

## ТЯЖЕЛАЯ ИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Сушков А.И.<sup>1</sup>, Малиновская Ю.О.<sup>1</sup>, Милосердов И.А.<sup>1</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Отделение трансплантации печени и почки (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк)

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

В статье представлен клинический случай успешного излечения тяжелой иммунной гемолитической анемии у пациента после трансплантации печени. Причиной развития осложнения явился так называемый синдром лимфоцитов-пассажира (разновидность реакции «трансплантат против хозяина»). Проведение двух сеансов плазмафереза и внутривенное введение человеческого иммуноглобулина в дозе 0,5 г/кг в сочетании с усилением поддерживающей иммуносупрессии кратким курсом перорального приема метилпреднизолона в суммарной дозе 150 мг в течение 12 дней оказались эффективными. Пациент выписан из клиники через 34 дня после трансплантации в удовлетворительном состоянии со стабильным уровнем гемоглобина.

*Ключевые слова:* трансплантация печени, анемия, реакция «трансплантат против хозяина».

## SEVERE IMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Sushkov A.I.<sup>1</sup>, Malinovskaya Y.O.<sup>1</sup>, Miloserdov I.A.<sup>1</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Liver and Kidney transplantation division (Head – prof. Y.G. Moysyuk) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Department of Transplantology and Artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Clinical case of successful treatment of severe immune hemolytic anemia after liver transplantation is represented in this article. The cause of complication was so-called passenger lymphocyte syndrome (a type of graft-versus-host disease). Two plasmapheresis sessions and Ig (0.5 g/kg) in combination with increased maintenance immunosuppression with a short course of oral methylprednisolone in a total dose of 150 mg during 12 days were effective. The patient was discharged from hospital 34 days after transplantation in a satisfactory condition with a stable hemoglobin level.

*Key words:* liver transplantation, anemia, graft-versus-host disease.

Анемия довольно часто сопровождает хронические заболевания печени различной этиологии [1]. Даже после успешной трансплантации значимая анемия наблюдается у 1 – 53% реципиентов печени [2–4]. Снижение гемоглобина в раннем посттрансплантационном периоде, как правило, связано с интраоперационной кровопотерей, повреждением функции почек, инфекциями, нежелательным действием медикаментов. Развитие гемолитической анемии, обусловленной иммунными факторами, встречается не более чем в 1% наблюдений. Подавляющее число таких случаев отмечено при трансплантации органа от донора, совместимого,

но не идентичного по группе крови [5]. Так называемый синдром лимфоцитов-пассажира (СЛП) (Passenger Lymphocyte Syndrome) – разновидность реакции «трансплантат против хозяина» – развивается в результате продукции антител против антигенов эритроцитов реципиента В-лимфоцитами донора [6]. К клинико-лабораторным проявлениям данного синдрома, который обычно манифестирует спустя 2–3 недели после трансплантации, помимо анемии, относят повышение уровня лактатдегидрогеназы, непрямого билирубина, лихорадку, диарею, в большинстве случаев антитела направлены против антигенов системы АВО или Rh [7–10].

Считается, что выраженность проявлений СЛП определяет масса лимфоидной ткани донора, которая неизбежно попадает в организм реципиента с пересаживаемым органом. Данное состояние сопряжено со значительным риском смерти – летальность составляет около 80% [6]. Чаще синдром развивается у реципиентов сердца и легких и гораздо реже у пациентов с пересаженной печенью или почкой. Столкнувшись с подобной проблемой, в доступной отечественной литературе мы не нашли информации с описанием клинических наблюдений. Не существует четкого алгоритма диагностики и терапии данного состояния.

### Клиническое наблюдение

Пациент В., 32 года, группа крови АВ (IV), резус-фактор – положительный, считает себя больным с 2000 г., когда впервые при амбулаторном обследовании были выявлены антитела к HCV, HCV RNA  $7 \times 10^3$  копий/мл, генотип 1b. Проводилась комбинированная противовирусная терапия (пегилированный интерферон и рибавирин), достигнут поздний вирусологический ответ, однако через год после окончания лечения отмечен рецидив. В 2011 г. впервые отметил ухудшение состояния: появление желтухи, отеков ног, увеличение живота в объеме. Установлен диагноз: цирроз печени в исходе хронического гепатита С, класс С по Child-Pugh (10 баллов) с синдромом портальной гипертензии (расширение воротной, селезеночной вен, спленомегалия, ВРВП I–II степени) и печеночноклеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия). В сентябре 2012 г. поставлен в лист ожидания трансплантации печени. Заболевание продолжало неуклонно прогрессировать с нарастанием желтухи (максимальный уровень общего билирубина составил 588 мкмоль/л), учащением эпизодов декомпенсации асцита. Неоднократно госпитализировался для проведения симптоматического лечения. В январе 2013 г. состоялось кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, остановленное с помощью зонда Блэкмора, выполнено лигирование ВРВП. С целью коррекции постге-

моррагической анемии проведено переливание 3 доз одногруппной эритроцитарной массы без осложнений. Учитывая быстрое ухудшение состояния, прогрессирование заболевания, эпизод кровотечения из ВРВП, высокий уровень MELD (27 баллов).

7 февраля 2013 г. больному была выполнена ортотопическая трансплантация печени. Донор – мужчина 46 лет, группа крови А (II), резус-фактор – положительный, с диагнозом «ЧМТ, смерть мозга». Несмотря на расширенные критерии (высокие дозы вазопрессоров в течение двух суток, стеатоз печени 30% по данным патоморфологического исследования), решено провести изъятие и трансплантацию печени. Перед началом операции концентрация гемоглобина крови реципиента составила 112 г/л. Интраоперационно проведена трансфузия 1 дозы эритроцитарной массы. Индукционная иммуносупрессивная терапия включала в себя 500 мг метилпреднизолона во время операции, базиликсимаб 20 мг во время трансплантации и на 4-е сутки после, поддерживающая иммуносупрессия – такролимус 0,03 мг/кг. Наблюдалось умеренное реперфузионное повреждение печеночного трансплантата с максимальным уровнем трансаминаз 1000 ед./л, общего билирубина 134 мкмоль/л. На вторые и третьи сутки в связи с анемией (Hb 63 г/л) проведена трансфузия двух доз одногруппной эритроцитарной массы, без осложнений. Ранний послеоперационный период осложнился острым повреждением почек с азотемией (креатинин 265 мкмоль/л, мочевины 28 ммоль/л, RIFLE-F, СКФ по MDRD 28 мл/мин), олигурией, разрешившимся самостоятельно к 14-м суткам. Учитывая почечную недостаточность, к терапии добавлены препараты эритропоэтина, железа. Кроме того, отмечалась лихорадка, максимально 38,7 °С.

На 8-е сутки после трансплантации отмечено снижение концентрации гемоглобина до 61 г/л при отсутствии признаков кровотечения. Продолжалась терапия препаратами эритропоэтина в дозе от 6000 до 14 000 ед./нед. На 11-е сутки на фоне снижения гемоглобина до 54 г/л, повышения концентрации такролимуса до 14,2 нг/мл появилась

---

Мойсюк Ян Геннадиевич – д. м. н., проф., зав. отделом клинической трансплантологии и отделением пересадки почки и печени ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. Сушков Александр Игоревич – младший научный сотрудник того же отделения. Малиновская Юлия Олеговна – врач-терапевт того же отделения. Милосердов Игорь Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник того же отделения.

**Для корреспонденции:** Сушков Александр Игоревич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 916 177 89 24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com.

*Moysyuk Yan Gennadievich* – doc. of med. sci., prof., head of the Clinical Transplantology Department and Liver and Kidney Transplantation Unit Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Sushkov Alexander Igorevich* – Junior Research Fellow, Department of Clinical Transplantation at the same center. *Malinovskaya Yuliya Olegovna* – physician, Department of Clinical Transplantation at the same center. *Miloserdov Igor Alexandrovich* – cand. of med. sci., Senior Research Fellow, Department of Clinical Transplantation at the same center.

**For correspondence:** Sushkov Alexander Igorevich. Address: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Phone: +7 916 177 89 24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com.

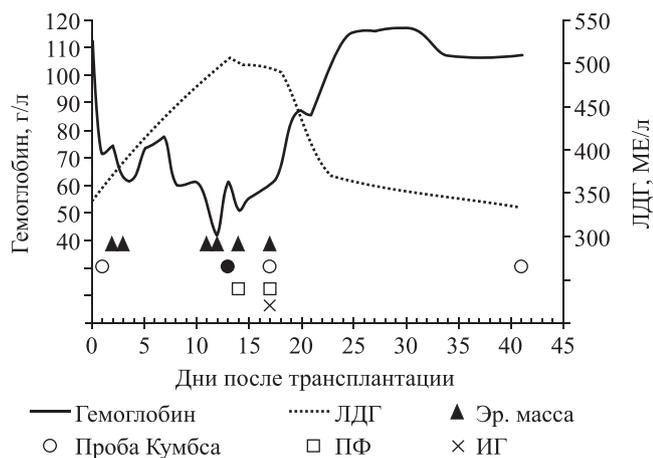


Рис. Динамика уровня гемоглобина и лактатдегидрогеназы в посттрансплантационном периоде. ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ПФ – сеанс плазмафереза; ИГ – введение сывороточного человеческого иммуноглобулина

неврологическая симптоматика в виде дизартрии. Уменьшена доза такролимуса. Проведена трансфузия 1 дозы эритроцитарной массы АВ(IV) группы. Анемия прогрессировала, на 12-е сутки вновь произошло снижение гемоглобина до 42 г/л, потребовалась трансфузия. Повторилась дизартрия, несмотря на относительно невысокую концентрацию такролимуса (7,6 нг/мл), пропущен прием препарата. При биохимическом анализе крови выявлено незначительное повышение ЛДГ – 505 ед./л (норма до 480 ед./л). Проба Кумбса (прямая и непрямая) – положительная. На 14-е сутки вновь отмечено снижение гемоглобина до 51 г/л, что потребовало очередной гемотрансфузии. Продолжен поиск причин анемии: антитела против антигенов системы АВ0 не выявлены. Решено начать плазмаферез с замещением объема плазмы до 2 л. После первого сеанса самочувствие больного улучшилось, уменьшилась общая слабость, исчез неврологический дефицит. Кутирована лихорадка. Уровень гемоглобина стабилизирован – 55 г/л, уровень ЛДГ снизился до 469 ед./л, проба Кумбса стала отрицательной. Дополнительно выполнена инфузия человеческого иммуноглобулина в дозе 0,5 г/кг веса больного. На следующий день при стабильном уровне гемоглобина (66 г/л) отмечено снижение лейкоцитов до  $1,7 \times 10^9$ /л, нейтрофилов до  $0,6 \times 10^9$ /л. Для коррекции лейкопении назначено 30 млн ед. филграстима. Учитывая иммунный характер анемии, нейтропению, решено добавить к терапии метилпреднизолон в минимальной дозе 20 мг/сут. В течение суток произошло увеличение концентрации гемоглобина до 83 г/л. Самочувствие больного нормализовалось: исчезла слабость, утомляемость, неврологический дефицит более не отмечался. По данным лабораторных методов обследования, продолжалось увеличение концентрации гемоглобина, уровень лейко-

цитов оставался стабильным, уровень билирубина, ЛДГ постепенно снизился, проба Кумбса – отрицательная. Через 3 суток приема 20 мг преднизолон начато постепенное снижение дозы, вплоть до полной отмены. На 34-е сутки пациент выписан из клиники в удовлетворительном состоянии, уровень гемоглобина  $10^7$  г/л. Поддерживающая иммуносупрессия – монотерапия такролимусом в суточной дозе 5 мг, концентрация препарата в крови 7,0 нг/мл. Динамика лабораторных показателей представлена на рисунке.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время не определены прогностические факторы развития СЛП при трансплантации органов от доноров с неидентичной группой крови. Четкой схемы терапии таких состояний не существует – в литературе описаны лишь единичные наблюдения или серии нескольких случаев. К возможным терапевтическим интервенциям можно отнести усиление иммуносупрессивной терапии, модуляцию иммунного ответа за счет введения высоких доз человеческого иммуноглобулина и анти-В-клеточную терапию (ритуксимаб). Есть сообщение об эффективном применении кортикостероидов в режиме пульс-терапии [11]. В нашем случае причиной развития цирроза печени была HCV-инфекция. Известно, что включение глюкокортикостероидов в иммуносупрессивный протокол в виде пульс-терапии увеличивает риск реактивации вируса и развития фиброзирующего холестатического гепатита С [12, 13]. Именно поэтому мы не рассматривали введение высоких доз глюкокортикостероидов как терапию первой линии. Однако поддерживающая иммуносупрессия (монотерапия такролимусом) была усилена кратким курсом (12 дней) приема перорального метилпреднизолон в суммарной дозе 150 мг. Основываясь на собственном положительном опыте использования плазмафереза для лечения иммунологических осложнений после трансплантации почки, мы решили начать лечение данного пациента именно с проведения сеанса плазмафереза с большим объемом замещения – 2100 мл. Несмотря на то, что сам по себе плазмообмен не воздействует на причину заболевания, быстрое удаление из циркуляции повреждающих эритроциты антител позволило стабилизировать уровень гемоглобина. Сывороточный человеческий иммуноглобулин довольно широко применяется в мире не только для лечения гуморального отторжения после трансплантации солидных органов [14, 15], но и для проведения десенсибилизации перед пересадкой пациентам высокого иммунологического риска [16, 17]. Обладая выраженным иммуномодулирующим действием на В-лимфоциты, иммуноглобулин не оказывает сис-

темного иммуносупрессивного действия. Ритуксимаб (анти-CD20 моноклональные антитела) также может рассматриваться как препарат для лечения СЛП [18, 19], однако не существует убедительных данных о безопасности его применения у пациентов с HCV-инфекцией.

Считается, что печень является «иммунопри-вилегированным органом», и для пациентов после трансплантации более характерны хирургические и инфекционные осложнения, нежели отторжение или СЛП, как вид реакции «трансплантат против хозяина». Несмотря на низкую частоту развития иммунологических осложнений после пересадки, они часто носят жизнеугрожающий характер. Мы считаем, что при развитии как остро го антитело-опосредованного отторжения трансплантата, так и при СЛП в качестве терапии первой линии должны рассматриваться плазмаферез и человеческий иммуноглобулин в высоких дозах, в рефрактерных случаях – введение ритуксимаба.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Maruyama S.* Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease // *J. Lab. Clin. Med.* 2001; 138 (5): 332–337.
2. *Misra S.* Profile of anemia in children after liver transplantation // *Transplantation.* 2000; 70 (10): 1459–1463.
3. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection // European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet.* 1994; 344 (8920): 423–428.
4. *Wiesner R.* A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients // *Liver Transpl.* 2001; 7 (5): 442–450.
5. *Maheshwari A., Mishra R., Thuluvath P.J.* Post-liver-transplant anemia: etiology and management // *Liver Transpl.* 2004; 10 (2): 165–173.
6. *Yazer M.H., Triulzi D.J.* Immune hemolysis following ABO-mismatched stem cell or solid organ transplantation // *Curr. Opin. Hematol.* 2007; 14 (6): 664–670.
7. *Shortt J.* A ‘dangerous’ group 0 donor: severe hemolysis in all recipients of organs from a donor with multiple red cell alloantibodies // *Am. J. Transplant.* 2008; 8 (3): 711–714.
8. *Seltsam A.* Donor-derived alloantibodies and passenger lymphocyte syndrome in two of four patients who received different organs from the same donor // *Transfusion.* 2001; 41 (3): 365–370.
9. *Salerno C.T.* Donor-derived antibodies and hemolysis after ABO-compatible but nonidentical heart-lung and lung transplantation // *Transplantation.* 1998; 65 (2): 261–264.
10. *Panaro F.* Severe hemolytic anemia due to passenger lymphocytes after living-related bowel transplant // *Clin. Transplant.* 2004; 18 (3): 332–335.
11. *Sokol R.J.* Posttransplant immune-mediated hemolysis // *Transfusion.* 2002; 42 (2): 198–204.
12. *Berenguer M.* Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression // *J. Hepatol.* 2006; 44 (4): 717–722.
13. *Humar A.* Steroid minimization in liver transplant recipients: impact on hepatitis C recurrence and post-transplant diabetes // *Clin. Transplant.* 2007; 21 (4): 526–531.
14. *Lefaucheur C.* Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection // *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (5): 1099–1107.
15. *Bartel G., Schwaiger E., Bohmig G.A.* Prevention and treatment of alloantibody-mediated kidney transplant rejection // *Transpl. Int.* 2011; 24 (12): 1142–1155.
16. *Marfo K.* Desensitization protocols and their outcome // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6 (4): 922–936.
17. *Jordan S.C.* Desensitization therapy with intravenous gammaglobulin (IVIg): applications in solid organ transplantation // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2006; 117: 199–211; discussion 211.
18. *Lee H.J.* Rituximab for passenger lymphocyte syndrome associated with allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42 (1): 67–69.
19. *Hoffman P.C.* Immune hemolytic anemia-selected topics // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2006: 13–18.