

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-38-49

РАЗВИТИЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» У РЕЦИПИЕНТА ПЕЧЕНИ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*С.Э. Восканян¹, В.Л. Коробка^{3, 4}, В.Е. Сюткин^{1, 2}, А.Р. Монахов⁵, А.П. Мальцева¹,
Е.С. Пак^{3, 4}, Р.В. Коробка^{3, 4}, Е.И. Колодяжный³, С.И. Зубенко⁵, Ю.В. Восканян¹,
В.Ю. Коциев⁶*

¹ ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁶ ГБУ РО «Патологоанатомическое бюро», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации печени (ТП) наблюдается у 0,2–0,3% реципиентов. Каждый случай характеризуется индивидуальными особенностями клинической картины. Не существует стандартов или клинических рекомендаций профессиональных сообществ по лечению РТПХ у реципиентов солидных органов, а летальность этих больных остается очень высокой. Мы представляем два клинических наблюдения верифицированной РТПХ, развившейся в ранние сроки после ТП, и предлагаем краткий обзор современного состояния изучения этой проблемы.

Ключевые слова: трансплантация печени, трансплантат против хозяина.

DEVELOPMENT OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN A LIVER RECIPIENT. CLINICAL OBSERVATIONS AND LITERATURE REVIEW

*S.E. Voskanyan¹, V.L. Korobka^{3, 4}, V.E. Syutkin^{1, 2}, A.R. Monakhov⁵, A.P. Maltseva¹,
E.S. Pak^{3, 4}, R.V. Korobka^{3, 4}, E.I. Kolodyazhny³, S.I. Zubenko⁵, Yu.V. Voskanyan¹,
V.Yu. Kotsiyaev⁶*

¹ Burnazyan State Medical Research Center, Moscow, Russian Federation

² Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁴ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁵ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

⁶ Pathological Anatomy Bureau, Rostov-on-Don, Russian Federation

Graft-versus-host disease (GvHD) after liver transplantation (LT) occurs in 0.2–0.3% of liver transplant recipients. Each case is characterized by individual peculiarities of the clinical picture. There are no standards or clinical guidelines for the treatment of GvHD in solid organ recipients; mortality remains very high among these patients.

Для корреспонденции: Пак Екатерина Сергеевна. Адрес: 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170. Тел. (928) 171-13-26. E-mail: katya_pak-k@mail.ru

Corresponding author: Ekaterina Pak. Address: 170, Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation. Phone: (928) 171-13-26. E-mail: katya_pak-k@mail.ru

We present two clinical cases of verified GvHD that developed early after LT, and we offer a brief review of the current state of the art in the study of this problem.

Keywords: liver transplantation, graft-versus-host disease.

ВВЕДЕНИЕ

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) развивается у реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток и солидных органов, организм которых не способен отторгнуть донорские лимфоциты. Клинические проявления этой реакции связаны с тем, что лимфоциты донора запускают иммуннопосредованную реакцию против антигенно-отличающихся тканей реципиента. Различают клеточный и гуморальный вариант РТПХ. Гуморальный вариант РТПХ наиболее часто возникает при АВ0 или Rh-несовместимости донора и реципиента и приводит только к развитию обычно незначимой гемолитической анемии (синдром лимфоцитов-пассажиры) [1]. Клеточный вариант РТПХ, который мы обсуждаем в этой публикации, связан с активацией и клональной экспансией иммунокомпетентных лимфоцитов донорской печени с последующим повреждением тканей реципиента. Развитие клеточного варианта РТПХ после трансплантации печени (ТП) было впервые описано в 1988 г. [2]. К счастью, случаи РТПХ после трансплантации солидных органов в реальной клинической практике встречаются достаточно редко. Косвенно о частоте РТПХ у реципиентов солидных органов, и в частности печени, можно судить по опубликованному в 2018 г. систематическому обзору исследователей из клиники Мейо (Рочестер, США) [3]. При тщательном литературном поиске до 2016 г. авторами было обнаружено описание 115 случаев РТПХ после трансплантации солидных органов, сопровождавшихся кожными проявлениями. При этом развитие РТПХ с кожными проявлениями после ТП наблюдалось в 81 (64,3%) случае. Если допустить, что кожные проявления РТПХ наблюдаются не менее чем у половины от общего числа больных с РТПХ (сообщается частота до 92–94% [4, 5]), то число описанных до настоящего времени случаев РТПХ после ТП не превысит 200. Исследователи из той же клиники недавно сообщили о 0,3% частоте развития РТПХ (12 случаев) при анализе всех ТП, выполненных с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2021 г. (4585 операций) [6]. При анализе базы данных OPTN, включавшей 77,416 взрослых пациентов, перенесших ТП в период с 2003-го по 2018 год, был выявлен 121 (0,2%) случай фатальной РТПХ после ТП [7].

Наше описание кожной формы РТПХ у реципиента печени с обзором состояния изучения этой проблемы в 2010 г. было первым в отечественной литературе [8]. В настоящей работе мы приводим два клинических наблюдения верифицированной РТПХ,

развившейся в ранние сроки после ТП у реципиентов печени, и предлагаем краткий обзор современного состояния изучения этой проблемы.

Аллотрансплантаты солидных органов содержат различное количество донорских лейкоцитов, которые представляют собой смешанную популяцию, включающую моноциты, НК-клетки, Т-лимфоциты и другие гемопоэтические клетки. Трансплантация этих иммунокомпетентных клеток вместе с органом наряду с иммуносупрессивной терапией, которую реципиент получает для предотвращения отторжения, может создать условия для развития толерантности или РТПХ. Обычно вследствие высокого уровня несоответствия HLA иммунная система реципиента уничтожает донорские лимфоциты. В течение этого времени популяция лимфоцитов донора в пересаженном органе заменяется лимфоидными клетками реципиента. Реже донорские лимфоциты могут атаковать реципиента, вызывая РТПХ.

Теория патогенеза РТПХ была предложена в 2004 году Taylor et al. [9]. Согласно этой теории, до трансплантации в организме реципиента должно развиваться иммунокомпрометированное состояние, характеризующееся усилением экспрессии главных комплексов тканевой совместимости на антигенпрезентирующих клетках (АПК). На втором этапе в организм реципиента попадают лимфоциты-пассажиры донора и активируются от встречи с АПК хозяина. В последующем происходит пролиферация их клонов, опосредованная интерлейкином-2 (ИЛ-2) реципиента. В заключительной, третьей фазе Т-лимфоциты донора атакуют ткани реципиента, что приводит к развитию клинических проявлений болезни [10]. Накоплено много данных, подтверждающих элементы этой теории. Так, показано повышение уровня ИЛ-2 в окружении активированных цитотоксических Т-лимфоцитов и накопление лимфоцитов с донорским кариотипом в тканях-мишенях [11].

К факторам риска развития РТПХ после ТП относят большую разницу в возрасте между донором и реципиентом (реципиент значительно старше), гетерозиготность реципиента и гомозиготность донора по одним и тем же HLA-антигенам [12, 13], предсуществующую иммуносупрессию у реципиента, аутоиммунные заболевания, возраст реципиента более 65 лет, лимфоцитопению до трансплантации, инфицирование цитомегаловирусом и мультиорганную трансплантацию [10, 11, 14].

Клиническая картина РТПХ у реципиентов печени характеризуется полиорганным поражением, при котором единственным не вовлеченным в болезнь

органом остается трансплантат. Чаще всего РТПХ манифестирует лихорадкой (описана у 66% пациентов [4]), либо кожной сыпью, или их сочетанием. В течение нескольких недель добавляются симптомы поражения одного или нескольких органов и систем.

- На коже появляется сыпь (описана у 94% пациентов), которая приобретает сливной характер, охватывает все поверхности тела, включая ладони и подошвы [4]. Возможно образование булл и десквамация на больших поверхностях тела [10].
- Поражение желудочно-кишечного тракта наиболее часто проявляется диареей (у 54% реципиентов) [4]. Может наблюдаться изъязвление слизистой рта [10], язвенное поражение пищевода [15]. В нашем первом наблюдении имел место выраженный гастрит, дуоденит; описаны также илеит и колит, которые могут привести к развитию кишечной непроходимости [11] или желудочно-кишечному кровотечению [14].
- У большинства реципиентов развивается панцитопения. Описаны и частичные варианты нарушения кроветворения: тромбопения и лейкопения [16], изолированная нейтропения [17].
- Описан случай изолированного поражения легких в рамках РТПХ после ТП. Диагноз гистологически верифицирован, авторам удалось выявить донорские клетки в перибронхиальном пространстве [18].
- Имеется два описания вовлечения ЦНС [17, 19]. В одном случае нельзя было также полностью исключить развитие лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ). К сожалению, авторы этого кейса не приводят данные посмертного исследования, которые могли бы подтвердить или опровергнуть версию нейро-РТПХ.

Диагностика РТПХ основана на гистологическом исследовании пораженной ткани. Чаще всего диагноз ставится на основе материала из ЖКТ [20] или биопсии кожи [13, 15]. Для дифференциального диагноза между различными дерматологическими заболеваниями могут быть использованы иммуногистохимические методы [21].

При наличии образца крови донора (обычно при трансплантации доли печени от живого донора) в диагностике РТПХ может быть полезен анализ крови на лимфоцитарный химеризм (оценка доли лимфоцитов донора от общего числа лимфоцитов в периферическом кровотоке). Следует отметить, что лимфоциты донора в крови реципиента выявляют достаточно часто. Группа авторов из Клиники Мейо (Рочестер, США) обнаружила эти клетки у 38 из 49 реципиентов через 8 недель после ТП [22]. Высокая частота выявления химеризма позволяет предположить, что сам по себе он не является причиной развития РТПХ. Есть предположение, что химеризм обеспечивает развитие иммунной толерантности

реципиента и трансплантата. В настоящее время большинство исследователей выделяют микро- и макрохимеризм. Границу между нормальной (микрохимеризм) и патологической (макрохимеризм) долей лимфоцитов донора в кровотоке реципиента различные авторы определяют по-разному; предлагаемые варианты находятся в диапазоне от 1 до 10% [10]. Макрохимеризм считают предиктором РТПХ. В ряде случаев лимфоциты донора могут не определяться в периферическом кровотоке, но присутствовать в тканях-мишенях у пациента с РТПХ [23]. Если донор и реципиент разного пола, можно дифференцировать лимфоциты в тканях реципиента посредством fish-реакции на Y-хромосому [14].

До настоящего времени не существует стандартов и клинических рекомендаций профессиональных сообществ, посвященных лечению РТПХ у реципиентов солидных органов. Ключевым вопросом в лечении таких пациентов является воздействие на иммунную систему. Обсуждаются диаметрально противоположные подходы: усиление иммуносупрессивной терапии или, наоборот, временный отказ от иммуносупрессии.

Наиболее частая практика в лечении РТПХ – применение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) (2–10 мг/кг) в качестве первой линии терапии. Этот подход эффективен у пациентов с РТПХ после трансплантации костного мозга [22], но обычно не приводит к успеху при лечении реципиентов печени [13]. Описаны попытки применения препаратов для индукции иммуносупрессии, направленных против Т-лимфоцитов. Применялся антиtimoцитарный глобулин (АТГ) [10, 13, 17, 22], базиликсимаб или даклизумаб [22], алефацепт [17]. К сожалению, все описанные наблюдения закончились фатально.

Имеется описание успешного применения базиликсимаба вскоре после введения высоких доз метилпреднизолона (МПЗ) у двух пациентов, у которых через 3–5 недель после ТП проявились симптомы РТПХ с поражением кожи и кишечника. Сыпь исчезла в течение 3 и 2 недель соответственно после введения базиликсимаба. Однако у обоих этих пациентов сохранялись выраженные желудочно-кишечные симптомы, развилась острая кишечная непроходимость, в связи с чем была проведена резекция кишечника, и лишь после этого наступило выздоровление [11].

Уменьшение иммуносупрессии в лечении РТПХ применяется реже.

В литературе имеется сообщение о двух пациентах со сравнительно легким течением РТПХ, у которых симптомы разрешились на фоне уменьшения иммуносупрессии [24]. Кроме того, есть описание успешного разрешения РТПХ после конверсии такролимуса на циклоспорин, которая была проведена в связи с подозрением на непереносимость

препарата [14]. В нашем случае (наблюдение 1) подобная лечебная тактика не имела успеха. В ряде случаев при развитии РТПХ отменялась рутинная поддерживающая иммуносупрессия, которая должна была быть назначена согласно протоколу, но назначались препараты разнонаправленного, в том числе иммуносупрессивного, действия (АТГ, инфликсимаб, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, алефацепт, МПЗ, интерлейкин-11, иммуноглобулин) [10, 16, 17, 22]. К сожалению, авторы обычно не обосновывали выбор терапии.

Имеются ожидания, связанные с применением руксолитиниба (селективного ингибитора JAK-киназы). Его применение в лечении РТПХ у реципиентов солидных органов заимствовано из практики гематологов, для которых актуален поиск эффективной терапии РТПХ, резистентной к ГКС, после трансплантации стволовых клеток [25]. Описан случай, когда пациент с развернутой клиникой РТПХ ответил на лечение через 10 суток, а после месяца лечения регрессировал химеризм [12].

Сообщалось о 2 случаях инфузии иммунных клеток хозяина. В более раннем наблюдении аутологичная трансплантация костного мозга была выполнена после того, как была диагностирована РТПХ с использованием клеток хозяина, собранных до ТП, что привело к разрешению РТПХ [26]. В другом случае лимфоциты были извлечены у пациента после развития РТПХ и были обогащены *ex vivo*, чтобы «превратиться» в лимфоциты реципиента. Затем эти клетки были реинфузированы пациенту, что предположительно привело к последующему выздоровлению реципиента [27]. Кроме того, в литературе обсуждаются возможности ретрансплантации печени с целью устранения иммунной агрессии со стороны тканей донора и расчетом на большую иммунотолерантность нового трансплантата.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентке А. 54 лет 03.10.2016 г. выполнена трансплантация правой доли печени дочери (28 лет) по поводу цирроза в исходе хронического гепатита С на фоне стойкой авиремии HCV. Группа крови донора и реципиента I(0), Rh+. HLA-типирование: донор A(24), B(48), DRB1(12); реципиент A(24), B(38), B(48), DRB1(04), DRB1(12).

Индукция иммуносупрессии по стандартному протоколу: 20 мг базиликсимаба, 1000 мг МПЗ в беспеченочном периоде. Со 2-го дня пациентка получала такролимус с целевой концентрацией в крови 10–13 нг/мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана из стационара на 24-е сутки.

На 45-е сутки после ТП пациентка обратилась по месту жительства по поводу появившейся сыпи, отеков лица. В результате терапии ГКС (МПЗ 500 мг

в/в в течение 3 дней с продолжением приема преднизолона (ПЗ) внутрь с постепенной отменой) отмечалось значительное уменьшение сыпи. На 59-е сутки пациентка госпитализирована в хирургическое отделение ФМБЦ им. А.И. Бурназяна с жалобами на слабость, пятнисто-папулезную сыпь с тенденцией к генерализации, диарею. При обследовании выявлены Кумбс-положительная гемолитическая анемия (эритроциты – 1,35 млн/мкл), лейко- (1,4 тыс./мкл) и тромбоцитопения (61 тыс./мкл). Дифференциальный диагноз проводился между острой РТПХ, аллергическим (лекарственным?) дерматитом. Проведена конверсия иммуносупрессии на циклоспорин, минимизирована лекарственная терапия. В течение 3 дней в/в вводился МПЗ по 1000 мг с последующим приемом ПЗ внутрь в дозе 125 мг/сут. На фоне лечения отмечено увеличение числа эритроцитов до 2,5 млн/мкл, лейкоцитов до 3,6 тыс./мкл, прекратилась диарея, несколько уменьшилась кожная сыпь. По результатам гистологического исследования биоптата кожи диагностирован аллергический дерматит. В связи с развитием сахарного диабета начато постепенное снижение дозы ПЗ.

На 90-е сутки после ТП при дозе ПЗ 80 мг/сут вновь усилилась сыпь: папулезные элементы на фоне яркой эритемы кожи лица, груди, живота, с вовлечением ладоней и подошв (рис. 1). Ситуация расценена как резистентность к ГКС, для преодоления которой проведен повторный курс терапии МПЗ 1000 мг в течение 5 дней, доза ПЗ внутрь увеличена до 100 мг/сут, повторно выполнена биопсия измененной кожи: верифицирована РТПХ. При исследовании линейного химеризма в периферической крови реципиента выявлено 9,8% лейкоцитов донора. Исследование костного мозга не выявило угнетения миелопоэза. Несмотря на незначительную положительную динамику в состоянии пациентки, терапия ГКС не привела к разрешению РТПХ. Начато снижение ПЗ, добавлена микофеноловая кислота (МФК, 2160 мг/сут), двукратно введен базиликсимаб (20 мг). Доза МФК была выбрана с учетом гипоальбуминемии (21 г/л), сопутствующей терапии высокими дозами циклоспорина (400 мг/сут) и ориентируясь на дозы, применяемые гематологами при лечении острой РТПХ после трансплантации костного мозга. Вскоре после начала приема МФК сыпь побледнела, а к 134-му дню после РТПХ кожные покровы полностью очистились от высыпаний (рис. 2). Несмотря на успешное лечение кожных проявлений, у пациентки сохранялась анемия, развился нефротический синдром (гистологически – мембранозная нефропатия).

Пациентка была выписана из стационара на 158-е сутки после ТП, через 113 суток после появления первых кожных проявлений РТПХ. При выписке состояние пациентки удовлетворительное, наблю-

дался полный регресс сыпи, признаки вторичного синдрома Кушинга. Стероидный сахарный диабет и артериальная гипертензия компенсированы.

Пациентка вновь госпитализирована в ФМБЦ через 4 недели, 10.04.17, с жалобами на выраженную слабость, диарею, резистентную к лечению,



Рис. 1. Клинический случай 1. Кожные проявления

Fig. 1. Clinical case 1. Cutaneous manifestations



Рис. 2. Клинический случай 1. Динамика кожных проявлений

Fig. 2. Clinical case 1. Dynamics of cutaneous manifestations

отсутствие аппетита, возобновление сыпи на коже. Наблюдались гипоальбуминемия (31 г/л), анемия (гемоглобин 100 г/л), лейкопения $3,1 \times 10^9/\text{л}$ при нормальном уровне тромбоцитов.

В течение первых дней госпитализации появилась и нарастала дисфагия, при гастроскопии стенки желудка резко отечны, контактно кровоточивы, отмечено микроабсцедирование. Перистальтика не прослеживается. Биопсия не взята из-за высокого риска кровотечения. Предположено прогрессирование РТПХ с вовлечением желудочно-кишечного тракта.

Попытка терапии антилимфоцитарным глобулином (АТГ) в дозе 10 мг/кг. После двух введений отмечено уменьшение диареи, облегчение дисфагии, регресс кожной сыпи. В то же время из-за нежелательных явлений – лейкопении, тромбоцитопении, общей слабости пациентки – при третьем введении дозу препарата снизили до 5 мг/кг, а затем из-за нарастающей слабости прекратили инфузию АТГ.

На 205-е сутки после ТП случилась аспирация желудочного содержимого, что повлекло развитие тяжелой полисегментарной пневмонии. Летальный исход наступил на следующий день.

На вскрытии выявлены умеренный асцит, гидроторакс, множественные кровоизлияния, гипертрофия трансплантата. Особенно тяжелым оказалось поражение органов пищеварительного тракта, симптомы которого относительно недолго были определяющими тяжесть состояния пациентки. При осмотре желудка большая часть слизистой сохранна, складки уплощены. По всей поверхности определяются точечные кровоизлияния, по задней стенке тела дефекты до 5 мм в диаметре (рис. 3). Слизистая тонкой кишки с многочисленными округлыми поверхностными эрозиями (0,3–0,7 см в диаметре, рис. 4). Толстая кишка с многочисленными язвами и циркулярными полосчатыми кровоизлияниями в слизистую, интактных участков слизистой макроскопически нет.



Рис. 3. Клинический случай 1. Желудок. Аутопсия

Fig. 3. Clinical case 1. Stomach. Autopsy



Рис. 4. Клинический случай 1. Слизистая тонкой кишки. Аутопсия

Fig. 4. Clinical case 1. Small intestinal mucosa. Autopsy

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка В., 1961 г. р., поступила в хирургическое отделение Центра хирургии и координации донорства (ЦХиКД) Ростовской областной клинической больницы 27.11.2022 г. с жалобами на общую слабость, желтушность кожных покровов, увеличение в объеме живота, отсутствие эффекта от приема диуретиков, одышку при физической нагрузке, отеки нижних конечностей, нарушение внимания и сна, периодически потерю ориентации во времени и пространстве. Считает себя больной с 2013 года, когда впервые был диагностирован цирроз печени смешанной этиологии (алкогольной на фоне инфекции HCV). Противовирусная терапия не проводилась; продолжала употреблять алкоголь. С 2020 г. появились признаки декомпенсации: отечно-асцитический синдром, желтуха, печеночная энцефалопатия. В октябре 2022 г. внесена в лист ожидания (ЛО) ТП.

27.11.2022 г. выполнена ортотопическая ТП от однокрупного посмертного донора. Вводная иммуносупрессия базиликсимабом и метилпреднизолоном по стандартному протоколу. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Учитывая наличие РНК HCV в крови, МПЗ отменен через 7 дней, поддерживающая иммуносупрессия ограничивалась такролимусом пролонгированного действия (3,5 мг/сут, концентрация такролимуса от 4,5 до 13,0 нг/мл).

На 7-е сутки переведена в хирургическое отделение. Отмечались анемия (гемоглобин – 92 г/л,

эритроциты – $3,4 \times 10^{12}/л$, гематокрит – 25%), лейкопения ($3,0 \times 10^9/л$), тромбоцитопения ($93,0 \times 10^9/л$). Показатели функциональных печеночных проб и креатинина сохранялись в пределах нормальных значений.

На 11-е сутки после ТП отмечено увеличение креатинина до 343 мкмоль/л, мочевины – до 45 ммоль/л. Расчетная СКФ (CKD-EPI) 12 мл/мин/1,73 м², диурез 1600 мл/сут.

Появились тошнота, слабость, тремор, постепенно вырос асцит. Проведена конверсия иммуносупрессивной терапии: такролимус отменен, назначен эверолимус (концентрация в крови 7,3–8,9 нг/мл). На 17-е сутки после ТП при УЗИ выявлено усиление линейной скорости кровотока до 360 см/с в проекции анастомоза печеночной артерии. При селективной ангиографии печеночной артерии выявлено стенозирование зоны артериального анастомоза до 80%, в связи с чем имплантированы 3 внутрисосудистых стента BioMime с последующим расширением баллонным катетером. При контрольной ангиографии – печеночная артерия проходима, остаточного рестеноза не определялось. Также было выполнено дренирование брюшной полости – получена асцитическая жидкость без примесей с отсутствием роста микрофлоры.

На 18-е сутки после ТП появились ремиттирующая лихорадка, гипотония, неукротимая тошнота и рвота, диарея до 12 р./сут, усилилась тромбоцитопения. Проводились процедуры экстракорпоральной гемокоррекции (сеансы вено-венозной гемодиализации, плазмасорбция), достигнута нормализация функции почек. На 24-е сутки после ТП на коже шеи, верхних и нижних конечностей пациентки появилась сыпь в виде петехиальных элементов, эритематозных пятен сливного характера до 7–8 см в диаметре (рис. 5). Наросла тромбоцитопения ($26 \times 10^9/л$), развился агранулоцитоз ($0,1 \times 10^9/л$). Сохранялось нарушение функции почек (креатинин – 174 мкмоль/л; рСКФ – 27 мл/мин/1,73 м²). Активность АЛТ и АСТ незначительно повышена (менее чем в 2 раза превышала верхние границы нормы).

Учитывая наличие лихорадки, сыпи, диареи, выраженной цитопении, мы предположили развитие у пациентки РТПХ. Дифференциальный диагноз проводился с сепсисом, в том числе и с грибковым (повторные посевы крови на микозы). Проводилась антибактериальная (тигеклицин, цефтазидим с авибактамом, цефепим с сульбактамом) и противогрибковая терапия (анидулафунгин). Несмотря на проводимую терапию, состояние больной не улучшалось, кожные проявления прогрессировали, что не характерно для грибкового и бактериального сепсиса, в связи с чем было принято решение о взятии кожного лоскута для гистологического исследования. Полученные результаты – явления дис-, пара- и

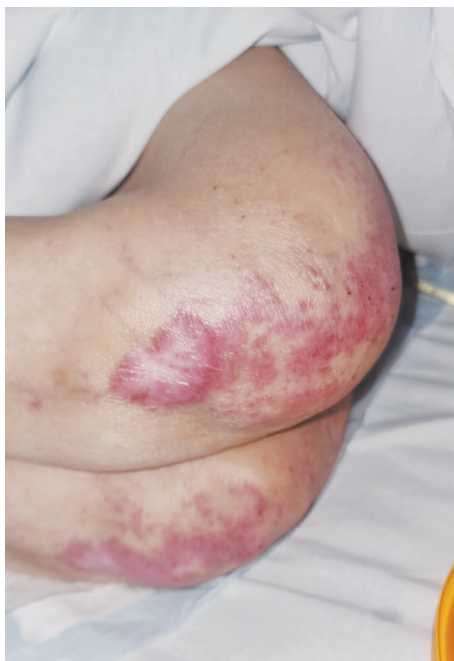


Рис. 5. Клинический случай 2. Кожные проявления

Fig. 5. Clinical case 2. Cutaneous manifestations

гиперкератоза (рис. 6), в базальном слое эпидермиса наблюдалась выраженная вакуолизация эпителиоцитов с очаговым формированием щелей на границе с дермой (рис. 7), в прилежащей дерме – лимфо-макрофагальный инфильтрат с тропизмом к базальному слою эпидермиса. При иммуногистохимическом исследовании по Кунсу: в лимфоидном инфильтрате верхних слоев дермы и базального слоя эпидермиса выявлена фиксация CD3. Фиксация IgG, IgM, CD20 не выявлена (рис. 8). Гистологическая картина характерна для реакции «трансплантат против хозяина»,

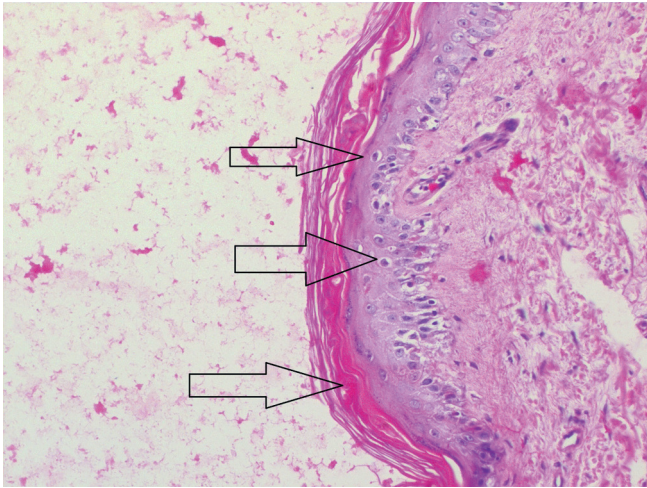


Рис. 6. Клинический случай 2. Гистологическое исследование кожного лоскута. Явления дис-, пара- и гиперкератоза

Fig. 6. Clinical case 2. Histologic examination of skin flap. Dyskeratosis, parakeratosis and hyperkeratosis phenomena

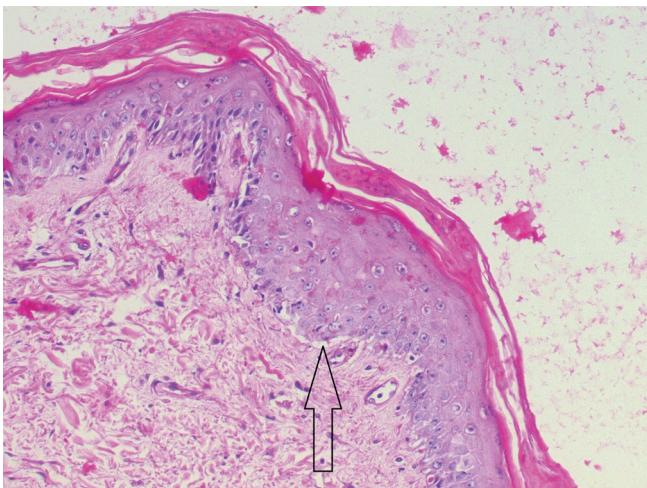


Рис. 7. Клинический случай 2. Гистологическое исследование кожного лоскута. Вакуолизация эпителиоцитов с очаговым формированием щелей на границе с дермой

Fig. 7. Clinical case 2. Histological examination of skin flap. Vacuolization of epithelial cells with focal formation of gaps at the border with the dermis

степень 2–3. При ЭГДС слизистая залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки выраженно отечная, покрыта белесоватым налетом (рис. 9). При гистологическом исследовании – фрагменты слизистой двенадцатиперстной кишки с выраженной лимфоидной инфильтрацией собственной фиброзной пластинки на границе с эпителием, на поверхности эпителия – эрозии и обширные скопления спор микроскопического гриба, морфологически сходного с грибами рода *Candida* (рис. 10). Гистологическая картина характерна для реакции «трансплантат против хозяина», имеется распространенное грибковое поражение слизистой двенадцатиперстной кишки. Диагностирована РТПХ с поражением кожи, инвазивный кандидоз. 25.12.2022 получены результаты бактериологического исследования крови: выявлен рост *Candida glabrata*, к терапии был добавлен каспофунгин.

Пациентка получала парентеральное питание. Продолжалась иммуносупрессия эверолимусом (1 мг/сут). Состояние больной ухудшалось, сохранялись фебрильная лихорадка и диспептический синдром, панцитопения. Назначался филграстим, проводились трансфузии тромбоконцентрата, свежезамороженной плазмы.

На 25-й день после ТП, руководствуясь нарастанием кожных проявлений, результатами гистологического исследования кожного лоскута и данными литературы о применении высоких доз ГКС в качестве первой линии терапии в лечении РТПХ, командой было принято решение провести пульс-терапию МПЗ 1000 мг в/в в течение трех дней под при-

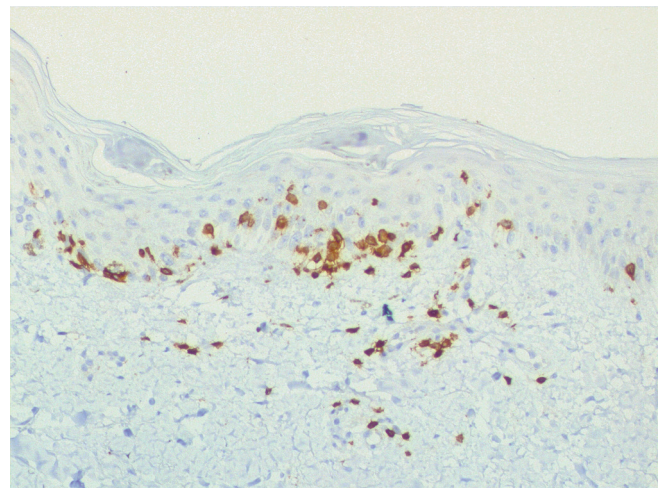


Рис. 8. Клинический случай 2. ИГХ-анализ по Кунсу: в лимфоидном инфильтрате верхних слоев дермы и базального слоя эпидермиса выявлена фиксация CD3

Fig. 8. Clinical case 2. Immunohistochemistry (IHC) analysis by Albert Coons method: CD3 fixation was detected in the lymphoid infiltrate of the upper layers of the dermis and basal layer of the epidermis

крытием антибактериальных и противогрибковых препаратов резерва (полимиксин В, каспофунгин). Состояние больной оставалось крайне тяжелым, с нарастанием полиорганной недостаточности, анемией, геморрагическим синдромом, психомоторным возбуждением. 28.12.2022 г., на 32-е сутки после ТП, констатирована смерть пациентки.

При аутопсии – слизистая пищевода, желудка и тонкой кишки сглажена, истончена, красно-бурого окраса, с точечными и пятнистыми кровоизлияни-

ями диаметром 0,3–0,8 см. На разрезе слои стенки толстой кишки не различимы. Согласно гистологическому исследованию – участки изъязвления слизистой пищевода, субтотальная десквамация слизистой тонкой и толстой кишки с обширными кровоизлияниями, лейкоцитарной инфильтрацией и множественными скоплениями бластоспор микроскопического гриба. Трансплантат печени отечен, полнокровен, анастомозы состоятельны (рис. 11). Микроскопически – множественные микроабсцессы с лейкоцитарной инфильтрацией и скоплением микотической флоры (рис. 12).

Костный мозг резко гипоклеточный, представлен созревающими формами гранулоцитарного ростка, с резкой гипоплазией эритроидного и мегакариоцитарного ростка.

Патологоанатомами был подтвержден клинический диагноз РТПХ – острая форма с поражением кожи и слизистой желудочно-кишечного тракта. Течение основного заболевания осложнилось септикопиемией, вызванной микотической микрофлорой (*Candida glabrata*). В почках был выявлен субтотальный некроз эпителия извитых канальцев, что в совокупности с отеком легких и головного мозга явилось непосредственной причиной смерти пациентки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы привели два клинических наблюдения клеточной формы острой РТПХ, развившейся в ранние сроки после ТП. Следует отметить, что эти наблюдения весьма редки (по одному в каждом из центров ТП за десятилетия клинической практики). Последний известный нам обзор, посвященный этой проблеме, относится к 2012 г. и охватывает 87 пациентов [4].

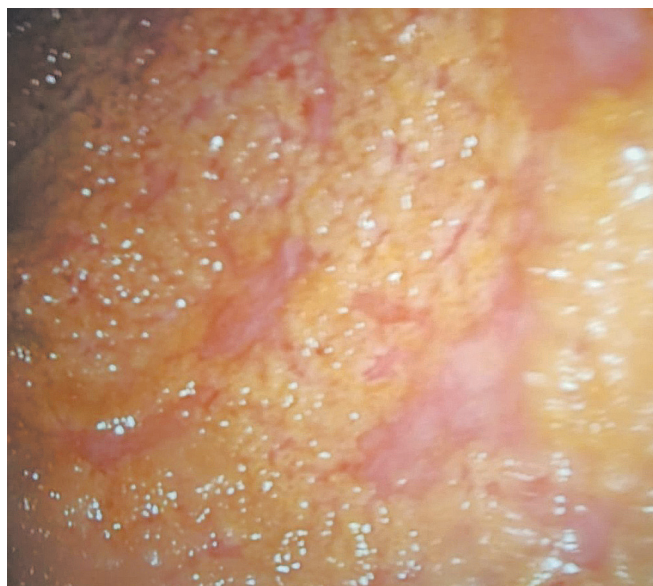


Рис. 9. Клинический случай 2. Слизистая залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Данные ЭГДС

Fig. 9. Clinical case 2. Mucosa of the duodenal bulb. Esophagogastroduodenoscopy (EGD test) data

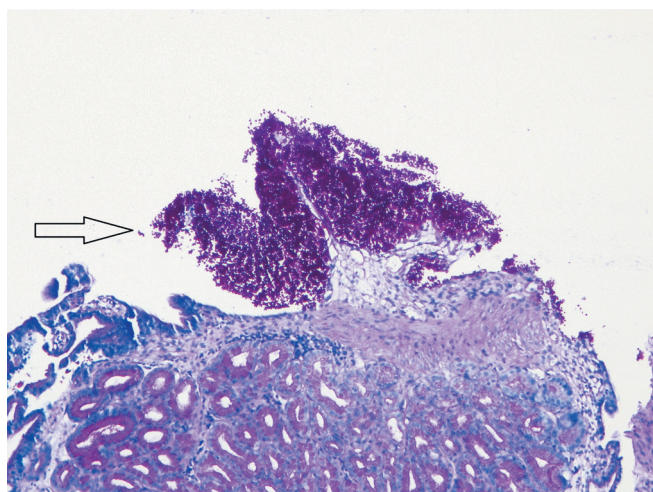
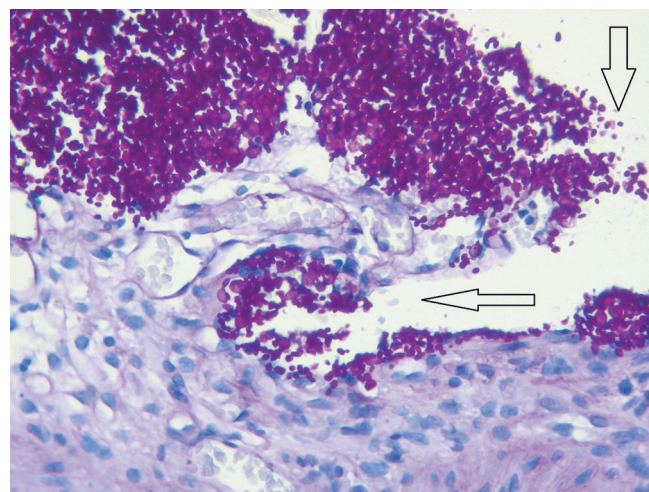


Рис. 10. Клинический случай 2. Фрагменты слизистой двенадцатиперстной кишки с выраженной лимфоидной инфильтрацией собственной фиброзной пластинки на границе с эпителием, на поверхности эпителия – эрозии и обширные скопления спор микроскопического гриба

Fig. 10. Clinical case 2. Fragments of duodenal mucosa with marked lymphoid infiltration of the intrinsic fibrous lamina at the border with the epithelium, erosions on the epithelial surface and extensive accumulations of spores of microscopic fungus



К настоящему времени (по нашим оценкам) в мировой литературе имеется не более двух сотен описаний этой патологии.

У обеих наших пациенток имели место основные клинические проявления РТПХ (лихорадка, типичная сыпь, диарея, панцитопения). Диагноз в обоих случаях был подтвержден гистологически. К характерным гистологическим признакам РТПХ, выявляемым при исследовании кожи, относят базальные вакуолярные изменения, дискератоз, апоптоз, лимфоцитарную инфильтрацию, в тяжелых случаях — образование субэпидермальной щели. На слизистой оболочке полости рта наблюдаются изъязвления, дискератотический эпителий с атипией, острые и хронические воспалительные инфильтраты в собственной пластинке. В слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта выявляют апоптоз эпителия или крипт, деструкцию желез, лимфоцитарную инфильтрацию [28].

В первом наблюдении нам было доступно исследование HLA донора и реципиента. Донор нашей пациентки был гомозиготен по трем аллелям, по которым реципиент был гетерозиготен, что считается одним из наиболее значимых факторов риска развития РТПХ [29]. Поскольку во втором случае ТП была проведена от посмертного донора, подобное исследование было недоступно.

Препараты МФК с успехом применяются гематологами для профилактики и лечения РТПХ, осложняющей трансплантацию костного мозга. Нам не удалось найти описания опыта применения МФК для лечения РТПХ после трансплантации солидных органов. Назначение МФК у нашей первой пациентки привело к временному успеху, выразившемуся в регрессе кожных проявлений. Доза МФК была рассчитана с учетом лекарственных взаимодействий с циклоспорином и особенностей фармакокинетики у больных с гипоальбуминемией [30]. В то же время к применению МФК у больных с РТПХ надо относиться с осторожностью из-за риска развития лекарственного колита, который может протекать под маской колита, связанного с РТПХ [31, 32].

К сожалению, несмотря на проводимую терапию, обе наши пациентки умерли.

Прогноз реципиентов солидных органов с РТПХ остается неудовлетворительным. Смертность превышает 75–85% [5, 9, 22]. К основным причинам смерти этих пациентов относят инфекционные осложнения, которые на фоне глубокой нейтропении приобретают септическое течение. Так, у 10 (83,3%) из 12 реципиентов печени с острой РТПХ, наблюдавшихся в Клинике Мейо (Рочестер, США), развились тяжелые инфекции, приведшие к летальному исходу [6]. Наиболее часто выявлялась нозокомиальная бактериемия, вызванная кишечными бактериями, такими как устойчивые к ванкомицину энтерококки и грамотри-



Рис. 11. Клинический случай 2. Печень. Аутопсия

Fig. 11. Clinical case 2. Liver. Autopsy

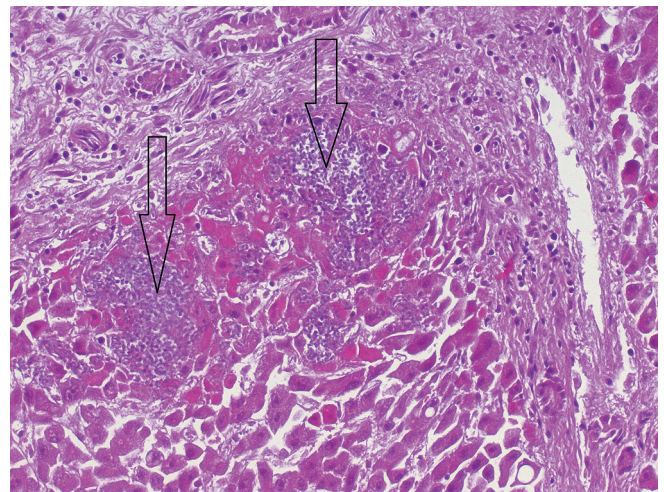


Рис. 12. Клинический случай 2. Скопления blastospores микроскопического гриба в ткани печени. $\times 400$, окраска гематоксилин эозин

Fig. 12. Clinical case 2. Accumulations of blastospores of microscopic fungus in the liver tissue. 400 $\times$ magnification, H&E stain

цательные палочки. Также встречались инвазивные грибковые инфекции, реактивация цитомегаловирусной инфекции и колит, вызванный клостридиальной флорой. Авторы предлагают определять стратегию лечения в зависимости от степени нейтропении — левофлоксацин, пентамидин через небулайзер для профилактики пневмоцистной пневмонии, позаконазол для профилактики инвазивных микозов и валганцикловир. Среди других причин смерти больных с РТПХ можно выделить кровотечения, полиорганную недостаточность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на редкость развития РТПХ после трансплантации солидных органов, летальность в ее исходе высока, а терапия не разработана. Предлагаются диаметрально противоположные подходы: усиление иммуносупрессии или ее уменьшение вплоть до полной отмены. Опыт лечения РТПХ после трансплантации костного мозга нельзя механически перенести на реципиентов солидных органов, что подтверждают наши наблюдения. Имеющиеся в мировой литературе описания пациентов с РТПХ, развившейся после трансплантации печени, нуждаются в обобщении и анализе – как с точки зрения выявления факторов риска, ранней диагностики, так и оптимизации протоколов лечения. Главными причинами смерти реципиентов печени, у которых развивается РТПХ, являются инфекционные осложнения, поэтому необходимо усиление профилактики при подозрении на РТПХ с последующим усилением протокола иммуносупрессии. Нам представляется важным раннее проведение эндоскопического исследования верхних и нижних отделов ЖКТ у реципиентов солидных органов с подозрением на РТПХ. Эти исследования позволят выявить поражение органов ЖКТ до развития клинических проявлений, и возможно, переоценить тяжесть и прогноз болезни.

Цель настоящей публикации – привлечь внимание врачей к проблеме РТПХ после трансплантации солидных органов в надежде снизить смертность. Для этого важно иметь настороженность в плане диагноза РТПХ и своевременно начинать лечение. Авторы понимают недостаточную научную обоснованность выводов, основанных на описаниях отдельных случаев или серий случаев. Однако при редком заболевании, таком как РТПХ после трансплантации солидных органов, отдельные наблюдения – это лучшие данные, которыми мы располагаем. Врачам следует сообщать о любом опыте лечения РТПХ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Сушков АИ, Малиновская ЮО, Милосердов ИА, Мойсюк ЯГ. Тяжелая иммунная гемолитическая анемия после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (2): 109–112. Sushkov AI, Malinovskaya YuO, Miloserdov IA, Moysyuk YaG. Severe immune hemolytic anemia after liver transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2013; 15 (2): 109–112. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2013-2-109-112.
- Burdick JF, Vogelsang GB, Smith WJ, Farmer ER, Bias WB, Kaufmann SH et al. Severe graft-versus-host disease in a liver-transplant recipient. *N Engl J Med*. 1988 Mar 17; 318 (11): 689–691.
- Kim GY, Schmelkin LA, Davis MDP, El-Azhary RA, Farrell AM, Meves A, Lehman JS. Dermatologic manifestations of solid organ transplantation-associated graft-versus-host disease: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78 (6): 1097–1101e1.
- Akbulut S, Yilmaz M, Yilmaz S. Graft-versus-host disease after liver transplantation: A comprehensive literature review. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 (37): 5240–5248.
- Murali AR, Chandra S, Stewart Z, Blazar BR, Farooq U, Ince MN, Dunkelberg J. Graft Versus Host Disease After Liver Transplantation in Adults: A Case series, Review of Literature, and an Approach to Management. *Transplantation*. 2016; 100 (12): 2661–2670.
- Chesdachai S, Udombap P, Yetmar ZA, Watt KD, Aqel BA, Yang L, Beam E. Infectious complications in acute graft-versus-host disease after liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2022; 24 (4): e13843.
- Kitajima T, Henry M, Ivanics T, Yeddula S, Collins K, Rizzari M et al. Incidence and Risk Factors for Fatal Graft-versus-host Disease After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2021; 105 (12): 2571–2578.
- Скворцова ЮВ, Олисов ОД, Сюткин ВЕ, Коновалов ДМ, Чжао АВ. Кожная форма реакции «трансплантат против хозяина» у пациентки через 1 год после ортотопической трансплантации печени: описание случая и обзор литературы. *Трансплантология*. 2010; (1): 61–67. Skvortsova YuV, Olisov OD, Syutkin VE, Konovalov DM, Chzhao AV. Cutaneous graft-versus-host reaction in a female patient a year after orthotopic liver transplantation: a case report and a review of literature. *Transplantologiya*. 2010; 1: 61–67. (In Russ.). doi: 10.23873/2074-0506-2010-0-1-61-67.
- Taylor AL, Gibbs P, Bradley JA. Acute graft versus host disease following liver transplantation: the enemy within. *Am J Transplant*. 2004; 4 (4): 466–474.
- Tian M, Lyu Y, Wang B, Liu C, Yu L, Shi JH et al. Diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease after liver transplantation: Report of six cases. *World J Clin Cases*. 2021; 9 (30): 9255–9268.
- Sudhindran S, Taylor A, Delriviere L, Collins VP, Liu L, Taylor CJ et al. Treatment of graft-versus-host disease after liver transplantation with basiliximab followed by bowel resection. *Am J Transplant*. 2003; 3 (8): 1024–1029.
- Jacobs MT, Olson M, Ferreira BP, Jin R, Hachem R, Byers D et al. The use of ruxolitinib for acute graft-versus-host disease developing after solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2020; 20 (2): 589–592.
- Auerbach JS, Schott CK. Solid-Organ Graft-Versus-Host Disease After Liver Transplant: A Case Report. *Crit Care Nurse*. 2016; 36 (3): e7–e11.
- Elsiesy H, Ibrahim A, Selim K, Al Sebayel M, Broering D, Al Hamoudi W et al. Graft-versus-Host Disease after Liver Transplantation: A Single-Center Case Series. *Ann Transplant*. 2015; 20: 397–401.
- Ofori A, Zabolotsky A, Rufail M, Spataro J, Civan J. Graft-versus-host disease, a rare complication after or-

- thotopic liver transplantation. *Clin Case Rep.* 2018; 6 (1): 238–239.
16. Qiu W, Lv GY, Jiang C, Zhang P, Sun XD, Shi XJ et al. Successful salvage treatment of acute graft-versus-host disease after liver transplantation by withdrawal of immunosuppression: a case report. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2016; 20 (1): 38–43.
 17. Rogulj IM, Deeg J, Lee SJ. Acute graft versus host disease after orthotopic liver transplantation. *J Hematol Oncol.* 2012; 5: 50.
 18. Knox KS, Behnia M, Smith LR, Vance GH, Busk M, Cummings OW et al. Acute graft-versus-host disease of the lung after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8 (10): 968–971.
 19. Massey V, Martel V, Nguyen DK, Busque L, Chapdelaine H, Keezer MR. Acute central nervous system graft-versus-host-disease after liver transplantation. *Transpl Immunol.* 2022; 70: 101521.
 20. Kreft A, Hippe K, Wagner-Drouet EM, Ries I, Kandulski A, Büttner-Herold M et al. An investigation of the diagnostic, predictive, and prognostic impacts of three colonic biopsy grading systems for acute graft versus host disease. *PloS One.* 2021; 16 (8): e0256543.
 21. Wegner J, Weidenthaler-Barth B, Engelbert J, Knothe M, Braun C, Helbig D et al. Immunohistochemical markers for histopathological diagnosis and differentiation of acute cutaneous graft-versus-host disease. *Exp Dermatol.* 2021; 30 (12): 1814–1819.
 22. Perri R, Assi M, Talwalkar J, Heimbach J, Hogan W, Moore SB, Rosen CB. Graft vs host disease after liver transplantation: a new approach is needed. *Liver Transpl.* 2007; 13 (8): 1092–1099.
 23. Schulman JM, Yoon C, Schwarz J, Vagefi PA, Mully TW, Shinkai K. Absence of peripheral blood chimerism in graft-vs-host disease following orthotopic liver transplantation: case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2014; 53 (11): e492–498.
 24. Chinnakotla S, Smith DM, Domiati-Saad R, Agura ED, Watkins DL, Netto G et al. Acute graft-versus-host disease after liver transplantation: role of withdrawal of immunosuppression in therapeutic management. *Liver Transpl.* 2007; 13 (1): 157–161.
 25. Zhang MY, Zhao P, Zhang Y, Wang JS. Efficacy and safety of ruxolitinib for steroid-refractory graft-versus-host disease: Systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *PloS One.* 2022; 17 (7): e0271979.
 26. Ricordi C, Tzakis AG, Zevevi A, Rybka WB, Demetris AJ, Fontes PA et al. Reversal of graft-versus-host disease with infusion of autologous bone marrow. *Cell Transplant.* 1994; 3 (2): 187–192.
 27. Kuball J, Theobald M, Ferreira EA, Hess G, Burg J, Maccagno G et al. Control of organ transplant-associated graft-versus-host disease by activated host lymphocyte infusions. *Transplantation.* 2004; 78 (12): 1774–1779.
 28. Cooper JP, Abkowitz JL. How I diagnose and treat acute graft-versus-host disease after solid organ transplantation. *Blood.* 2023 Mar 9; 141 (10): 1136–1146.
 29. Kim SJ, Park S, Rhu J, Kim JM, Choi GS, Joh JW. The clinical impact of donor against recipient HLA one way mismatch on the occurrence of graft versus host disease in liver transplantation. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 20337.
 30. Hiwarkar P, Shaw BE, Tredger JM, Brown NW, Kulkarni S, Saso R et al. Mycophenolic acid trough level monitoring: relevance in acute and chronic graft versus host disease and its relation with albumin. *Clin Transplant.* 2011; 25 (2): 222–227.
 31. Patra S, Vij M, Sukanya B, Kapoor D. Mycophenolate mofetil-induced colitis with graft versus host disease-like features in a liver transplant recipient. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012; 55 (4): 506–508.
 32. Papadimitriou JC, Cangro CB, Lustberg A, Khaled A, Nogueira J, Wiland A et al. Histologic features of mycophenolate mofetil-related colitis: a graft-versus-host disease-like pattern. *Int J Surg Pathol.* 2003; 11 (4): 295–302.

Статья поступила в редакцию 18.04.2023 г.

The article was submitted to the journal on 18.04.2023