

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-153-158

Случай массивного кровотечения из артериоинтестинальной фистулы у ребенка с острым миелоидным лейкозом

С.С. Гусев¹, Г.И. Гиро^{1,2}, В.В. Громова¹, К.С. Антонова¹, Г.С. Рабаев¹, Д.Г. Ахаладзе¹, А.Ю. Иванашкин¹, И.Г. Хамин^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Дети с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями подвержены высокому риску развития осложнений, среди которых кровотечения различных локализаций. Отдельное место занимают желудочно-кишечные кровотечения, в том числе редкие с большими объемами и темпами кровопотери, что существенно повышает общую летальность. В данной статье представлен клинический случай массивного желудочно-кишечного кровотечения из артериоинтестинальной фистулы у пациентки с острым миелоидным лейкозом, описаны диагностический поиск источника кровотечения, а также методика его ликвидации. Кроме того, продемонстрированы графические изображения, приведены результаты лабораторно-инструментальных исследований, а также указаны предпосылки, ставшие причиной развития данного кровотечения. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, тромбоцитопения, артериоинтестинальная фистула, желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический шок

Гусев С.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 153–8.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-153-158

A case report of massive bleeding from an arterio-intestinal fistula in a child with acute myeloid leukemia

S.S. Gusev¹, G.I. Giro^{1,2}, V.V. Gromova¹, C.S. Antonova¹, G.S. Rabaev¹, D.G. Akhaladze¹, A.Yu. Ivanashkin¹, I.G. Khamin^{1,2}

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Children with oncohematological and immunological diseases are at high risk of developing complications, one of which is bleeding at various sites. Special mention needs to be made regarding gastrointestinal bleedings, including rare ones, with large volumes and high rates of blood loss, which significantly increases the overall mortality. This article presents a clinical case of massive GI bleeding from an arterio-intestinal fistula in a patient with AML. We describe clinical search for the source of bleeding, as well as the methods for its elimination. Also, we provide graphic images and descriptions of laboratory and instrumental examinations. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: acute myeloid leukemia, thrombocytopenia, arterio-intestinal fistula, gastrointestinal bleeding, hemorrhagic shock

Gusev S.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 153–8.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-153-158

Несмотря на все успехи, достигнутые в терапии детей с онкогематологическими заболеваниями, на любом этапе лечения, основой которого является интенсивная химиотерапия, могут развиваться жизнеугрожающие осложнения, основными из которых являются тяжелые грибковые и бактериальные инфекции. При этом кровотечения, которые на заре эры химиотерапии также занимали существенное место в структуре летальности, сегодня крайне редко являются причиной смертельного исхода. Тем не менее геморрагические осложнения развиваются у многих пациентов с гемобластомами

и синдромами костномозговой недостаточности и у части из них представляют собой трудноразрешимую клиническую проблему вследствие сложностей выявления источника кровотечения, высокой интенсивности кровопотери и быстротой развития геморрагического шока [1]. В 25–62% случаев как минимум одним из источников кровотечения являются различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2–4].

Основными причинами желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у детей с онкогематологическими заболеваниями являются тромбоцитопения [5, 6],

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 29.10.2023

Принята к печати 16.01.2024



EDN: OGSEPY

Контактная информация:

Хамин Игорь Геннадьевич, канд. мед. наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: igorhamin@yandex.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 29.10.2023

Accepted 16.01.2024

Correspondence:

Igor G. Khamin, Cand. Med. Sci., Head of Intensive Care Unit No. 1 of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: igorhamin@yandex.ru

токсическое воздействие цитостатических препаратов, приводящих к язвенным дефектам слизистой оболочки кишечника, инфекции, вызываемые грибковой флорой, а также непосредственное опухолевое (чаще лимфомное) поражение ЖКТ различной локализации [7]. Артериоинтестинальные фистулы у детей развиваются крайне редко и чреваты большими объемами моментальной кровопотери и высокой летальностью [8, 9].

В данной статье приводим описание клинического случая течения аппендицита, оперативное разрешение которого было невозможно ввиду формирования аппендикулярного инфильтрата [10], ставшего причиной развития массивной кровопотери из-за образования артериоинтестинальной фистулы, вызванной инвазивным микозом. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка А., 10 лет, в декабре 2016 г. был установлен диагноз: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, острое течение, криз средней тяжести. После проведенного лечения по месту жительства пациентка была выписана из стационара с частичным гематологическим ответом в удовлетворительном состоянии.

11 ноября 2021 г. ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в связи с повторным развитием нейтропении (до $0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении (до $62 \times 10^9/\text{л}$). После проведения комплекса исследований был установлен диагноз: острый миелоидный лейкоз, вариант М-2, промежуточная группа риска. Начата специфическая терапия индукции цитарабином $100 \text{ мг}/\text{м}^2 \times 14$ доз каждые 12 ч, митоксантроном $14 \text{ мг}/\text{м}^2$, дни 1–3, этопозидом $100 \text{ мг}/\text{м}^2$, дни 4–6.

Через 10 дней после окончания курса индукции на фоне аплазии кроветворения у пациентки появились жалобы на боли в животе и подъем температуры тела до $38,9^\circ\text{C}$ без гемодинамических нарушений. Аппетит отсутствовал. Живот был мягкий, доступный пальпации во всех отделах. Отмечалась выраженная болезненность в правой подвздошной области в проекции слепого и восходящего отделов толстой кишки. Лабораторно отмечалось повышение уровня С-реактивного белка до $117 \text{ мг}/\text{мл}$. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены признаки внутрибрюшной лимфаденопатии. Аппендикулярный отросток визуализировать не удалось. Проведена консультация хирурга, данных за острую хирургическую патологию не выявлено. Состояние было расце-

нено как течение тифлита. Начата консервативная терапия.

В течение следующих 3 сут на фоне фебрильной температуры наблюдалось усиление болевого синдрома, повышение уровня С-реактивного белка до $212,8 \text{ мг}/\text{мл}$ при сохранении индуцированной аплазии кроветворения.

29 ноября 2021 г. (на 11-е сутки от окончания индукции AM42E согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018) по данным УЗИ органов брюшной полости был обнаружен аппендикулярный инфильтрат, состоящий из фрагмента слепой кишки, аперистальтических петель подвздошной кишки и участка большого сальника, расположенных вокруг отростка. Стенки фрагментов толстого кишечника, тонкого кишечника и отростка, образующих инфильтрат, были утолщены, кровоток в них усилен. Дифференцировка стенок на слои была нарушена. Инфильтрат интимно прилежал к правым подвздошным сосудам на уровне бифуркации общей подвздошной артерии и к правому мочеточнику. Также отмечено появление в полости малого таза небольшого количества свободной жидкости объемом до 60 мл (рисунки 1). Нахождение аппендикулярного инфильтрата в непосредственной близости к правому мочеточнику привело к нарушению уродинамики в правой почке, что стало причиной расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) до 12,1 мм и формирования гидронефроза II степени (рисунки 2).

Выполненная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости подтвердила наличие аппендикулярного инфильтрата с ретроцекальным и ретроперитонеальным расположением аппендикулярного отростка (рисунки 3).

На основании клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов исследования было установлено осложнение основного заболевания на фоне индуцированной аплазии кроветворения: тифлит. Вторичный аппендицит, осложненный аппендикулярным инфильтратом. Было принято решение о продолжении консервативной терапии.

В дальнейшем у пациентки усилился болевой синдром в правой подвздошной, надлобковой и околопупочной областях. Перистальтика не выслушивалась. Отмечались признаки динамической кишечной непроходимости (задержка стула, вздутие живота). Для исключения перфорации полого органа, оценки состояния кишечника и плотности аппендикулярного инфильтрата 03 декабря 2021 г. (на 15-е сутки от окончания химиотерапии) выполнена диагностическая лапароскопия. При визуальном осмотре органов брюшной полости выявлено паретическое расширение петель кишечника, наличие небольшого количества свободной прозрачной жидкости в полости малого таза. Аппендикулярный инфильтрат плотной консистенции с вовлечением купола слепой

и дистальной части подвздошной кишки. Перфорация полого органа исключена. Принято решение о продолжении консервативного лечения.

В течение декабря 2021 г. на фоне относительно стабильной клинической картины по данным УЗИ отмечается отрицательная динамика в виде дальнейшего расширения ЧЛС правой почки с расширением мочеточника справа на фоне сдавления последнего инфильтратом (рисунк 4). Кроме того, по данным серии МСКТ, выполненных с интервалом 14 сут, обращала на себя внимание прогрессия сужения участка правой внутренней подвздошной артерии, прилежащей к аппендикулярному инфильтрату (рисунк 5). Продолжены консервативная терапия и динамическое наблюдение.

27 декабря 2021 г. (на 39-е сутки от окончания индукции AM42E согласно протоколу ОМП-MRD-2018) по данным проведенной костномозговой пункции констатирована первая клинико-гематологическая ремиссия. В гемограмме отмечается изолированная

тромбоцитопения, остальные ростки кроветворения функционируют. Несмотря на фебрилитет, самочувствие оставалось удовлетворительным. Пациентка была активна. Появился аппетит. Отмечалось разрешение абдоминального болевого синдрома, обезболивание наркотическими анальгетиками полностью отменено.

1 января 2022 г., спустя полтора месяца с момента появления первых признаков абдоминального болевого синдрома, на фоне полного благополучия ребенок пожаловался на резкую боль в правой подвздошной области, после чего потерял сознание. Прибывшая на место реанимационная бригада зафиксировала агональное состояние. При первичном осмотре констатирована кома с оценкой уровня сознания 3 балла по шкале Глазго. Широкие зрачки, слабая фотореакция. Кожные покровы бледные с восковидным оттенком и выраженным нарушением микроциркуляции. Дыхание агональное. Нитевидный пульс на магистральных сосудах.

Рисунок 1

УЗИ кишечника пациентки А. Сканирование правой подвздошной области: 1 – червеобразный отросток; 2 – область инфильтрата; 3 – сальник

Figure 1
Bowel ultrasound (US) of patient A. A scan of the right iliac region: 1 – appendix; 2 – area of the infiltrate; 3 – omentum



Рисунок 2

УЗИ правой почки пациентки А.: расширение ЧЛС правой почки до 12,1 мм

Figure 2
US of the right kidney of patient A.: the dilation of the pelvicalyceal system of the right kidney up to 12.1 mm

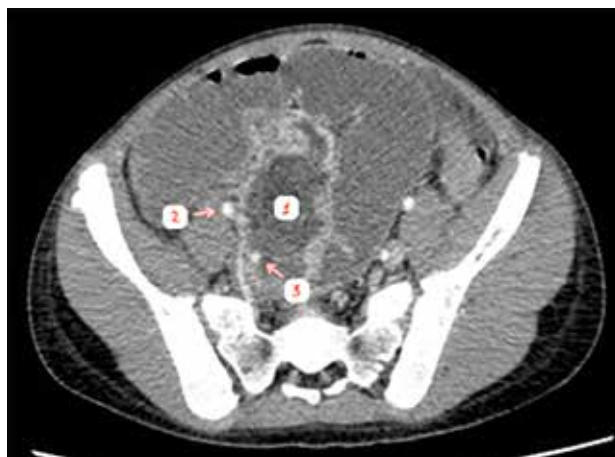
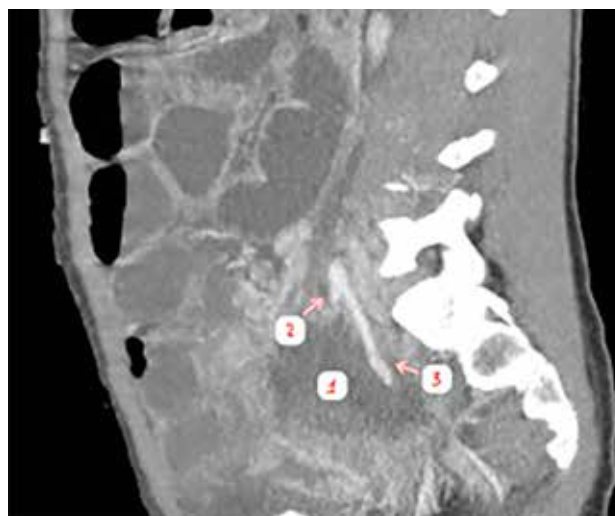


Рисунок 3

МСКТ органов брюшной полости пациентки А.:

1 – инфильтрат; 2 – правая наружная подвздошная артерия; 3 – правая внутренняя подвздошная артерия

Figure 3
Multislice computed tomography (MSCT) of the abdominal cavity organs of patient A.: 1 – infiltrate; 2 – right external iliac artery; 3 – right internal iliac artery



Аускультативно тоны сердца практически не выслушивались, отмечалась выраженная брадикардия с частотой сердечных сокращений 40–50 уд/мин. Были начаты реанимационные мероприятия. Немедленно проведена интубация трахеи. Начаты искусственная вентиляция легких мешком Амбу и непрямой массаж сердца. Внутривенно введен эпинефрин, начата инфузия кристаллоидных растворов.

Через 40 мин реанимационных мероприятий удалось добиться относительной стабилизации состояния, после чего ребенок был транспортирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

В ходе транспортировки в ОРИТ было отмечено интенсивное поступление алой крови из прямой кишки. По данным анализа венозной крови отмечается снижение гемоглобина (74 г/л), pH (7,02) и

увеличение сывороточного лактата (12,2 ммоль/л) (рисунк 6). Спустя 10 мин после перевода в ОРИТ отмечено быстрое нарастание объема живота с контурированием на передней брюшной стенке петель кишечника. Из пищевода, носовых ходов, а также по назогастральному зонду начинает поступать большое количество пульсирующей алой крови. Ввиду невозможности полностью исключить артериальное кровотечение из пищевода, желудка (эрозии, язвы, сосудистые фистулы) и носовых ходов, проведены постановка зонда Блэкмора и задняя тампонада носовых ходов. По данным УЗИ свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено. В целях определения источника кровотечения и возможного его устранения проведены диагностическая фиброгастродуодено- и колоноскопия. Ввиду постоянного интенсивного притока свежей крови попытки

Рисунок 4

УЗИ правой почки и подвздошной области справа пациентки А. Расширение ЧЛС правой почки до 15,6 мм: 1 – расширенный правый мочеточник; 2 – область подвздошных сосудов; 3 – область инфильтрата

Figure 4

US of the right kidney and the iliac region on the right of patient A. The pelvicalyceal system of the right kidney is dilated up to 15.6 mm: 1 – a dilated right ureter; 2 – region of the iliac vessels; 3 – area of the infiltrate

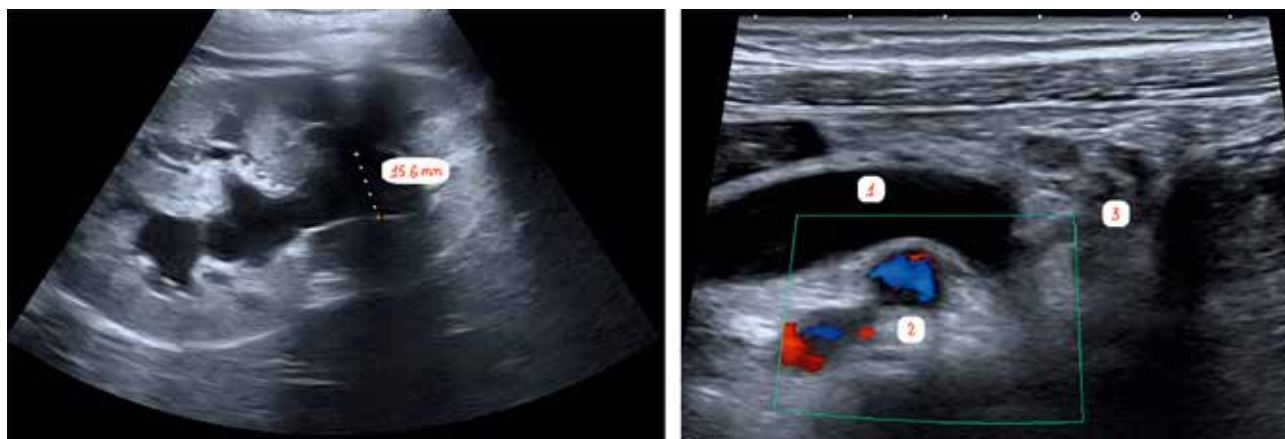
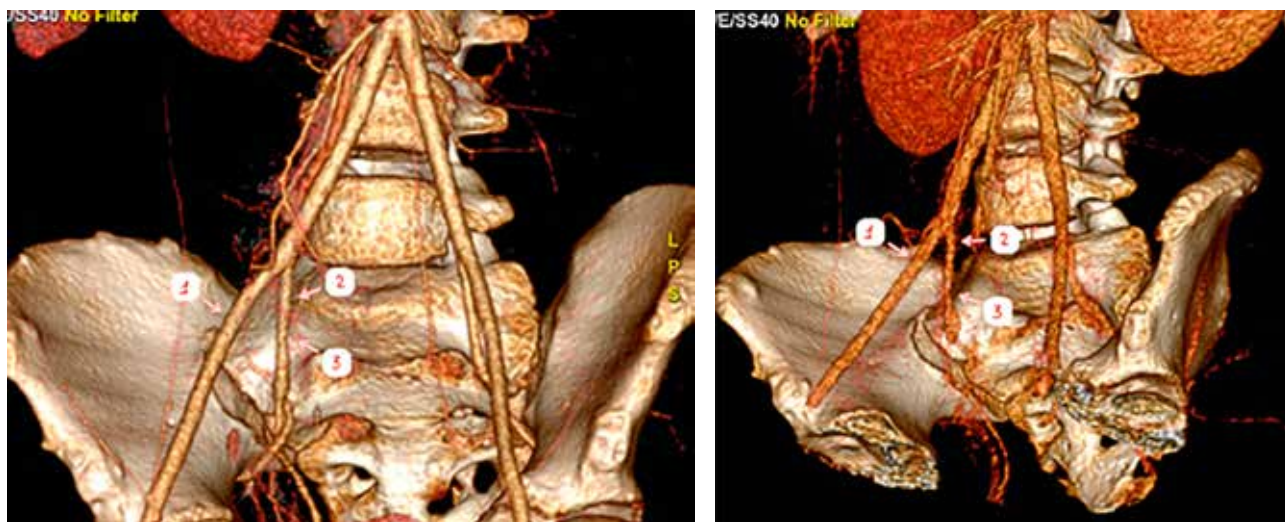


Рисунок 5

МСКТ-ангиография подвздошных сосудов пациентки А., выполненная с интервалом 14 сут: 1 – правая наружная подвздошная артерия; 2 – правая внутренняя подвздошная артерия; 3 – место сдавливания

Figure 5

MSCT angiography of the iliac vessels of patient A., performed with a 14-day interval: 1 – right external iliac artery; 2 – right internal iliac artery; 3 – site of compression



обнаружить источник кровотечения не увенчались успехом.

Учитывая анамнестические данные о наличии у пациентки аппендикулярного инфильтрата, клинической картины геморрагического шока и результатов инструментальных исследований было предположено наличие артериальной фистулы в области аппендикулярного инфильтрата как основного источника кровотечения. По жизненным показаниям ребенок был переведен в операционный блок для проведения экстренной лапаротомии. При ревизии брюшной полости в правой подвздошной области выявлена прикрытая перфорация терминального отдела тонкой кишки и илеоцекального угла с вовлечением в спаечный конгломерат правой внутренней подвздошной артерии. Из эрозивного дефекта артерии наблюдалось массивное кровотечение в просвет кишки. В целях остановки кровотечения выполнено прошивание внутренней подвздошной артерии. Проведена резекция илеоцекального угла, терминального отдела тонкой кишки и части толстой кишки с наложением тонко-толстокишечного анастомоза «бок-в-бок». Через просвет тонкой кишки выполнена эндоскопическая интестинотомия, других источников кровотечения не обнаружено.

Через 12 ч после проведенного оперативного вмешательства на фоне развившегося синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у пациентки возобновилось массивное кровотечение по абдоминальным дренажам. Принято решение о повторном неотложном опера-

тивном вмешательстве в объеме релапаротомии, ревизии брюшной полости. Обнаружено, что источником кровотечения являлась бифуркация общей подвздошной артерии, в связи с чем выполнено лигирование внутренней подвздошной артерии. Кровотечение остановлено. Состояние ребенка удалось стабилизировать.

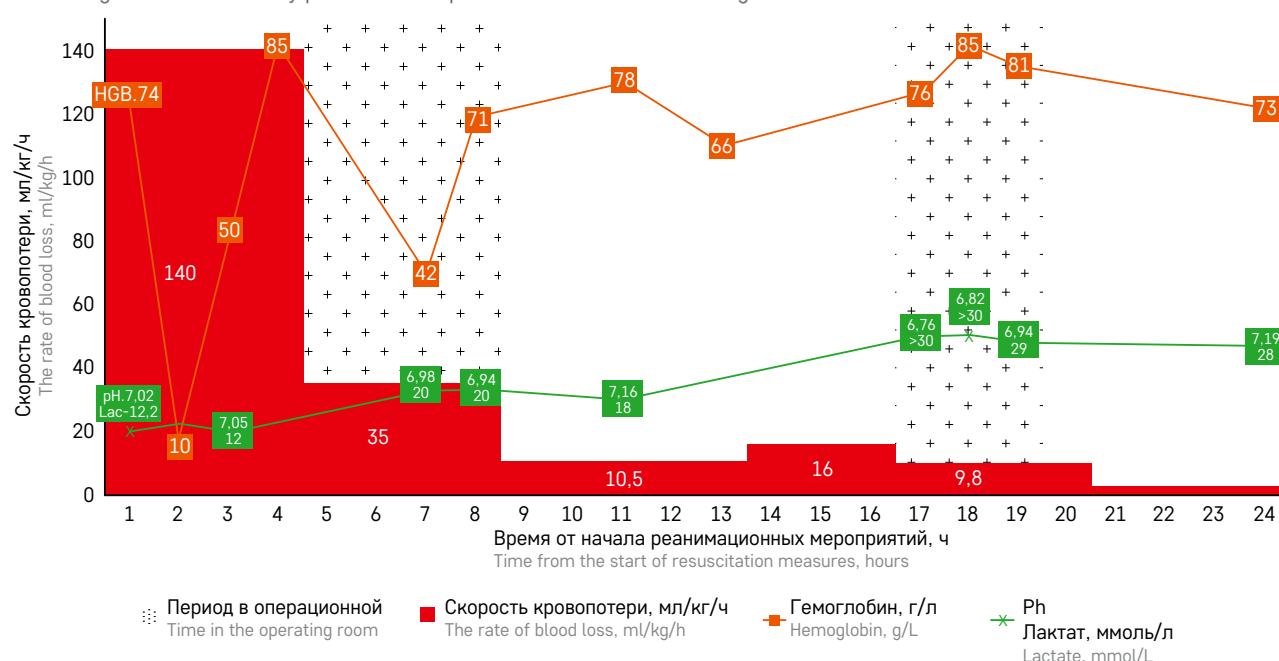
В целом в течение 24 ч с момента развития неотложного состояния общий объем кровопотери составил примерно 27 л (12 расчетных объемов циркулирующей крови у данной пациентки).

Перенесенный геморрагический шок вызвал развитие синдрома полиорганной недостаточности: неврологического дефицита на фоне развившегося острого нарушения мозгового кровообращения, острой сердечно-сосудистой недостаточности, трансфузионно-ассоциированного повреждения легких, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и острого почечного повреждения. Все вышеперечисленное обусловило дальнейший летальный исход спустя 3 нед пребывания пациентки в ОРИТ.

После смерти пациентки было проведено молекулярно-генетическое исследование тканей инфильтрата методом секвенирования генома, в результате которого был идентифицирован возбудитель – *Aspergillus pseudoglaucus*. Ретроспективно установлено, что инвазивная грибковая инфекция стала причиной развития тифлита и вторичного аппендицита с аппендикулярным инфильтратом и последующего изъязвления внутренней подвздошной артерии в просвет ЖКТ.

Рисунок 6
Динамика лабораторных показателей венозной крови пациентки А. в первые 24 ч от начала реанимационных мероприятий

Figure 6
The changes in the laboratory parameters of patient A's venous blood during first 24 hours after the start of resuscitation measures



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный случай ЖКК из артерио-интестинальной фистулы у пациентки с острым миелоидным лейкозом является эксквизитно редкой и сложно диагностируемой причиной массивной кровопотери. Интенсивное поступление алой и пульсирующей крови одновременно из верхних и нижних отделов ЖКТ, отсутствие свободной жидкости в брюшной полости, невозможность провести дополнительную диагностику для поиска источника кровотечения объективно затрудняют постановку диагноза, а драматическая массивность кровопотери практически не оставляет шансов на благоприятный исход.

В данном клиническом примере проведение эндоскопических методов исследования оказалось неэффективным, так как интенсивность кровопотери не позволяла провести полноценную визуализацию и установить источник кровоте-

чения. Только лишь экстренное хирургическое вмешательство с проведением всего комплекса интенсивной терапии непосредственно в операционной позволило остановить кровотечение и добиться временной стабилизации состояния пациентки.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Gusev S.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8995-528X>

Giro G.I. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8384-3014>

Gromova V.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1808-6179>

Antonova C.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6001-2746>

Rabaev G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>

Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Ivanashkin A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4348-4573>

Khamin I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-2258>

Литература

- DeSancho M.T., Rand J.H. Bleeding and thrombotic complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001; 17 (3): 599–622.
- Cartoni C., Niscola P., Breccia M., Brunetti G., D'Elia G.M., Giovannini M., et al. Hemorrhagic complications in patients with advanced hematological malignancies followed at home: an Italian experience. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 (3): 387–91.
- Stalfelt A.M., Brodin H., Pettersson S., Eklöf A. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML). A study on bleeding, infection and pain. *Leuk Res* 2003; 27 (6): 481–8.
- Brenner B., Hoffman R., Balashov D., Shutluko E., Culić S.D., Nizamoutdinova E. Control of bleeding caused by thrombocytopenia associated with hematologic malignancy: an audit of the clinical use of recombinant activated factor VII. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11 (4): 401–10.
- Larsen J.B., Hojbjerg J.A., Hvas A.M. The Role of Platelets in Cancer-Related Bleeding Risk: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46 (3): 328–41.
- Johnstone C., Rich S.E. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med* 2018; 7 (2): 265–73.
- Yarris J.P., Warden C.R. Gastrointestinal Bleeding in the Cancer Patient. *Emerg Med Clin North Am* 2009; 27 (3): 363–79.
- Awadie H., Zoabi A., Gralnek I.M. Obscure-overt gastrointestinal bleeding: a review. *Pol Arch Intern Med* 2022; 132 (5): 16253.
- Hai P.D., Nhi P.Y., Huyen N.T., Thanh N.H. A case report of primary aortoduodenal fistula: A forgotten cause of gastrointestinal bleeding. *Radiol Case Rep* 2023; 18 (4): 1556–9.
- Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого аппендицита. [Электронный ресурс] URL: <https://clck.ru/33ZNW3> (дата обращения 16.03.2023). [National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute appendicitis. [Electronic resource] URL: <https://clck.ru/33ZNW3> (access date 16.03.2023) (In Russ.)].