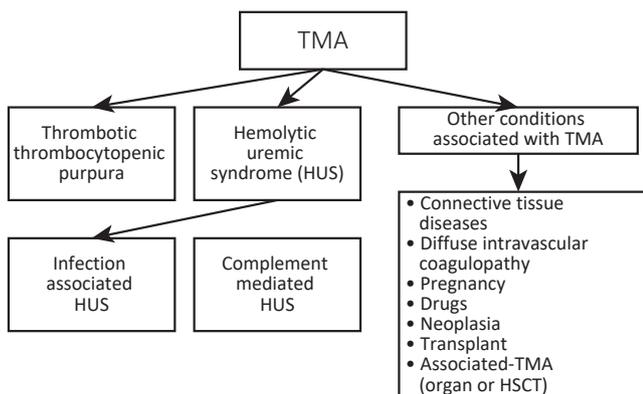


Fig. 1. Terminology of TMA (adapted from [3])

Патогенез и клинические проявления трансплантационно-ассоциированной тромботической микроангиопатии

В случае ТА-ТМА эндотелиальное повреждение происходит под действием различных триггеров, связанных с трансплантацией: кондиционирование, липополисахариды, инфекционные агенты, ингибиторы кальциневрина, аллореактивность, (реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)). Повреждение эндотелия создает протромботический и провоспалительный статусы, способствующие окклюзии капилляров. Важную роль в развитии ТА-ТМА может также играть нарушение регуляции системы комплемента и возможное присутствие специфических антител (специфичных для донора или реципиента, антител к фактору комплемента Н). Активация системы комплемента по классическому пути (под воздействием химиотерапии, инфекций, РТПХ) и по альтернативному пути (в результате генетически детерминированной мутации некоторых генов – *CFH, CFI, CFB, CFHR1, 3, 5*) приводит к образованию депозитов фракции C4d или C5b-9 (мембрано-атакующий комплекс) соответственно [4].

В настоящее время гипотеза «двойного удара» пытается объединить все эти патогенетические механизмы [5]. Первый «удар» производится обычными воздействиями, которые может получить любая эндотелиальная клетка (растворимые медиаторы взаимодействия с клетками, оксигенация, гемодинамика, температура, рН), в сочетании с предрасполагающими факторами риска, такими как длительная иммобилизация, бактериально-грибковая инфекция, лейкемия без ремиссии, применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), неродственная ТГСК, несоответствие донора и реципиента по HLA, флударабин, высокие дозы бусульфана в режиме кондиционирования. Второй «удар» – это воздействие ингибиторов кальциневрина, сиролимуса, тяжелых инфекций или тотального облучения тела. В результате воздействия этих факторов запускаются патогенетические механизмы развития ТМА (рис. 2).

Клинические проявления ТА-ТМА разнообразны, а поскольку патология носит мультисистемный характер, то страдают различные органы-мишени (табл. 1).

Диагностические критерии трансплантационно-ассоциированной тромботической микроангиопатии

Несмотря на то, что «золотым стандартом» диагностики ТА-ТМА является биопсия пораженного органа, в клинической практике зачастую невозможно получить необходимые биоптаты. Поэтому наиболее значимыми являются клиничко-лабораторные критерии, часть из которых может указывать на неблагоприятный прогноз (табл. 2).

Клинические формы, распространенность, факторы риска и прогноз при трансплантационно-ассоциированной тромботической микроангиопатии

ТА-ТМА, ассоциированная с приемом ингибиторов кальциневрина, является клинической формой

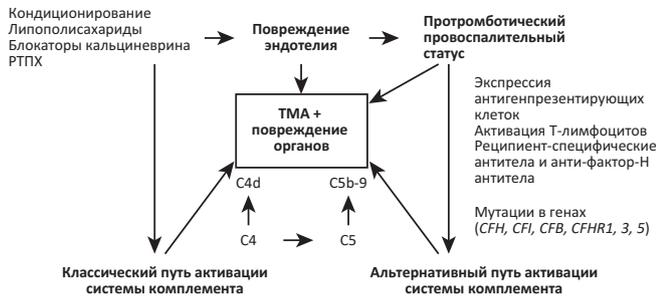


Рис. 2. Патогенез ТА-ТМА (адаптировано из [6])

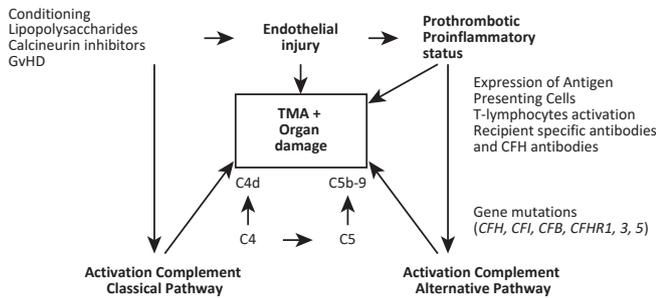


Fig. 2. Pathogenesis of TA-TMA (adapted from [6])

Таблица 1. Клинические проявления ТА-ТМА (адаптировано из [2])

Table 1. Clinical manifestations of TA-TMA (adapted from [2])

Синдром Syndrome	Проявления Manifestations
Манифестация микроангиопатической гемолитической анемии Manifestations of microangiopathic hemolytic anemia	<p>Возникшая <i>de novo</i> анемия <i>De novo anemia</i></p> <p>Возникшая <i>de novo</i> тромбоцитопения <i>De novo thrombocytopenia</i></p> <p>Повышенная потребность в трансфузиях компонентов крови <i>Increased transfusion requirements</i></p> <p>Повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови <i>Elevated LDH</i></p> <p>Повышение количества шизоцитов в крови <i>Schistocytes in the blood</i></p> <p>Снижение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови <i>Decreased haptoglobin</i></p>
Манифестация органного поражения Manifestations of organ damage	
Почки Kidney	<p>Снижение скорости клубочковой фильтрации <i>Decreased glomerular filtration rate</i></p> <p>Протеинурия <i>Proteinuria</i></p> <p>Артериальная гипертензия (требующая для коррекции назначения ≥ 2 препаратов) <i>Hypertension (≥ 2 medications)</i></p>
Легкие Lungs	Гипоксемия, респираторный дистресс <i>Hypoxemia, respiratory distress</i>
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Желудочно-кишечное кровотечение/ абдоминальный болевой синдром/илеус <i>Abdominal pain/gastrointestinal bleeding/ileus</i>
Центральная нервная система (ЦНС) Central nervous system	Головные боли/спутанность сознания <i>Headaches/confusion</i> Галлюцинации/судороги <i>Hallucinations/seizures</i>
Полисерозит Polyserositis	Рефрактерный к терапии перикардиальный/плевральный выпот и/или асцит без сопутствующих генерализованных отеков <i>Refractory pericardial/pleural effusion, and/or ascites, without generalized edema</i>

с хорошим прогнозом, в то время как ТА-ТМА, не связанная с приемом ингибиторов кальциневрина, имеет значительно худший прогноз и требует активных терапевтических мер. Клинические проявления в среднем манифестируют с +32-го по +40-й дни после ТГСК ($> 92\%$ до дня +100).

Частота встречаемости неизвестна из-за различия применяемых диагностических критериев. Согласно литературным данным, охватывающим публикации, связанные с аллогенной ТГСК, распространенность ТА-ТМА варьирует от 0,5 до 76%. В исследовании ЕВМТ (критерии IWG), включавшем 406 аллогенных ТГСК, распространенность ТА-ТМА составила 7% [10]; по результатам метаанализа, выполненного George and Selby (2004), включавшего данные о 5423 трансплантациях, – 8,2% [11]; в проспективном исследовании S. Jodele et al. (2014) – 39% [6].

Основными факторами риска развития ТА-ТМА являются применение ингибиторов кальциневрина и сиролимуса, вирусные (цитомегаловирус, аденовирус, ВК-вирус и т. д.) или грибковые инфекции, РТПХ, ТГСК от неродственного/неполностью совместимого донора (вероятно, из-за большей частоты развития инфекций и РТПХ) и полиморфизм отдельных генов.

Даже при разрешении ТА-ТМА пациенты имеют повышенный риск хронической болезни почек и артериальной гипертензии.

Профилактика и лечение трансплантационно-ассоциированной тромботической микроангиопатии

Систематический скрининг ТА-ТМА в раннем посттрансплантационном периоде включает скрининг ЛДГ и протеинурии 3 раза в неделю, ежедневное измерение артериального давления.

При выявлении каких-либо признаков ТА-ТМА оценивают шизоцитоз в периферической крови, количественную протеинурию и концентрацию в сыворотке крови гаптоглобина и C5b-9-компонента комплемента. В случае выявления диагностических критериев ТА-ТМА без протеинурии и без увеличения C5b-9 производится отмена ингибиторов кальциневрина, устраняется любая возможная причина ТМА (инфекция, РТПХ и т. д.). При наличии протеинурии ≥ 30 мг/дл или повышения уровня сывороточного C5b-9 дополнительно применяются методы специфической терапии (табл. 3) [2].

В настоящее время получены обнадеживающие результаты исследований о лечении ТА-ТМА с использованием дефибротида [15, 16]. На животных моделях и исследованиях на людях было показано, что этот препарат влияет на агрегацию тромбоцитов [17] и уровень в плазме ряда белков с антитромботической активностью, включая t-PA и PAI-1, простациклин, тромбомодулин [18, 19], тем самым снижая прокоагулянтную активность [20]. Кроме того, дефибротид защищает эндотелий от повреждающего воздействия ингибиторов кальциневрина и сиролимуса [21].

Таблица 2. Диагностические критерии ТА-ТМА (адаптировано из [2])

Table 2. Diagnostic criteria for TA-TMA (adapted from [2])

Критерий Criteria	Источник Source			
	BMT-CTN ¹ [7]	IWG ² [8]	B.S. Cho et al., 2010 [9]	S. Jodele et al., 2014 [6]
Шизоциты <i>Schistocytes</i>	≥ 2 в поле зрения	≥ 4 % в 8 полях зрения	≥ 2 в поле зрения	+
Повышение ЛДГ (ранний клинический признак ТМА) <i>Elevated LDH (earlier clinical signs of TMA)</i>	+	+	+	+
<i>De novo</i> тромбоцитопения <i>De novo thrombocytopenia</i>	–	+	+	+
Снижение гемоглобина (или повышение потребности в трансфузиях эритроцитарной массы) <i>Decreased Hb (or increased red cell transfusion)</i>	–	+	+	+
Отрицательная проба Кумбса <i>Coombs (–ve)</i>	+	–	+	–
Снижение концентрации гаптоглобина <i>↓ haptoglobin</i>	–	+	+	–
Почечная/неврологическая дисфункция <i>Renal/neurological dysfunction</i>	+	–	–	–
Нормокоагуляция <i>Coagulation normal</i>	–	–	+	–
Протеинурия или соотношение белок/креатинин ≥ 2 мг/мг (ранний клинический признак ТМА) <i>Proteinuria or protein/creatinine ratio ≥ 2 mg/mg (earlier clinical signs of TMA)</i>	–	–	–	±
Артериальная гипертензия, рефрактерная к ≥ 2 гипотензивным препаратам (ранний клинический признак ТМА) <i>Hypertension refractory to ≥ 2 antihypertensive drugs (earlier clinical signs of TMA)</i>	–	–	–	±
Повышенный уровень С5b-9 в сыворотке крови <i>Increased serum C5b-9 levels</i>	–	–	–	±

Примечание. ¹ – Blood and Marrow Transplants Clinical Trials Network; ² – International Working Group; + – обязательный критерий; ± – признак, необязательный для диагностики ТА-ТМА, но его наличие указывает на неблагоприятный прогноз ТА-ТМА.

Note. + – required; ± – factors not necessary for TA-TMA diagnosis, but their presence indicate a high-risk TA-TMA.

Таблица 3. Терапия ТА-ТМА (адаптировано из [2])

Table 3. TA-TMA therapy (adapted from [2])

Вид терапии Therapy	Применение Use	Источник Source
Поддерживающая <i>Supportive</i>	Отмена ингибиторов кальциневрина (замена на глюкокортикостероиды или микофенолата мофетил), терапия инфекции и РТПХ <i>Stop calcineurin inhibitors (substitute by glucocorticosteroids or mycophenolate mofetil) treat infection, GVHD</i>	[2]
Терапевтический плазмообмен (ТП) <i>Therapeutic plasma exchange (TPE)</i>	В недавних проспективных исследованиях эффективность составила 59–64 % (преимущество раннего начала терапии) <i>In recent prospective studies, 59–64 % of CR (better if started early)</i> У пациентов с наличием антител к фактору комплемента Н лучшие результаты наблюдались при сочетании ТП и ритуксимаба (ритуксимаб следует вводить после ТП) <i>In patients with antibodies anti-factor H, better/good results with TPE ± rituximab (rituximab should be administered after TPE)</i> Нельзя сочетать ТП с введением экулизумаба <i>Do not associate TPE with eculizumab</i>	[2]
Ритуксимаб <i>Rituximab</i>	Показана эффективность применения ритуксимаба в сочетании с ТП у 12 из 15 пациентов с ТА-ТМА (ритуксимаб вводился сразу после процедуры ТП) <i>Reported 12/15 responses to rituximab + TPE (rituximab should be administrated immediately after TPE)</i>	[12]
Дефибротид <i>Defibrotide</i>	Сообщается о 77 % эффективности применения дефибротида в группе из 46 пациентов (взрослых и детей) с ТМА <i>Recent report with 46 adults and children: 77% of CR</i>	[13]
Экулизумаб <i>Eculizumab</i>	Получено 67 % ответов на введение экулизумаба при ТА-ТМА с протеинурией и увеличением/отсутствием увеличения сывороточного С5b-9 <i>Indicated in TA-TMA with proteinuria ± > sC5b-9: 67 % of responses</i> Детям могут потребоваться более высокие дозы препарата <i>Children could require higher doses</i>	[14]

Механизм терапевтического действия ритуксимаба при ТА-ТМА в настоящее время до конца неизвестен, однако предполагается его ведущая роль в блокировании аутоантител, при этом отмечается положитель-

ное иммунорегуляторное воздействие ритуксимаба у пациентов с ТА-ТМА, у которых после ТГСК были обнаружены аутоантитела к фактору комплемента Н [22–26].

Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против компонента комплемента C5, которое предотвращает повреждение эндотелия, блокируя образование мембрано-атакующего комплекса (рис. 3). В Российской Федерации в настоящее время широко применяется первый биоаналог экулизумаба (Элизария) [27], биоаналогичность оригинальному препарату которого была подтверждена результатами ряда клинических исследований [28, 29].

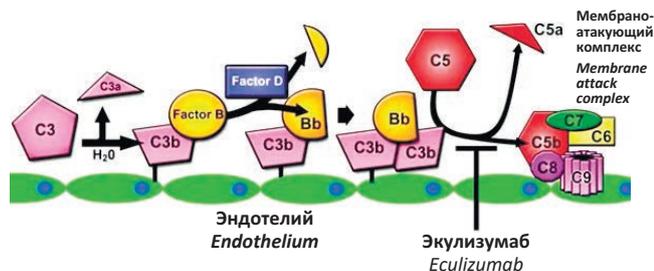


Рис. 3. Механизм действия экулизумаба [14]

Fig. 3. The mechanism of action of eculizumab [14]

Клинический пример

Пациентка, 17 лет, поступила в отделение детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с основным диагнозом: острый лимфобластный лейкоз, пре-пре-B-иммуновариант, высокий риск, ЦНС-статус I, поздний комбинированный рецидив (поражение костного мозга и правой большеберцовой кости), 2-я клинико-гематологическая ремиссия. Учитывая отсутствие полностью HLA-совместимого родственного донора, пациентке была выполнена ТГСК от гаплоидентичного донора (матери). Режим кондиционирования включал треосульфан, флударабин, цитарабин, бортезомиб, антитимоцитарный глобулин, профилактика РТПХ – такролимус.

В раннем посттрансплантационном периоде у пациентки отмечалось развитие инфекционных, токсических и иммунных осложнений. До момента восстановления лейкопоза, констатированного на +17-й день, были диагностированы фебрильная аплазия кроветворения, орофарингеальный мукозит до IV степени, успешно купированные назначением системной антимикробной терапии. После восстановления лейкопоза манифестировала токсическая энцефалопатия, ассоциированная с приемом такролимуса, – на фоне высокой концентрации такролимуса в крови у пациентки отмечались развитие тремора конечностей, нарушение координации движений, стойкая артериальная гипертензия, нарушения сна, невротический синдром. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки токсической лейкоэнцефалопатии, в связи с чем такролимус был отменен, профилактика РТПХ в дальнейшем проводилась с использованием глюкокортикоидов, сиролимуса. Однако далее отмечалось развитие ТА-ТМА, сопровождавшееся мультисистемным поражением: развитием гемоколита, геморрагического цистита, тромбоцитопении с высокой трансфузионной

зависимостью от тромбоконцентрата, повышенным уровнем ЛДГ (до 1200 Ед/л), шизоцитов (до 4–5 %). Течение ТА-ТМА усугублялось манифестацией тяжелой острой РТПХ до IV степени с поражением кожи (рис. 4) – вплоть до эпидермолиза, печени с развитием гипербилирубинемии до 400 мкмоль/л, кишечника, а также присоединением полиэтиологического инфекционного процесса, обусловленного цитомегаловирусной, аденовирусной вирусемией, бактериальными возбудителями.



Рис. 4. Поражение кожи у пациентки при острой РТПХ

Fig. 4. Skin lesions in a patient with acute GVHD

В терапии РТПХ с учетом развития ТА-ТМА на фоне приема ингибиторов кальциневрина и сиролимуса, а также стероидной резистентности были назначены ингибиторы янус-киназы, ведолизумаб, абатацепт, ритуксимаб, с антицитокиновой целью – тоцилизумаб. По жизненным показаниям в целях терапии ТА-ТМА был назначен экулизумаб в суммарной дозе 600 мг. После введения экулизумаба отмечался положительный эффект в течении ТА-ТМА в виде нормализации ЛДГ, снижения трансфузионной зависимости от тромбоконцентрата, снижения шизоцитоза, купирования геморрагического цистита, гемоколита. В дальнейшем на фоне комплексной терапии констатировано улучшение в течении РТПХ: снижение концентрации билирубина в крови, купирование кожного поражения с последующей эпителизацией участков эпидермолиза, улучшение характера кала. Однако после +60-го дня отмечалось прогрессирование гипофункции трансплантата вплоть до агранулоцитоза, по данным анализа гемопоэтической

го химеризма в костном мозге выявлено 13 % собственных клеток по общему химеризму и 64 % собственных клеток по CD34⁺-линии. Проводилась стимуляция лейкопоза Г-КСФ без эффекта. На фоне гипофункции трансплантата у пациентки манифестировал генерализованный полиэтиологичный инфекционный процесс с развитием сепсиса, повышением провоспалительных маркеров в сыворотке крови (прокальцитонин – до 1,26 нг/мл, С-реактивный белок – до 197 мг/л, интерлейкин-6 – до 8159 пг/мл), без ответа на комбинированную антимикробную терапию. Последующее развитие у пациентки септического шока и полиорганной недостаточности привели к летальному исходу.

Заключение

ТА-ТМА представляет собой тяжелое осложнение ТГСК, которое имеет сложный патогенез, связанный с факторами риска, а также с рядом других осложнений, специфичных для трансплантации. В частности, при РТПХ триггерным фактором может являться повреждение эндотелия, после чего развиваются уже иммунопатологические процессы. В свою очередь РТПХ может служить пусковым фактором развития ТА-ТМА. Вероятнее всего, у пациентки в продемонстрированном выше клиническом случае первичным было развитие эндотелиального повреждения, которое явилось триггером иммунопатологического процесса с развитием РТПХ. Следует отметить, что у пациентки целый ряд факторов риска являлся общим для развития РТПХ и ТА-ТМА, в частности

гаплоидентичный донор, химиотерапевтические препараты, включенные в режим кондиционирования, развитие тяжелого инфекционного процесса в посттрансплантационном периоде. Кроме того, для развития ТА-ТМА значимым фактором риска в представленном клиническом случае являлось применение в качестве профилактики РТПХ ингибиторов кальциневрина и сиролимуса. Сочетанный характер осложнений после ТГСК (инфекционный, токсический, иммунный) у пациентки в представленном клиническом примере явился основной проблемой при определении тактики лечения и в итоге стал главной причиной неблагоприятного исхода.

В настоящее время, благодаря углублению представлений о патогенезе ТА-ТМА, терапия данной патологии стала более успешной. В частности, обнаружение роли компонентов комплемента в ее развитии позволило успешно применять экулизумаб, а ритуксимаб использовать для блокирования иммунопатологических процессов, вносящих вклад в развитие эндотелиального повреждения. Определение новых маркеров ТА-ТМА позволяет диагностировать патологию на ранних этапах, что значительно облегчает терапию. Стандартные стратегии лечения, включающие более четкие показания и схемы плазмообмена, применения ритуксимаба, экулизумаба и дефибротида, могут быть определены благодаря обмену опытом между трансплантационными центрами и продолжению анализа данных исследований на больших группах пациентов с ТА-ТМА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jodele S., Laskin B.L., Dandoy C.E., Myers K.C., El-Bietar J., Davies S.M., Goebel J., Dixon B.P. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev* 2015;29(3):191–204. doi:10.1016/j.blre.2014.11.001.
- Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (eds.). *The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. This Springer, 2019. 688 p.
- Scully M., Cataland S., Coppo P., de la Rubia J., Friedman K.D., Hovinga J.K., Lämmle B., Matsumoto M., Pavenski K., Sadler E., Sarode R., Wu H.; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017;15:312–22. doi: 10.1111/jth.13571.
- Jodele S., Zhang K., Zou F., Laskin B., Dandoy C.E., Myers K.C., Lane A., Meller J., Medvedovic M., Chen J., Davies S.M. The genetic fingerprint of susceptibility for transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2016;127:989–96. doi: 10.1182/blood-2015-08-663435.
- Khosla J., Yeh A.C., Spitzer T.R., Dey B.R. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:129–37. doi: 10.1038/bmt.2017.207.
- Jodele S., Davies S.M., Lane A., Khoury J., Dandoy C., Goebel J., Myers K., Grimley M., Blessing J., El-Bietar J., Wallace G., Chima R.S., Paff Z., Laskin B.L. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 2014;124:645–53. doi: 10.1182/blood-2014-03-564997.
- Ho V.T., Cutler C., Carter S., Martin P., Adams R., Horowitz M., Ferrara J., Soiffer R., Giral S. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:571–5. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.06.001.
- Ruutu T., Barosi G., Benjamin R.J., Clark R.E., George J.N., Gratwohl A., Holler E., Iacobelli M., Kentouche K., Lämmle B., Moake J.L., Richardson P., Socié G., Zeigler Z., Niederwieser D., Barbui T.; European Group for Blood and Marrow Transplantation; European LeukemiaNet. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007;92:95–100. doi: 10.3324/haematol.10699.

9. Cho B.S., Yahng S.A., Lee S.E., Eom K.S., Kim Y.J., Kim H.J., Lee S., Min C.K., Cho G.S., Kim D.W., Lee J.W., Min W.S., Park C.W. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010;90:918–26. doi: 10.1097/tp.0b013e318f24e8d.
10. Ruutu T., Hermans J., Niederwieser D., Gratwohl A., Kiehl M., Volin L., Bertz H., Ljungman P., Spence D., Verdonck L.F., Prentice H.G., Bosi A., du Toit C.E., Brinch L., Apperley J.F.; EBMT Chronic Leukaemia Working Party. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2002;118:1112–9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03721.x.
11. George J.N., Selby G.B. Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1073–4. doi: 10.1038/sj.bmt.1704513.
12. Uderzo C.C., Jodele S., Missiry M.E., Ciceri F., Busca A., Bacigalupo A., Corbacioglu S. Transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) and consensus based diagnostic and therapeutic recommendations: which TA-TMA patients to treat and when? *J Bone Marrow Res* 2014;2:152–9. doi: 10.4172/2329-8820.1000152.
13. Yeates L., Slatter M.A., Bonanomi S., Lim F.L.W.I., Ong S.Y., Dalissier A., Barberi W., Shulz A., Duval M., Heilmann C., Willekens A., Hwang W.H.Y., Uderzo C., Bader P., Gennery A.R. Use of defibrotide to treat transplant-associated thrombotic microangiopathy: a retrospective study of the paediatric diseases and inborn errors working parties of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:762–4. doi:10.1038/bmt.2016.351.
14. Jodele S., Fukuda T., Mizuno K., Vinks A.A., Laskin B.L., Goebel J., Dixon B.P., Chima R.S., Hirsch R., Teusink A., Lazear D., Lane A., Myers K.C., Dandoy C.E., Davies S.M. Variable Eculizumab Clearance Requires Pharmacodynamic Monitoring to Optimize Therapy for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(2):307–15. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.002.
15. Uderzo C., Bonanomi S., Busca A., Renoldi M., Ferrari P., Iacobelli M., Morreale G., Lanino E., Annaloro C., Della Volpe A., Alessandrino P., Longoni D., Locatelli F., Sangalli H., Rovelli A. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2006;82:638–44. doi: 10.1097/01.tp.0000230373.82376.46.
16. Narimatsu H., Kami M., Hara S., Matsumura T., Miyakoshi S., Kusumi E., Kakugawa Y., Kishi Y., Murashige N., Yuji K., Masuoka K., Yoneyama A., Wake A., Morinaga S., Kanda Y. Intestinal thrombotic microangiopathy following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:517–23. doi: 10.1038/sj.bmt.1705099.
17. Corti P., Uderzo C., Tagliabue A., Della Volpe A., Annaloro C., Tagliaferri E., Balduzzi A. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:542–3. doi: 10.1038/sj.bmt.1703414.
18. Davi G., Catalano I., Belvedere M., Amato S., Mogavero A., Giammarresi C., Alaimo P., Notarbartolo A. Effects of defibrotide on fibrinolytic activity in diabetic patients with stable angina pectoris. *Thromb Res* 1992;65:211–20. doi: 10.1016/0049-3848(92)90241-2.
19. Cella G., Sbarai A., Mazzaro G., Motta G., Carraro P., Andreozzi G.M., Hoppensteadt D.A., Fareed J. Tissue factor pathway inhibitor release induced by defibrotide and heparins. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:225–8. doi: 10.1177/107602960100700308.
20. Falanga A., Vignoli A., Marchetti M., Barbui T. Defibrotide reduces procoagulant activity and increases fibrinolytic properties of endothelial cells. *Leukemia* 2003;17:1636–42. doi: 10.1038/sj.leu.2403004.
21. Palmer K.J., Goa K.L. Defibrotide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in vascular disorders. *Drugs* 1993;45:259–94. doi: 10.2165/00003495-199345020-00007.
22. Laskin B.L., Goebel J., Davies S.M., Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011;118:1452–62. doi: 10.1182/blood-2011-02-321315.
23. Richardson P.G., Corbacioglu S., Ho V.T., Kernan N.A., Lehmann L., Maguire C., Maglio M., Hoyle M., Sardella M., Sergio G., Holler E., Carreras E., Niederwieser D., Soiffer R. Drug safety evaluation of defibrotide. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:123–36. doi: 10.1517/14740338.2012.749855.
24. Marr H., McDonald E.J., Merriman E., Smith M., Mangos H., Stoddart C., Ganly P. Successful treatment of transplant-associated microangiopathy with rituximab. *N Z Med J* 2009;122:72–4. doi: 10.1182/blood.V112.11.4337.4337.
25. Carella A.M., D’Arena G., Greco M.M., Nobile M., Cascavilla N. Rituximab for allo-SCT-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:1063–5. doi: 10.1038/bmt.2008.25.
26. Au W.Y., Ma E.S., Lee T.L., Ha S.Y., Fung A.T., Lie A.K.W., Kwong Y.L. Successful treatment of thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation with rituximab. *Br J Haematol* 2007;137:475–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06588.x.
27. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л., Генералова Г.А., Панкратенко Т.Е., Абасеева Т.Ю., Шаталов П.А., Козина А.А., Ильинский В.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019;98(5):225–9. [Emirova Kh.M., Orlova O.M., Muzurov A.L., Generalova G.A., Pankratenko T.E., Abaseeva T.Yu., Shatalov P.A., Kozina A.A., Ilyinsky V.V., Shuster A.M., Kudlay D.A. Experience of using Elizaria® in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Peditriya. Journal named after G.N. Speransky* 2019;98(5):225–9. (In Russ.)].
28. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., Давыдкин И.Л., Константинова Т.С., Шамрай В.С., Минаева Н.В., Кудлай Д.А., Гапченко Е.В., Маркова О.А., Борозинец А.Ю. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив* 2020;92(7):77–84. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818. [Ptushkin V.V., Kulagin A.D., Lukina E.A., Davydkin I.L., Konstantinova T.S., Shamrai V.S., Minaeva N.V., Kudlay D.A., Gapchenko E.V., Markova O.A., Borozinets A.Yu. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2020;92(7):77–84. (In Russ.)].
29. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Gapchenko E., Markova O., Zuev E., Kudlay D. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 2019;134(Suppl):3748. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2019-125693.

Статья поступила в редакцию: 05.08.2020. Принята в печать: 15.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 05.08.2020. Accepted for publication: 15.08.2020.