

DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-2-126-141

Гемофагоцитарный синдром и саркома Капоши после трансплантации печени

С.Э. Восканян¹, В.Е. Сюткин^{1,2}, А.П. Мальцева¹, В.С. Рудаков¹, Д.С. Светлакова¹,
А.А. Давтян¹, З.К. Симавонян¹, А.Р. Галлямова¹, Н.А. Пробатова³, В.Р. Городецкий⁴,
Е.С. Столяревич⁵, Ю.Д. Удалов¹, А.С. Самойлов¹

¹ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46;

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3;

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23;

⁴ ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»,
115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А;

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»,
123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

Контактная информация: Сергей Эдуардович Восканян, д-р мед. наук, заместитель главного врача
по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, e-mail: voskanyan_se@mail.ru

Дата поступления статьи: 01.02.2018

Принята в печать: 21.02.2018

Гемофагоцитарный синдром (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активированных макрофагов) является особой формой генерализованной воспалительной реакции организма и определяется такими неспецифическими симптомами, как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, цитопения. Часто триггером для развития вторичного гемофагоцитарного синдрома служит инфекционный процесс. Мы описываем случай пациента, перенесшего трансплантацию печени, у которого гемофагоцитарный синдром развился на фоне инфекции вирусом Эпштейна–Барр и вирусом герпеса человека 8-го типа. На момент написания статьи в литературе приводятся 22 случая гемофагоцитарного синдрома после трансплантации печени и всего 1 наблюдение сочетания гемофагоцитарного синдрома с саркомой Капоши и инфекцией вируса Эпштейна–Барр у реципиента печени.

В процессе диагностики данного синдрома возникает много сложностей, обусловленных неспецифичностью симптомов. Своевременное уточнение диагноза и раннее начало терапии необходимы в связи с быстрым прогрессированием болезни.

Ключевые слова: трансплантация печени, гемофагоцитарный синдром, саркома Капоши, вирус Эпштейна–Барр

Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Мальцева А.П. и др. Гемофагоцитарный синдром и саркома Капоши после трансплантации печени. Трансплантология. 2018;10(2):126–141. DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-2-126-141

Hemophagocytic syndrome and Kaposi sarcoma after liver transplantation

S.E. Voskanyan¹, V.E. Syutkin^{1,2}, A.P. Mal'tseva¹, V.S. Rudakov¹, D.S. Svetlakova¹,
A.A. Davtyan¹, Z.K. Simavonyan¹, A.R. Gallyamova¹, N.A. Probatova³, V.R. Gorodetskiy⁴,
E.S. Stolyarevich⁵, Yu.D. Udalov¹, A.S. Samoylov¹

¹ State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA),
46 Zhivopisnaya Street, Moscow 123098 Russia;

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090 Russia;

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
23 Kashirskoe highway, Moscow 115478 Russia;

⁴ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology,
34A Kashirskoe highway, Moscow 115522 Russia;

⁵ City Clinical Hospital №. 52,
3 Pekhotnaya Street, Moscow 123182 Russia

Correspondence to: Sergey E. Voskanyan, Dr. Med. Sci., Deputy Chief Doctor for Surgical Care, Head of the Center for Surgery and Transplantation at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, e-mail: voskanyan_se@mail.ru

Received: 01 February 2018

Accepted for publication: 21 February 2018

Hemophagocytic Syndrome (hemophagocytic lymphohistiocytosis, macrophage activation syndrome) is a rare form of systemic inflammatory response. It usually presents with nonspecific symptoms like fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, cytopenia. Secondary hemophagocytic syndrome is usually associated with severe infection. We describe a clinical case of a patient after liver transplantation who developed hemophagocytic syndrome secondary to Epstein-Barr virus and Human Herpes virus Type 8. There had been 22 cases of hemophagocytic syndrome after liver transplantation described in literature by the moment of our observation. We found just 1 similar case of a patient suffered from hemophagocytic syndrome in combination with Kaposi sarcoma and Epstein Barr virus infection.

Differential diagnostics of hemophagocytic syndrome is difficult as there are no specific symptoms. Rapid disease progression makes early diagnosis and treatment an actual problem.

Keywords: liver transplantation, Hemophagocytic Syndrome, Kaposi sarcoma, Epstein Barr virus

Voskanyan S.E., Syutkin V.E., Mal'tseva A.P., et al. Hemophagocytic syndrome and Kaposi sarcoma after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(2):126–141. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-10-2-126-141

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр
ГКС – глюкокортикостероиды
ГФС – гемофагоцитарный синдром
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ – интерлейкин
К-ВЦС – воспалительный цитокиновый синдром, вызванный KSHV
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МБК – мультицентрическая форма болезни Кастлемана
МНО – Международное нормализованное отношение

ОПН – острая почечная недостаточность
ПВТ – противовирусная терапия
ПТЛЗ – посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание
СРБ – С-реактивный белок
ТМА – тромботическая микроангиопатия
ТП – трансплантация печени
ФПН – фульминантная печеночная недостаточность
ЦМВ – цитомегаловирус
HHV-8 – Human herpesvirus 8
KSHV – Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus
sCD25 – растворимые субъединицы рецептора интерлейкина-2

Гемофагоцитарный синдром – ГФС (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активированных макрофагов) является особой формой генерализованной воспалительной реакции

организма, обусловленной неконтролируемой системной активацией макрофагов и Т-клеток, пролиферацией гистиоцитов по всей ретикулоэндотелиальной системе и поглощением макрофа-

гами клеток гемопоэза. ГФС проявляется лихорадкой, лимфаденопатией, увеличением печени и селезенки, цитопенией не менее чем в 2 ростках. К лабораторным маркерам ГФС относятся гипертриглицеридемия, чрезвычайно высокий уровень в крови ферритина и альфа-цепей растворимого рецептора интерлейкина-2 – ИЛ-2 (sCD25), а также снижение содержания фибриногена в крови. Возможны развитие желтухи, сопровождающееся увеличением уровня аминотрансфераз и появление кожной сыпи.

Выделяют две формы ГФС: первичный (генетический) и вторичный (реактивный). Генетический (первичный, семейный) ГФС может быть ассоциирован с одним из заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитом. Он наследуется по аутосомно-рецессивному типу, встречается в популяции с частотой 1 : 50 000–1 : 100 000 детей, проявляется в младенчестве или раннем детском возрасте и часто заканчивается фатально [1].

Реактивный ГФС впервые был описан Risdall et al. (1979) [2]. Он обычно развивается у пациентов с компрометированной иммунной системой. Описано развитие ГФС у больных злокачественными, аутоиммунными болезнями как осложнение лекарственной терапии. Однако наиболее частым пусковым фактором в развитии как первичного, так и реактивного ГФС является инфекционный процесс.

Точный механизм развития ГФС не ясен. Его отличительной особенностью является нарушение активности НК-клеток [3]. При ГФС не происходит эффективной элиминации триггера иммунного ответа, наблюдается нарушение регуляции иммунной системы, приводящее к гиперсекреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , интерферон-гамма). Неконтролируемый выброс провоспалительных цитокинов, а также простагландинов приводит к гиперактивации антиген-представляющих клеток и цитотоксических лимфоцитов, что в свою очередь способствует пролиферации и миграции клеток в различные органы и ткани, обуславливая полиморфизм клинической картины болезни [4].

Своевременное уточнение диагноза и раннее начало терапии необходимы в связи с быстрым прогрессированием болезни.

Приводим наше наблюдение.

Клинический случай

Пациент – мужчина, 49 лет, более 2 лет страдал циррозом печени в исходе вирусного гепатита С. 6 октября 2016 г. ему была проведена трансплантация печени (ТП) от посмертного донора. Донор – мужчина 37 лет, умерший от кровоизлияния в мозг. Течение раннего послеоперационного периода без особенностей. Функция трансплантата удовлетворительная. Монокомпонентный режим иммуносупрессии: такролимус с целевой концентрацией в крови 7–9 нг/мл (доза – 0,1 мг/кг/сут). С начала февраля 2017 г. у больного появилась и постепенно нарастала умеренная анемия (гемоглобин – 105 г/л), наблюдалось постепенное снижение числа тромбоцитов (до 130 000 клеток/мкл). С 25 февраля отмечены развитие олигурии, появление сыпи на коже ног. С 3 марта олигурия сменилась анурией.

6 марта 2017 г. больной госпитализирован в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в тяжелом состоянии с жалобами на слабость, одышку при минимальной физической нагрузке. В течение последних 2 суток перед госпитализацией была рвота желчью. Прием нестероидных противовоспалительных средств, других нефротоксичных препаратов, употребление грейпфрутов отрицает. Клиническая картина соответствовала анурии и выраженной дегидратации. При осмотре обращало на себя внимание наличие яркого сетчатого ливеда и петехиальной геморрагической сыпи на коже голени, спленомегалии (продольный размер селезенки – до 19 см). Пальпировались увеличенные подчелюстные лимфатические узлы, умеренно болезненные, подвижные. При лабораторном обследовании выявлены увеличение уровня креатинина в крови до 594 мкмоль/л, гиперкалиемия – 7 мкмоль/л, гипоальбуминемия – 23 г/л, тромбоцитопения – до 30 000/мкл и нормохромная анемия со снижением содержания гемоглобина до 56 г/л. Содержание лейкоцитов – 3,4 тыс/мкл. Международное нормализованное отношение (МНО) – 1,66. Концентрация триглицеридов нормальная. Несмотря на возврат репликации HCV ($2,6 \times 10^6$ МЕ/мл), функциональные печеночные пробы оставались в пределах нормальных значений. Концентрация такролимуса в крови – 7,9 нг/мл. В течение первых 2 суток в стационаре острая почечная недостаточность (ОПН) была разрешена консервативно на фоне восполнения объема циркулирующей крови без проведения процедур гемодиализа. К 10 марта концентрация креатинина в крови снизилась до 147 мкмоль/л, калия – до 5 мкмоль/л.

Учитывая развитие ОПН в сочетании с анемией, тромбоцитопенией и мелкой петехиальной сыпью, дифференциальный диагноз проводили в первую очередь в круге заболеваний, обусловленных тромботической микроангиопатией (ТМА). С гемозаместительной целью выполняли трансфузию эритроцитарной массы и свежезамороженной плаз-

мы крови, что не позволило однозначно трактовать результаты исследования фермента ADAMTS-13 – 28% (анализ взят на 3-и сутки после последней трансфузии плазмы). Антитела к ADAMTS-13 не обнаружены. Антитела к бета-2-гликопротеину и кардиолипину классов М и G в пределах нормальных значений; волчаночный антикоагулянт, антитела к нативной ДНК и криоглобулины в крови не найдены. Антинуклеарный фактор – 1/160. Выявлено снижение компонентов комплемента С3 до 0,42 г/л и С4 – менее 0,029 г/л. В моче: протеинурия – 0,2 г/л, лейкоцитурия – 25 кл/мкл, при микроскопии – 6–8 лейкоцитов в поле зрения, 1–2 гиалиновых цилиндра. Суточная экскреция белка составила 0,72 г. Результаты исследований позволили с высокой долей вероятности отвергнуть антифосфолипидный синдром, системную красную волчанку, гемолитико-уремический синдром и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.

10 марта (на 4-е сутки пребывания в стационаре) пациент отметил появление болей в горле при глотании, к вечеру – повышение температуры тела до 38,5 °С. 11 марта боли в горле усилились. На рентгенограмме придаточных пазух носа: тотальное интенсивное затемнение правой гайморовой пазухи, в проекции левой верхнечелюстной пазухи – утолщение слизистой. Осмотрен оториноларингологом. Диагностированы обострение хронического фарингита, острый правосторонний верхнечелюстной синусит. 14 марта осмотрен стоматологом. Диагностирован хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени. Учитывая фебрильную лихорадку с ознобами, местный процесс в ротоглотке, увеличение уровня в крови С-реактивного белка (СРБ) до 57 МЕ/мл, в круг дифференциального диагноза на первое место вышла бактериальная инфекция с возможным развитием септицемии. В связи с высоким риском кровотечения на фоне тромбоцитопении (13 000/мкл) пункцию верхнечелюстной пазухи не проводили. 16 марта, по данным компьютерной томографии (КТ), сохранялось утолщение слизистой верхнечелюстных пазух, ячеек решетчатой кости и базальных отделов лобных пазух без жидкостного содержимого. В связи с сохраняющимися жалобами на боли в полости рта, появлением отежности мягких тканей щеки слева осмотрен челюстно-лицевым хирургом. На ортопантомограмме найдена область деструкции костной ткани вокруг 25-го и 27-го зубов (под коронками мостовидного протеза). Предположен пародонтит с абсцедирующим течением. После трансфузии тромбоцитарной массы 24 марта выполнены множественное удаление зубов, ушивание лунок. В полости под мостовидным протезом гноя не найдено. 29 марта пунктирована и санирована гайморова пазуха. Получено скудное количество слизи, при бактериологическом исследовании выявлен рост *Klebsiella pneumoniae*, чувствительной к тигециклину.

17 марта в крови найдена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) – 120 копий/мл; ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) и вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов не найдены. 17 и 19 марта больному вводили человеческий иммуноглобулин G (0,44 г/кг на каждое введение) с клиническим эффектом в виде улучшения самочувствия и уменьшения болезненности в горле. Повторное исследование, проведенное 6 апреля, ДНК ВЭБ не обнаружило. С 22 марта у пациента появилась и нарастала желтуха с преобладанием в крови связанного билирубина. На основании результатов лучевых методов исследования внепеченочный генез желтухи отвергнут. С 26 марта лихорадка прекратилась, сменившись гипотермией до 35,5 °С. К 30 марта содержание билирубина достигло 172 мкмоль/л (прямого – 152 мкмоль/л). Показатели уровня аланин-аминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы, гамма-глутамил-транспептидазы и щелочной фосфатазы оставались нормальными, а содержание СРБ, первоначально увеличившись до 97 МЕ/мл к 24 марта, постепенно снизилось до 34 МЕ/мл к 31 марта. К 24 марта количество тромбоцитов уменьшилось до 6000 клеток/мкл и в дальнейшем оставалось на этом уровне.

При КТ выявлено увеличение подмышечных, забрюшинных, тазовых и паховых лимфатических узлов с тенденцией к нарастанию размеров до 2–3 см при повторных исследованиях. Томограммы головного мозга без особенностей. Исключены очаговые образования трансплантата, инфильтративные изменения в легких и патология клапанов сердца. В течение всего периода наблюдения сохранялась гипоальбуминемия, резистентная к заместительной терапии растворами альбумина. При этом у пациента не было клинически значимой протеинурии. С 13 марта положительная динамика клубочковой фильтрации замедлилась, так полностью и не нормализовавшись, а с 15 марта почечная недостаточность вновь стала постепенно нарастать. У пациента появились отеки сначала в виде «чулок», а затем развились до степени анасарки. Несмотря на постоянную инфузию растворов альбумина, терапию диуретиками и ограничение приема жидкости, замедлить прогрессирование отеков не удалось. Пациент испытывал выраженный болевой синдром в связи с напряжением кожи, с 20 марта отмечалось пропотевание интерстициальной жидкости сквозь кожные покровы. 23 марта проведен сеанс ультрафильтрации – в течение 30 часов удалено 9 литров жидкости. С этого дня пациенту регулярно проводили сеансы различных видов заместительной почечной терапии с целью удаления из организма излишков жидкости и продуктов азотистого обмена. В связи с нарастанием креатинина до 260 мкмоль/л 27 марта больному выполнена процедура гемодиализа.

Сложность для интерпретации представлял генез анемии, носящей гиперрегенераторный характер с ретикулоцитозом до 115%, для коррекции которой неоднократно проводили трансфузии индивидуально подобранной эритроцитарной массы. 22 марта впервые зафиксировано увеличение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 278 МЕ/мл, которая при повторных исследованиях оставалась в пределах нормальных значений. Впервые выявлена резко положительная непрямая проба Кумбса (24 марта). 30 марта проведено исследование костного мозга: костномозговой аспират богат клеточными элементами, описаны пролифераты нормобластов до 8–10 клеток в отдельных полях зрения, отмечено увеличение числа макрофагов с явлениями аутофагии. Ферритин в крови – 3425 нг/мл. С учетом выявления вышеуказанных изменений в круг дифференциального диагноза включен ГФС. С 31 марта начато лечение метилпреднизолоном (200–250 мг/сут внутривенно) с некоторым положительным эффектом в виде уменьшения слабости, отеков и одышки. Пациент начал самостоятельно передвигаться в пределах палаты.

В ночь с 5 на 6 апреля состояние больного значительно ухудшилось: нарастала одышка, возникли давящие боли за грудиной, вновь развилась анурия, появились новые элементы петехиальной сыпи в параумбиликальной области. В коагулограмме: признаки гипокоагуляции и тромболизиса (активированное частичное тромбопластиновое время – 82 секунды, МНО – 2-й уровень Д-димера в крови – 4100 мкг/л). По электрокардиограмме признаков очаговой ишемии миокарда нет. В 12 часов дня 6 апреля пациент, самостоятельно встав с кровати и пройдя по палате, потерял сознание, пульс не определялся. В ходе реанимационных мероприятий сердечный ритм восстановлен, больной переведен в отделение интенсивной терапии, где через 15 минут повторно зафиксирована остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия без эффекта.

На вскрытии: парааортальные, забрюшинные лимфоузлы мягкой консистенции, на разрезе буровато-красного и вишнево-красного цветов, увеличены, спаяны между собой с образованием крупных конгломератов размером до 12 × 7 см. Селезенка массой 1400 г, мясистая, в спайках, ее капсула неравномерно утолщена, тусклая, шероховатая. На разрезе ткань селезенки вишнево-красного цвета, зернистая, с незначительным кровянистым соскобом. Трансплантат печени увеличен, плотноэластической консистенции, песчано-желтого цвета, с гладкой поверхностью. В просвете правой коронарной артерии, отступа 3,5 см от устья, обнаружены буровато-серые массы, обтурирующие просвет артерии на протяжении 0,5 см. В задней стенке левого желудочка субэндокардиально расположен очаг желтого цвета, с нечеткими границами, непра-

вильно клиновидной формы, вершущкой обращенный к просвету желудочка, размером приблизительно 0,8 × 0,6 см, предположительной давностью 3 суток. На серозной поверхности всех внутренних органов и кожи имелись точечные кровоизлияния. Непосредственной причиной смерти больного явилась острая сердечная недостаточность, обусловленная множественными очагами повреждения миокарда левого желудочка, по-видимому, метаболического происхождения.

При гистологическом исследовании печени отмечены признаки внутри- и внеклеточного холестаза. Под капсулой и по ходу портальных трактов обнаружены островки веретенообразных клеток, среди которых имелись мелкие сосудистые щели, напоминающие капилляры (рис. 1 а, б, в).

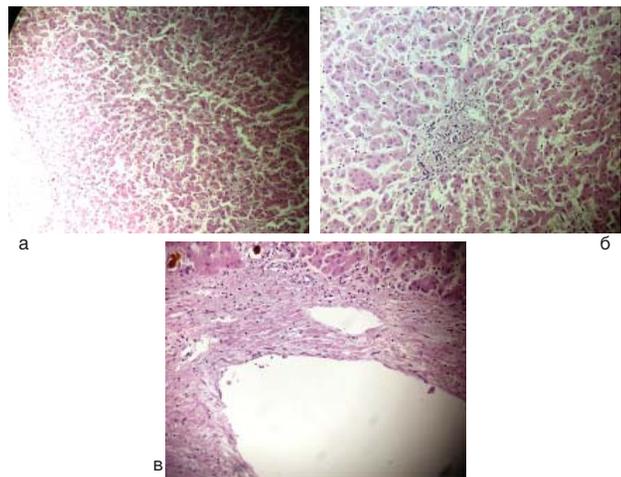


Рис. 1. Печень
Fig. 1. Liver

В различных отделах миокарда выявлены фокусы некролиза мышечных волокон с отложением в них солей кальция (рис. 2). Микроскопическая картина соответствует макроскопически обнаруженной зоне инфаркта.

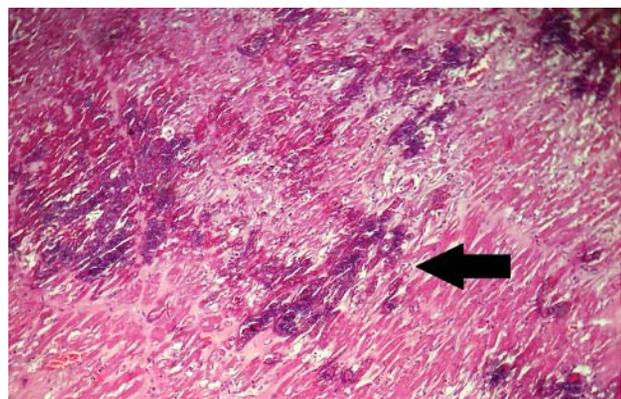


Рис. 2. Дистрофические изменения кардиомиоцитов, отложение кальцинатов

Fig. 2. Dystrophic changes in cardiomyocytes, calcification

При гистологическом исследовании ткани почек признаков гломерулонефрита не выявлено. Имела место очаговая инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах склероза. Во многих канальцах отмечено тяжелое повреждение канальцевого эпителия с его дистрофией и атрофией, утратой «щеточной каймы», некрозом отдельных тубулоцитов и их слущиванием в просвет канальцев.

При иммунофлюоресцентном исследовании ткани почек свечения цепей иммуноглобулинов, компонентов комплемента, а также фибриногена не выявлено. Данных о тромботической микроангиопатии нет (рис. 3 а, б). Костный мозг богат клеточными элементами, представлены все ростки гемопоэза. Среди элементов гемопоэза – многочисленные эритроциты. Встречаются участки с наличием макрофагов с признаками эритрофагоцитоза.

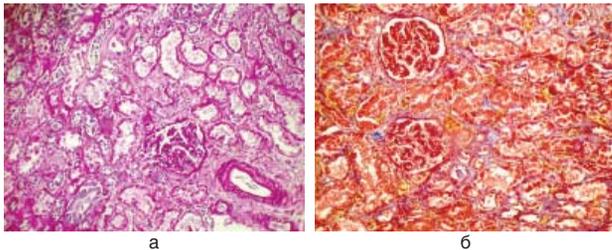


Рис. 3. Гистологическое исследование почки: а – ШИК-реакция, увеличение $\times 100$; б – окраска трихром по Массону, увеличение $\times 100$. Тяжелое повреждение канальцевого эпителия с его дистрофией, утратой «щеточной каймы» некрозом отдельных тубулоцитов и их слущиванием в просвет канальцев. Клубочки и артерии выглядят неизмененными. Интерстициального фиброза нет

Fig. 3. Histological examination of the kidney: а – PAS reaction, magnification $\times 100$; б – Masson's trichrome stain, magnification $\times 100$. Severe damage to the tubular epithelium with its dystrophy, loss of the "brush border", necrosis of individual tubulocytes and their sloughing into the lumen of the tubules. The glomeruli and arteries look unchanged. There is no interstitial fibrosis

В лимфатических узлах наблюдаются гипо- и аплазия лимфоидной ткани с разрастанием веретеновидных клеток, складывающихся в пучки. В сосудах и щелевидных пространствах в пучковых структурах – эритроциты. Отмечаются разной давности кровоизлияния, отложения гемосидерина, множество макрофагов с признаками эритро-, лимфо- и гемофагоцитоза (рис. 4).

Для уточнения природы клеток, формирующих пучковые структуры, произведено иммуногистохимическое исследование, выявившее экспрессию CD31, HHV8 и FL-1. Морфоиммуногистохимическая характеристика опухоли в лимфатических узлах соответствует саркоме Капоши (рис. 5).

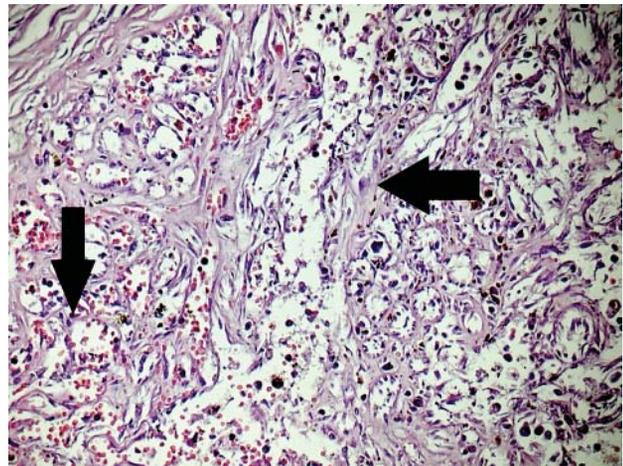


Рис. 4. Лимфатический узел (парааортальный), totally замененный опухолевой тканью: стрелками указаны веретенообразные клетки опухоли, формирующие беспорядочно расположенные тяжи, другая стрелка указывает на опухолевые капилляры

Fig. 4. A lymph node (para-aortic) totally replaced by a tumor tissue: arrows indicate spindle-shaped tumor cells forming irregularly arranged cords, the other arrow indicates tumor capillaries

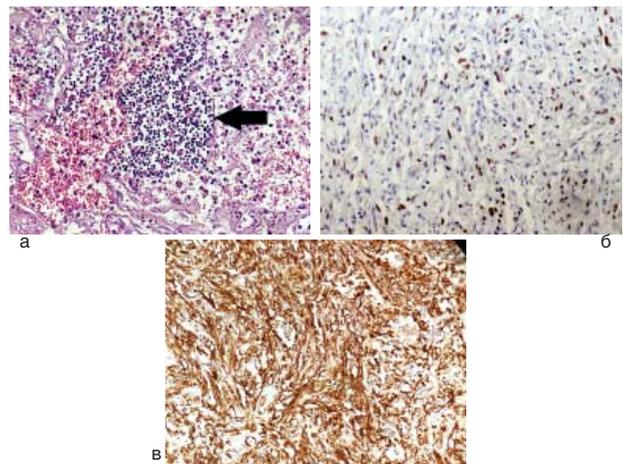


Рис. 5: а – сохранные фрагменты ткани лимфатического узла, окруженные опухолью; б – исследование с антителами к HHV8 – положительная ядерная экспрессия в клетках опухоли; в – положительная мембранная экспрессия CD31 в клетках опухоли

Fig. 5: а – unaffected fragments of lymph node tissue surrounded by the tumor; б – the assay with antibodies to HHV8 showing positive nuclear expression in tumor cells; c – positive membrane expression of CD31 in tumor cells

Обсуждение

Распространенность и прогноз гемофагоцитарного синдрома после трансплантации солидных органов

Мы впервые в России определили и описали развитие ГФС у больного, перенесшего ТП. Более того, наше описание является вторым в мировой англоязычной литературе наблюдением сочета-

ния ГФС и саркомы Капоши у реципиента печени. Первое описание ГФС после ТП датировано 2001 г. Chisuwa et al. наблюдали ГФС у двух младенцев, оперированных по поводу атрезии желчных протоков [5]. Через 10 лет (к 2011 г.) Soyama et al. смогли найти в англоязычной литературе только 14 слу-

чаев ГФС у реципиентов печени, включая два их собственных наблюдения [6]. К моменту подготовки настоящей статьи (май 2017 г.) мы нашли описание еще 8 таких случаев. Приводим их краткую характеристику (табл. 1). Из этих 23 (включая нашего) пациентов выжили только 7 человек.

Таблица 1. Случаи развития гемофагоцитарного синдрома после трансплантации печени, сообщенные в англоязычной литературе, и наше наблюдение

Table 1. Cases of hemophagocytic syndrome development after liver transplantation, reported in the English-language literature, and our observation

Автор, ссылка, год	№	Возраст, годы	Пол, м/ж	Донор	Диагноз на момент ТП	Начало ГФС (после ТП)	Предполагаемый триггер ГФС	Исход
Chisuwa [5], 2001	1	9 месяцев	Ж	Живой	Билиарная атрезия	15 дней	Не уточнен	Смерть
	2	11 месяцев	М	Живой	Билиарная атрезия	134 дня	ВЭБ	Смерть
Karasu [7], 2003	3	38	М	Живой	HBV/HDV (цирроз)	124 дня	Не уточнен	Жив
Lladó [8], 2004	4	63	М	Умерший	Аутоиммунный гепатит	Не уточнено	Не уточнен	Смерть
George [9], 2005	5	10	М	Умерший	Острая печеночная недостаточность	6 лет	ВЭБ	Жив
Taniai [10], 2005	6	37	Ж	Живой	Не уточнен	11 дней	Не уточнен	Смерть
Hardikar [11], 2006	7	26 месяцев	М	Умерший	Острая печеночная недостаточность	15 дней	ЦМВ	Жив
Akamatsu [12], 2006	8	59	М	Живой	HCV (цирроз)	138 дней	Аспергиллез	Смерть
	9	49	Ж	Живой	Первичный билиарный цирроз	315 дней	ЦМВ	Смерть
	10	48	Ж	Живой	HCV (цирроз)	50 дней	HCV	Смерть
Yoshizumi [13], 2008	11	63	М	Живой	Первичный билиарный цирроз	13 дней	Недостаточный объем трансплантата	Жив
Dharancy [14], 2008	12	49	Ж	Умерший	Поликистоз (печень-почка)	12 дней	HHV-6	Смерть
Zhang [15], 2009	13	6	Ж	Живой	Не уточнен	6 недель	ВЭБ	Жива
Satapathy [16], 2010	14	25	М	Умерший	Аутоиммунный гепатит, ФПН	6 месяцев	Болезнь Стилла	Жив
Soyama [6], 2011	15	57	М	Живой	HCV (цирроз, ГЦР)	32 дня	ЦМВ/ГЦР	Смерть
	16	63	М	Живой	HBV (цирроз, ГЦР)	81 день	Не уточнен	Смерть
Shabbir [17], 2011	17	54	М	Умерший	Не уточнен	Не уточнено	Не уточнен	Смерть
Imura [18], 2012 ¹	18	53	Ж	Живой	Не уточнен	6 дней	Не уточнен	Жива
Fu [19], 2013	19	45	М	Умерший	HBV (цирроз, ГЦР)	36 дней	Не уточнен	Смерть
Rodriguez-Medina [20], 2013	20	63	М	Умерший	HCV (цирроз)	4 года	ПВТ, туберкулез, HCV	Смерть
Okada [21], 2015	21	8	Ж	Живой	Дефицит орнитин-транскарбамилазы	12 дней	Не уточнен	Смерть
Vijgen [22], 2016	22	66	М	Умерший	Алкогольный цирроз, ГЦР	11 месяцев	HHV-8	Смерть
Наше наблюдение	23	49	М	Умерший	HCV (цирроз)	5 месяцев	HHV-8	Смерть

¹ Сведения о пациенте приводятся по резюме. Статья опубликована в журнале, который перестали издавать. Получить полный текст нам не представилось возможным, поскольку ссылки на полнотекстовые статьи нет на сайте ранее издававшегося журнала, также и в базе PubMed.

Примечания: ГЦР – гепатоцеллюлярный рак; ПВТ – противовирусная терапия; ФПН – фульминантная печеночная недостаточность.

Среди этих 23 реципиентов печени преобладали мужчины (15 больных – 65%). Помимо 6 детей 12 человек были старше 45 лет, из них 8 – старше 50 лет. Показания к выполнению ТП были различны, в том числе инфекционные, аутоиммунные и врожденные болезни печени. Сроки развития ГФС известны в 21 случае, в 17 из них – это первые 6 месяцев после ТП (включая нашего пациента). К сожалению, лишь некоторые авторы указывают общее число проанализированных реципиентов печени. Так, Chisuwa et al. (2001) сообщают о 2 случаях ГФС (1,5%) из 135 пациентов, трансплантированных в их клинику за 10 лет [5]. Fu et al. (2013) наблюдали лишь один случай ГФС (0,13%) из общей когорты, включавшей 741 реципиента печени, оперированного в этом центре [19].

Как мы упоминали выше, реактивный ГФС был впервые выделен в качестве самостоятельного синдрома в 1979 г. Risdall et al. [2], при этом из 19 описанных авторами пациентов с ГФС 13 были реципиентами трансплантата почки. Группа российских исследователей из МОНИКИ в 2010 г. описала развитие ГФС, запущенного ВЭБ и *Mycoplasma pneumoniae*, у реципиента почки [23]. К сожалению, приведенный авторами случай также завершился смертельным исходом.

Karras et al. (2004) описали серию из 17 наблюдений ГФС у реципиентов почки. Авторы дополнительно провели поиск в медицинской литературе на английском и французском языках. Им удалось обнаружить сообщения о 34 случаях развития ГФС после трансплантации почки, включая 13, впервые описанных Risdall (1979). Вирусная инфекция являлась наиболее частой причиной развития ГФС в этой группе больных, на втором месте по частоте находились Т-клеточные лимфомы. Прогноз ГФС был серьезным в большинстве наблюдений. Из 34 сообщенных клинических случаев благоприятно завершились 15; в серии собственных наблюдений Karras выжили 9 из 17 реципиентов [24]. Авторам не удалось выявить каких-либо особенностей иммуносупрессии или данных семейного и персонального анамнеза, ассоциированных с развитием ГФС. Подробный анализ частоты развития ГФС после трансплантации почки и других солидных органов выходит за рамки нашей работы, однако сообщенное количество наблюдений сопоставимо с таковым у реципиентов печени (учитывая значительно большее число трансплантаций почки).

Этиология гемофагоцитарного синдрома

В крови у нашего больного была обнаружена ДНК ВЭБ. Вирусы, принадлежащие к герпетической группе, наиболее часто являются пусковыми факторами развития ГФС, в том числе у реципиентов солидных органов [17, 24]. Особенно часто ГФС ассоциируется с ВЭБ. В странах Азии с инфекцией ВЭБ связывают до 75% всех случаев ГФС у детей. Высокая частота репликации ВЭБ у больных с ГФС может свидетельствовать о наличии каких-либо генетических особенностей, приводящих к нарушенному иммунному ответу на вирус. Спектр клинических проявлений ГФС, ассоциированного с ВЭБ, варьирует от воспаления, разрешающегося спонтанно, до тяжелой болезни, требующей трансплантации стволовых клеток [4]. Если у пациентов с инфекционным мононуклеозом ВЭБ заражает В-клетки, то при ГФС геном ВЭБ обнаруживают преимущественно в Т-клетках (в азиатской популяции) или в равных пропорциях в В- и Т-клетках (в европейской популяции) [25, 26].

У реципиентов печени ВЭБ является наиболее частой причиной посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания (ПТЛЗ), частота которого у реципиентов печени составляет 0,9–2,9%. У одного из больных, описанных Chisuwa et al. (2001), на фоне репликации ВЭБ после ТП одновременно развились ГФС (опосредованный Т-клетками) и В-клеточная лимфома [5]. Авторы предполагают, что причиной смерти этого пациента являлись оба этих состояния. Репликация ВЭБ обнаруживается также приблизительно в 25% случаев Т-клеточного ПТЛЗ. Согласно рекомендациям Ассоциации гепатологов США, у всех больных с лихорадкой, лимфаденопатией, цитопенией неустановленной природы ПТЛЗ должно быть включено в круг дифференциального диагноза. При этом наличие ДНК ВЭБ в крови не является диагностическим критерием ПТЛЗ. Более того, даже в случае обнаружения ПТЛЗ у больных с репликацией ВЭБ благоприятное влияние противовирусной терапии на исход ПТЛЗ не доказано [27].

Другой вирус, принадлежащий к герпетической группе, – HHV-8/KSHV – ассоциирован с целым рядом злокачественных и незлокачественных болезней, которые могут наблюдаться у реципиентов солидных органов на фоне иммуносупрессивной терапии или у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Этот вирус является этиологическим фактором саркомы Капоши, первич-

ной эффузионной (выпотной) лимфомы, а также мультицентрической формы болезни Каastleмана (МБК). К незлокачественным состояниям, которые могут быть вызваны HHV-8/KSHV, относят Каastleман-подобные или иные атипичные HHV8-положительные плазмочитарные лимфо-пролиферации, обычно не клональные, но часто фатальные, цитопении, связанные или не связанные с ГФС, и даже синдром острого гепатита [28]. Все эти состояния могут причудливо сочетаться между собой у одного пациента.

Развитие ГФС, связанное с HHV-8/KSHV, наблюдается значительно реже, чем в рамках инфекции ВЭБ. Описан ГФС как один из клинических признаков инфекции HHV-8/KSHV у 5 больных, инфицированных ВИЧ [29], у 4 из которых имелась саркома Капоши, а у 3 – МБК. Имеются единичные случаи описания ГФС, причиной которого являлась инфекция HHV-8/KSHV после трансплантации солидных органов. Lurpi et al. (2002) приводят наблюдение реципиента почки, у которого саркома Капоши с поражением лимфатических узлов и висцеральных органов развилась через 4 месяца после трансплантации, а еще через месяц у пациента обнаружили клиническую картину ГФС. Возможно, следующим по хронологии является сообщение Vijgen et al. (2016). Авторы приводят единственное в мировой литературе описание случая сочетания саркомы Капоши и ГФС у реципиента печени [22]. У этого пациента имелись доказательства инфекции HHV-8, а также гистологические и иммунохимические признаки еще одного заболевания, этиологическим фактором которого является HHV-8 у больных с иммунодефицитом, – МБК. Наши наблюдения во многом схожи. В связи с отсутствием кожных проявлений диагноз саркомы Капоши авторами из Швейцарии был также установлен только при аутопсии, а смерть пациента наступила от осложнений ГФС. Кроме того, в приведенном наблюдении, как и в нашем случае, у больного выявлены в крови ДНК ВЭБ в низкой концентрации, бактериемия. Характеристика наших наблюдений в сравнении представлена в табл. 2. К сожалению, мы не определяли вирусемии HHV-8 у нашего пациента. Однако выявленная после смерти саркома Капоши с вовлечением лимфатических узлов позволяет предполагать участие этого вируса в развитии ГФС у нашего больного. Связь ГФС с ВЭБ у нашего пациента также возможна. После введения человеческого иммуноглобулина ДНК ВЭБ перестала опреде-

ляться в крови больного, поэтому противовирусная терапия назначена не была.

Завершает небольшую серию наблюдений сочетания саркомы Капоши и ГФС у реципиентов солидных органов публикация корейских авторов (2017). Кожная форма саркомы Капоши обнаружилась у реципиента почки через 5 месяцев после трансплантации и не представляла трудностей для диагноза. Развившийся через месяц ГФС привел к тяжелым септическим осложнениям и смерти пациента [30].

Помимо вирусов герпетической группы развитие ГФС может быть связано с простейшими, бактериями и грибами. Сохранение инфекции в ретикулоэндотелиальной системе, по-видимому, является важным фактором развития ГФС: описаны случаи ГФС, ассоциированного с *Leishmania*, *Mycobacterium tuberculosis* или *Salmonella typhimurium*, большим количеством других микроорганизмов.

Диагноз и дифференциальный диагноз

К сожалению, ни один из клинических и лабораторных симптомов болезни не является высокоспецифичным. Исключение составляет разве что ферритин, уровень которого в крови может достигать нескольких десятков тысяч нг/мл. Было показано, что увеличение содержания ферритина в крови более 10 000 нг/мл обладает 90% чувствительностью и 96% специфичностью в диагностике ГФС у детей [31]. Диагностика ГФС основывается на совокупности клинических, лабораторных и морфологических критериев.

В 1997 г. были опубликованы первые рекомендации по диагностике ГФС, подвергшиеся пересмотру и уточнению в 2007 г. (табл. 3) [32, 33]. Для диагностики реактивного ГФС необходимо присутствие 5 из 8 критериев. Другие симптомы и отклонения лабораторных показателей встречаются реже или их исследование недоступно для широкой клинической практики. Прогрессирование симптомов повышает специфичность критериев.

У нашего пациента присутствовали 5 главных критериев, необходимых для установления диагноза ГФС: лихорадка, спленомегалия, двухростковая цитопения (анемия и тромбоцитопения), высокий уровень ферритина в крови и гемофагоцитоз в костном мозге и (по данным аутопсии) в лимфатических узлах. Содержание триглицеридов в крови оставалось нормальным, а концентрация фибриногена в плазме крови постепенно снижалась с 3 г/л при поступлении

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CASE REPORTS

Таблица 2. Характеристики течения болезни у реципиентов печени, описанных Vijgen et al. (2016) и нами (2017)
Table 2. Characteristics of the course of the disease in the liver recipients, described by Vijgen et al. (2016), and in our observation (2017)

	Vijgen et al. (2016) [22]	Наше наблюдение
Пол, возраст	Мужчина, 66 лет	Мужчина, 49 лет
Причина ТП	Алкогольный цирроз печени, ГЦР	НСV, цирроз печени
Иммуносупрессия	Такролимус, микофенолата мофетил, преднизолон	Такролимус
Сроки начала болезни после ТП	11 месяцев	4 месяца
Основные клинические проявления в приближенной последовательности их развития	Лихорадка, слабость, миалгии, одышка; медиастинальная и мезентериальная лимфаденопатия; ОПН, плевральный выпот, асцит, спленомегалия, очаги в печени (0,5 и 0,9 см)	ОПН, сыпь, одышка, спленомегалия; подчелюстная лимфаденопатия, лихорадка, слабость, медиастинальная и мезентериальная лимфаденопатия; анасарка, холестатическая желтуха; стенокардия
Основные лабораторные проявления	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гипоальбуминемия	Анемия, тромбоцитопения, гипоальбуминемия
Функциональные печеночные пробы	Нормальны, затем гипербилирубинемия (58 мкмоль/л)	Нормальны, затем гипербилирубинемия (172 мкмоль/л)
Уровень ферритина в крови	4447 нг/мл	3425 нг/мл
ВЭБ в крови	Слабоположительный (< 100 коп./мл)	120 коп./мл
HHV-8 в крови	6 570 000 коп./мл	Не исследовался
Бактериемия	Salmonella enteritidis	Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus hominis
Антибактериальная, противогрибковая терапия	Цефтриаксон, меропенем, амфотерицин В, доксициклин, моксифлоксацин, изониазид, рифабутин	Цефтриаксон, ванкомицин, флуконазол
Диагностическая концепция при жизни	МБК (с 26-го дня болезни) ¹	ТМА, сепсис ГФС (с 25-го дня госпитализации)
Исследование костного мозга	Гемофагоцитоз, увеличение числа макрофагов, гиперклеточность, трехростковый диспоз, отсутствие клональности, кластеры полиморфных зрелых плазмочитов, умеренный диффузный ретикулиновый фиброз	Гемофагоцитоз, увеличение числа макрофагов, гиперклеточность
Биопсия лимфатического узла	Не проводилась из-за тяжести состояния	Не проводилась из-за тяжести состояния
Биопсия печени	Активация клеток Купфера без признаков отторжения	Не проводилась
Противовирусная терапия	Ганцикловир	Не проводилась
Патогенетическое лечение	Редукция иммуносупрессии с полной отменой, метилпреднизолон, ритуксимаб, циклофосфамид	Метилпреднизолон, человеческий иммуноглобулин, ультрафильтрация крови, экстракорпоральная гемосорбция
Причина смерти	Шок в исходе ГФС	Острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне органического повреждения миокарда
Результаты аутопсии	Шейная, медиастинальная и висцеральная лимфаденопатия (до 2 см), спленомегалия (22 см, 1150 г), гиперемичные очаги (до 1,5 см) в легком, печени и поджелудочной железе	Шейная, медиастинальная и висцеральная лимфаденопатия (до 3 см), спленомегалия (1400 г), множественные очаги некробиоза миокарда левого желудочка различной давности
Гистологическое исследование лимфоузла	Нарушение строения, гипоклеточность, хорошая васкуляризация; пролиферация организованных в маленькие кластеры плазмобластов	Гипо- и аплазия лимфоидной ткани, диффузное разрастание вытянутых клеток, складывающихся в пучки; признаки лимфо-, эритро- и гемофагоцитоза
Иммуногистохимия	CD31, HHV8 LANA-1 в очагах в висцеральных органах; HHV8 LANA-1, MUM-1, CD79a, PAX-5, иммуноглобулин М с рестрикцией лямбда-цепи в лимфоузлах	CD31, HHV8, FLI-1 экспрессируют вытянутые клетки в лимфоузлах
Диагноз по результатам аутопсии	Саркома Капоши, МБК, ГФС	Саркома Капоши, ГФС

¹ Набор антибактериальных препаратов, назначавшихся эмпирически, позволяет предположить, что обсуждались диагнозы бактериального и грибкового сепсиса, туберкулеза.

Таблица 3. Критерии диагностики гемофагоцитарного синдрома

Table 3. Criteria for the diagnosis of hemophagocytic syndrome

1. Семейный характер заболевания / мутация, подтвержденная генетическим анализом
2. Клинические и лабораторные критерии (для постановки диагноза достаточно 5)
Лихорадка
Спленомегалия
Цитопения (подавление не менее 2 костномозговых ростков): гемоглобин < 90 г/л (у детей младше 4 недель < 120 г/л) тромбоциты < $100 \times 10^9/\text{л}$ нейтрофилы < $1 \times 10^9/\text{л}$
Гипертриглицеридемия и (или) снижение уровня фибриногена плазмы: триглицериды натощак не менее 3 ммоль/л фибриноген в крови < 1,5 г/л
Ферритин в крови не менее 500 мкг/к
sCD25 в крови не менее 2400 Ед/мл
Снижение активности NK-клеток
Гемофагоцитоз в костном мозге, ликворе или лимфоузлах
Дополнительным подтверждением служат общемозговые симптомы с умеренным плейоцитозом и (или) увеличением количества белка, повышение уровня аминотрансфераз, билирубина, ЛДГ

Примечание: sCD25 – растворимые рецепторы ИЛ-2.

и достигла уровня, удовлетворяющего диагностическим критериям (1,4 г/л) только к 31 марта (за 6 дней до смерти больного). К сожалению, исследование иммунологических показателей (активность NK-клеток и уровень sCD25) было недоступно. Кроме того, на фоне приема такролимуса их уровень мог измениться. Появившуюся и нарастающую желтуху у пациента мы также относим к признакам ГФС.

Следует подчеркнуть, что диагностические критерии ГФС были разработаны преимущественно для верификации первичного ГФС. Их применение у больных после ТП не лишено некоторого лукавства. Так, у большинства пациентов, перенесших ТП по поводу цирроза печени, после операции сохраняется спленомегалия. Уменьшение размеров селезенки после ТП возможно, но не обязательно. Кроме того, плотная фиброзная капсула, разросшаяся на фоне длительно существовавшей портальной гипертензии, часто не позволяет быстро отреагировать увеличением размеров селезенки на активный вос-

палительный процесс. У нашего пациента до ТП (октябрь 2016 г.) продольный размер селезенки составлял 17 см, в марте 2017 г. – 19 см. Многие авторы, описывавшие ГФС после ТП, рассматривали спленомегалию у своих пациентов как один из критериев ГФС без оценки динамики размеров селезенки (см. табл. 1).

Различные варианты подавления механизмов развития клеток крови вплоть до панцитопении нередко осложняют течение посттрансплантационного периода у реципиентов печени. Клинические и лабораторные проявления ТМА и ГФС очень схожи. Для дифференциального диагноза ключевое значение приобретает исследование мазка костного мозга опытным цитологом, способным распознать гемофагоцитоз. Часто на ранних стадиях развития ГФС в мазке выявляется только умеренная гиперплазия и отсутствуют специфичные признаки (гемофагоцитоз). Если диагноз не уточнен и высока вероятность ГФС, необходимы повторные исследования костного мозга.

Вирус HH-8/KSH может вызывать особый тип системного воспаления, получивший название «воспалительный цитокиновый синдром, вызванный KSHV» (K-ВЦС). Этот вариант чрезмерной воспалительной реакции был описан у больных, инфицированных ВИЧ, у которых имелась саркома Капоши [34]. K-ВЦС может наблюдаться и у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу трансплантации солидных органов, в том числе в отсутствие ВИЧ, саркомы Капоши и иных, связанных с HHV-8/KSHV болезней [35]. По-видимому, этот вариант «гипервоспаления» отличается от ГФС отсутствием гемофагоцитоза и уменьшением клеточного состава костного мозга. Тем не менее присутствие остальных критериев ГФС позволяет формально установить этот диагноз [35], что лишний раз доказывает правоту У. Ослера, говорившего о необходимости «взвешивать, а не считать симптомы болезнями». Ключевую роль в развитии K-ВЦС играет кодируемый вирусом гомолог ИЛ-6 (vIL-6).

Лечение

Протоколы терапии ГФС приняты в качестве стандартов, последний пересмотр которых состоялся в 2004 г. [33]. На первом этапе предполагается воздействовать на пусковые факторы ГФС: инфекционные, аутоиммунные. Главное отличие протокола 2004 г. от более раннего – 1997 г. [32] – назначение циклоспорина непосредственно при

начале лечения, а не с 9-й недели. Оба протокола подразумевают назначение дексаметазона, этопозида и циклоспорина в течение 8 недель больным с реактивным ГФС, не имеющим конкретных генетических маркеров первичного ГФС. В случаях первичного ГФС химиотерапию продолжают более 8 недель, пока не будет возможно проведение трансплантации клеток костного мозга. При вовлечении центральной нервной системы рекомендуется интратекальное введение метотрексата и глюкокортикостероидов (ГКС) [33].

Исследования Per Kleynberg и Schiller подчеркивают важность своевременного назначения этопозида для лечения ГФС, ассоциированного с инфекцией ВЭБ, поскольку именно этопозид – единственное средство, эффективное в отношении активированных гистиоцитов [36]. Прогноз молодых пациентов с ГФС, связанным с ВЭБ, у которых лечение этопозидом было начато в первые 4 недели с момента установления диагноза, был значительно лучше, чем прогноз больных, которые не получали этопозид или начали его получать позже [37].

Для лечения инфекции ВЭБ применяют внутривенный иммуноглобулин, а также ритуксимаб. Эффективность ритуксимаба изучали у 42 больных с ГФС, которые получили в среднем 3 инфузии препарата (1–10 доз), в медианной дозе – 375 мг/м² в сочетании с ГКС, этопозидом и (или) циклоспорином. Терапия ритуксимабом хорошо переносилась и привела к клиническому улучшению у 43% пациентов. Наблюдалось значительное снижение вирусемии ВЭБ по сравнению с уровнем вирусемии до введения ритуксимаба [38]. Поскольку ВЭБ может инфицировать также Т- и НК-клетки, возвратная инфекция ВЭБ может наблюдаться у больных после лечения ритуксимабом. В случаях рефрактерного к терапии ритуксимабом ГФС может оказаться полезным алемтузумаб [39].

В нашем случае уверенности в диагнозе ГФС не было почти до самой смерти пациента. Тем не менее проводили «мини-пульсы» ГКС с некоторым эффектом. Лечение ГФС у реципиентов солидных органов предполагает некоторые особенности. Не вполне ясна роль конверсии иммуносупрессивной терапии с такролимуса на циклоспорин. Так, из 6 выживших после ГФС реципиентов печени, сведения об иммуносупрессии которых были сообщены, в 4 случаях назначали такролимус [9, 11, 7, 16], а в 2 – была проведена конверсия на циклоспорин [13, 15]. В то же

время у части больных, которым была проведена конверсия на циклоспорин [12, 19] или которые получали его до развития ГФС [20], исход оказался неблагоприятным. Очень малое число наблюдений таких пациентов не позволяет также верифицировать применимость других положений протокола лечения ГФС от 2004 г.

После трансплантации солидных органов высокий уровень иммуносупрессии или сепсис могут являться пусковыми факторами развития ГФС. У данной группы пациентов может оказаться полезен перерыв в проведении иммуносупрессивной терапии, в то время как для лечения ГФС у больных, не получающих иммуносупрессию, ее назначение целесообразно.

В основе лечения саркомы Капоши лежит минимизация иммуносупрессии, обратной стороной которой является риск отторжения трансплантата. Сообщаются хорошие результаты терапии при замене ингибиторов кальциневрина сиролимусом [40]. При выявлении репликации HHV-8/KSHV обязательным служит назначение противовирусных препаратов. Имеются сообщения об эффективном применении фоскарнета (не зарегистрирован в РФ) в лечении ГФС, связанного с HHV-8/KSHV, у реципиентов почки [28]. Наконец, немедленное начало лечения анти-CD20 может быть решающим в лечении воспалительного ответа, запущенного HHV-8 [28, 41]. Можно предположить, что массивная элиминация В-лимфоцитов на фоне еженедельной инфузии ритуксимаба способна приостановить репликацию HHV-8, что приводит к выключению связанного с ней воспалительного ответа.

Заключение

Гемофагоцитарный синдром – редкое осложнение, которое может развиваться после трансплантации печени. Ключевую роль в его инициировании играет инфекция, прежде всего, вирус Эпштейна–Барр и HHV-8/KSHV. Эти вирусы в условиях иммуносупрессии могут привести к развитию целого ряда редких, но фатальных болезней, иногда наблюдающихся одновременно. Знание симптомов этих болезней и своевременная диагностика необходимы для спасения жизни реципиента. Необходима адаптация имеющихся диагностических критериев и протоколов лечения реактивного ГФС для их применения у реципиентов солидных органов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. CONFLICT OF INTERESTS. Authors declare no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Исследование проводилось без спонсорской поддержки. FINANCING. The study was performed without external funding.

Литература

- Janka G.E. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu. Rev. Med.* 2012;63:233–246. DOI:10.1146/annurev-med-041610-134208
- Risdall R.J., Mckenna R.W., Nesbit M.E., et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer.* 1979;44(3):993–1002. PMID:225008
- Perez N., Virelizier J.L., Arenzana-Seisdedos F., et al. Impaired natural killer activity in lymphohistiocytosis syndrome. *J. Pediatr.* 1984;104(4):569–573. PMID:6368780
- Ramachandran S., Zaidi F., Aggarwal A., et al. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol. Dis.* 2017;64:53–57. DOI:10.1016/j.bcmd.2016.10.023
- Chisuwa H., Hashikura Y., Nakazawa Y., et al. Fatal hemophagocytic syndrome after living-related liver transplantation: a report of two cases. *Transplantation.* 2001;72(11):1843–1846. PMID:11740400
- Soyama A., Eguchi S., Takatsuki M., et al. Hemophagocytic syndrome after liver transplantation: report of two cases. *Surg. Today.* 2011;41(11):1524–1530. DOI:10.1007/s00595-010-4512-9
- Karasu Z., Kilic M., Cagirgan S., et al. Hemophagocytic syndrome after living-related liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2003;35(4):1482–1484. PMID:12826200
- Llado L., Figueras J., Comi S., et al. Haemophagocytic syndrome after liver transplantation in adults. *Transpl. Int.* 2004;17(4):221–223. DOI:10.1007/s00147-004-0696-5
- George T.I., Jeng M., Berquist W., et al. Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma and hemophagocytic syndrome arising after liver transplantation: case report and review of the literature. *Pediatr. Blood Cancer.* 2005;44(3):270–276. DOI:10.1002/pbc.20231
- Taniai N., Akimaru K., Kawano Y., et al. Hemophagocytic syndrome after living-donor liver transplantation for fulminant liver failure: a case report. *Hepatogastroenterology.* 2005;52(63):923–926. PMID:15966233
- Hardikar W., Pang K., Al-Hebbi H., et al. Successful treatment of cytomegalovirus-associated haemophagocytic syndrome following paediatric orthotopic liver transplantation. *J. Paediatr. Child Health.* 2006;42(6):389–391. DOI:10.1111/j.1440-1754.2006.00879.x
- Akamatsu N., Sugawara Y., Tamura S., et al. Hemophagocytic syndrome after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2006;38(5):1425–1428. DOI:10.1016/j.transproceed.2006.02.089
- Yoshizumi T., Taketomi A., Kayashima H., et al. Successful treatment for a patient with hemophagocytic syndrome after a small-for-size graft liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2008;55(82–83):359–362. PMID:18613366
- Dharancy S., Crombe V., Copin M.C., et al. Fatal hemophagocytic syndrome related to human herpesvirus-6 reinfection following liver transplantation: a case report. *Transplant. Proc.* 2008;40(10):3791–3793. DOI:10.1016/j.transproceed.2008.05.083
- Zhang M., Guo C., Yan L., et al. Successful treatment of Epstein-Barr Virus-associated haemophagocytic syndrome arising after living donor liver transplantation. *Hepato. Res.* 2009;39(4):421–426. DOI:10.1111/j.1872-034X.2008.00463.x
- Satapathy S.K., Isabel Fiel M., Del Rio Martin J., et al. Hemophagocytic syndrome occurring in an adult liver transplant recipient having Still's disease. *Hepato. Int.* 2010;5(1):597–602. DOI:10.1007/s12072-010-9218-y
- Shabbir M., Lucas J., Lazarchick J., Shirai K. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature. *Hematol. Oncol.* 2011;29(2):100–106. DOI:10.1002/hon.960
- Imura S., Shimada M., Saito Y., et al. Successful case with hemophagocytic syndrome after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(115):863–865. DOI:10.5754/hge10081
- Fu B.S., Yang Y., Li H., et al. Hemophagocytic syndrome: a rare but fatal complication after liver transplantation. *Chin. Med. J. (Engl).* 2013;126(18):3587–3589. PMID:24034118
- Rodriguez-Medina B., Blanes M., Vinaixa C., et al. Haemophagocytic syndrome in a liver transplant patient during treatment with Telaprevir. *Ann. Hepatol.* 2013;12(6):974–978. PMID:24114830
- Okada N., Sanada Y., Hirata Y., et al. The impact of rituximab in AB0-incompatible pediatric living donor liver transplantation: the experience of a single center. *Pediatr. Transplant.* 2015;19(3):279–286. DOI:10.1111/petr.12445
- Vijgen S., Wyss C., Meylan P., et al. Fatal Outcome of Multiple Clinical Presentations of Human Herpesvirus 8-related Disease After Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2016;100(1):134–140. DOI:10.1097/TP.0000000000000801
- Прокопенко Е., Щербакова Е., Ватазин А. и др. Панцитопения и гемофагocитарный синдром после трансплантации почки (Обзор литературы с клиническим наблюдением). *Нефрология и диализ.* 2010;12(2):82–89.
- Karras A., Thervet E., Legendre C. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation.* 2004;77(2):238–243. DOI:10.1097/01.TP.0000107285.86939.37
- Beutel K., Gross-Wieltsch U., Wiesel T., et al. Infection of T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children of non-Asian origin. *Pediatr. Blood Cancer.* 2009;53(2):184–190. DOI:10.1002/pbc.22037
- Kawaguchi H., Miyashita T., Herbst

- H., et al. Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J. Clin. Invest.* 1993;92(3):1444–1450. DOI:10.1172/JCI116721
27. Lucey M.R., Terrault N., Ojo L., et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(1):3–26. DOI:10.1002/lt.23566
28. Riva G., Luppi M., Barozzi P., et al. How I treat HHV8/KSHV-related diseases in posttransplant patients. *Blood.* 2012;120(20):4150–4159. DOI:10.1182/blood-2012-04-421412
29. Fardet L., Blum L., Kerob D., et al. Human herpesvirus 8-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin. Infect. Dis.* 2003;37(2):285–291. DOI:10.1086/375224
30. Park Y.J., Bae H.J., Chang J.Y., et al. Development of Kaposi sarcoma and hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with human herpesvirus 8 in a renal transplant recipient. *Korean J. Intern. Med.* 2017;32(4):750–752. DOI:10.3904/kjim.2015.124
31. Allen C.E., Yu X., Kozinetz C.A., et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer.* 2008;50(6):1227–1235. DOI:10.1002/pbc.21423
32. Henter J.I., Arico M., Egeler R.M., et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997;28(5):342–347. PMID:9121398
33. Henter J.I., Horne A., Arico M., et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer.* 2007;48(2):124–131. DOI:10.1002/pbc.21039
34. Polizzotto M.N., Uldrick T.S., Wyvill K.M., et al. Clinical Features and Outcomes of Patients With Symptomatic Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated Inflammation: Prospective Characterization of KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS). *Clin. Infect. Dis.* 2016;62(6):730–738. DOI:10.1093/cid/civ996
35. Mularoni A., Gallo A., Riva G., et al. Successful Treatment of Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus Inflammatory Cytokine Syndrome After Kidney-Liver Transplant: Correlations With the Human Herpesvirus 8 miRNome and Specific T Cell Response. *Am. J. Transplant.* 2017;17(11):2963–2969. DOI:10.1111/ajt.14346
36. Kleynberg R.L., Schiller G.J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: an update on diagnosis and therapy. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2012;10(11):726–732. PMID:23271259
37. Imashuku S., Kuriyama K., Sakai R., et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: a report from the HLH study center. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003;41(2):103–109. DOI:10.1002/mpo.10314
38. Chellapandian D., Das R., Zelle K., et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br. J. Haematol.* 2013;162(3):376–382. DOI:10.1111/bjh.12386
39. Marsh R.A., Allen C.E., McClain K.L., et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr. Blood Cancer.* 2013;60(1):101–109. DOI:10.1002/pbc.24188
40. Stallone G., Schena A., Infante B., et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(13):1317–1323. DOI:10.1056/NEJMoa042831
41. Thaunat O., Mamzer-Bruneel M.F., Agbalika F., et al. Severe human herpesvirus-8 primary infection in a renal transplant patient successfully treated with anti-CD20 monoclonal antibody. *Blood.* 2006;107(7):3009–3010. DOI:10.1182/blood-2005-08-3213

References

1. Janka G.E. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med.* 2012;63:233–246. DOI:10.1146/annurev-med-041610-134208
2. Risdall R.J., Mckenna R.W., Nesbit M.E., et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer.* 1979;44(3):993–1002. PMID:225008
3. Perez N., Virelizier J.L., Arenzana-Seisdedos F., et al. Impaired natural killer activity in lymphohistiocytosis syndrome. *J Pediatr.* 1984;104(4):569–573. PMID:6368780
4. Ramachandran S., Zaidi F., Aggarwal A., et al. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;64:53–57. DOI:10.1016/j.bcmd.2016.10.023
5. Chisuwa H., Hashikura Y., Nakazawa Y., et al. Fatal hemophagocytic syndrome after living-related liver transplantation: a report of two cases. *Transplantation.* 2001;72(11):1843–1846. PMID:11740400
6. Soyama A., Eguchi S., Takatsuki M., et al. Hemophagocytic syndrome after liver transplantation: report of two cases. *Surg Today.* 2011;41(11):1524–1530. DOI:10.1007/s00595-010-4512-9
7. Karasu Z., Kilic M., Cagirgan S., et al. Hemophagocytic syndrome after living-related liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35(4):1482–1484. PMID:12826200
8. Llado L., Figueras J., Comi S., et al. Haemophagocytic syndrome after liver transplantation in adults. *Transpl Int.* 2004;17(4):221–223. DOI:10.1007/s00147-004-0696-5
9. George T.I., Jeng M., Berquist W., et al. Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma and hemophagocytic syndrome arising after liver transplantation: case report and review of the literature. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44(3):270–276. DOI:10.1002/pbc.20231
10. Taniai N., Akimaru K., Kawano Y., et al. Hemophagocytic syndrome after living-donor liver transplantation for fulminant liver failure: a case report. *Hepatogastroenterology.* 2005;52(63):923–926. PMID:15966233
11. Hardikar W., Pang K., Al-Hebbi H., et al. Successful treatment of cytomegalovirus-associated haemophagocytic syndrome following paediatric orthotopic liver transplantation. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(6):389–391. DOI:10.1111/j.1440-1754.2006.00879.x
12. Akamatsu N., Sugawara Y., Tamura S., et al. Hemophagocytic syndrome after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(5):1425–1428. DOI:10.1016/j.transproceed.2006.02.089
13. Yoshizumi T., Taketomi A., Kayashima H., et al. Successful treatment for a patient with hemophagocytic syndrome after a small-for-size graft liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2008;55(82-83):359–362. PMID:18613366
14. Dharancy S., Crombe V., Copin M.C., et al. Fatal hemophagocytic syndrome related to human herpesvirus-6 reinfection following liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2008;40(10):3791–3793. DOI:10.1016/j.transproceed.2008.05.083
15. Zhang M., Guo C., Yan L., et al. Successful treatment of Epstein-Barr Virus-associated haemophagocytic syndrome arising after living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2009;39(4):421–426. DOI:10.1111/j.1872-034X.2008.00463.x
16. Satapathy S.K., Isabel Fiel M., Del Rio Martin J., et al. Hemophagocytic syndrome occurring in an adult liver transplant recipient having Still's disease. *Hepatol Int.* 2010;5(1):597–602. DOI:10.1007/s12072-010-9218-y
17. Shabbir M., Lucas J., Lazarchick J., Shirai K. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature. *Hematol Oncol.* 2011;29(2):100–106. DOI:10.1002/hon.960
18. Imura S., Shimada M., Saito Y., et al. Successful case with hemophagocytic syndrome after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(115):863–865. DOI:10.5754/hge10081
19. Fu B.S., Yang Y., Li H., et al. Hemophagocytic syndrome: a rare but fatal complication after liver transplantation. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(18):3587–3589. PMID:24034118
20. Rodriguez-Medina B., Blanes M., Vinaixa C., et al. Haemophagocytic syndrome in a liver transplant patient during treatment with Telaprevir. *Ann Hepatol.* 2013;12(6):974–978. PMID:24114830
21. Okada N., Sanada Y., Hirata Y., et al. The impact of rituximab in AB0-incompatible pediatric living donor liver transplantation: the experience of a single center. *Pediatr Transplant.* 2015;19(3):279–286. DOI:10.1111/ptr.12445
22. Vijgen S., Wyss C., Meylan P., et al. Fatal Outcome of Multiple Clinical Presentations of Human Herpesvirus 8-related Disease After Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2016;100(1):134–140. DOI:10.1097/TP.0000000000000801
23. Prokopenko E., Shcherbakova E., Vatazin A., et al. Pancytopenia and hemophagocytic syndrome after kidney transplantation (Review of the literature with case report). *Nephrology and dialysis.* 2010;12(2):82–89. (In Russian).
24. Karras A., Thervet E., Legendre C. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation.* 2004;77(2):238–243. DOI:10.1097/01.TP.0000107285.86939.37
25. Beutel K., Gross-Wieltsch U., Wiesel T., et al. Infection of T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children of non-Asian origin. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(2):184–190. DOI:10.1002/pbc.22037
26. Kawaguchi H., Miyashita T., Herbst H., et al. Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest.* 1993;92(3):1444–1450. DOI:10.1172/JCI116721
27. Lucey M.R., Terrault N., Ojo L., et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(1):3–26. DOI:10.1002/lt.23566
28. Riva G., Luppi M., Barozzi P., et al. How I treat HHV8/KSHV-related diseases in posttransplant patients. *Blood.* 2012;120(20):4150–4159. DOI:10.1182/blood-2012-04-421412
29. Fardet L., Blum L., Kerob D., et al. Human herpesvirus 8-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37(2):285–291. DOI:10.1086/375224
30. Park Y.J., Bae H.J., Chang J.Y., et al. Development of Kaposi sarcoma and hemophagocytic lymphohistiocytosis

- sis associated with human herpesvirus 8 in a renal transplant recipient. *Korean J Intern Med.* 2017;32(4):750–752. DOI:10.3904/kjim.2015.124
31. Allen C.E., Yu X., Kozinetz C.A., et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(6):1227–1235. DOI:10.1002/pbc.21423
32. Henter J.I., Arico M., Egeler R.M., et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28(5):342–347. PMID:9121398
33. Henter J.I., Horne A., Arico M., et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124–131. DOI:10.1002/pbc.21039
34. Polizzotto M.N., Uldrick T.S., Wyvill K.M., et al. Clinical Features and Outcomes of Patients With Symptomatic Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated Inflammation: Prospective Characterization of KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS). *Clin Infect Dis.* 2016;62(6):730–738. DOI:10.1093/cid/civ996
35. Mularoni A., Gallo A., Riva G., et al. Successful Treatment of Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus Inflammatory Cytokine Syndrome After Kidney-Liver Transplant: Correlations With the Human Herpesvirus 8 miRNome and Specific T Cell Response. *Am J Transplant.* 2017;17(11):2963–2969. DOI:10.1111/ajt.14346
36. Kleynberg R.L., Schiller G.J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: an update on diagnosis and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(11):726–732. PMID:23271259
37. Imashuku S., Kuriyama K., Sakai R., et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: a report from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(2):103–109. DOI:10.1002/mpo.10314
38. Chellapandian D., Das R., Zelay K., et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol.* 2013;162(3):376–382. DOI:10.1111/bjh.12386
39. Marsh R.A., Allen C.E., McClain K.L., et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(1):101–109. DOI:10.1002/pbc.24188
40. Stallone G., Schena A., Infante B., et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1317–1323. DOI:10.1056/NEJMoa042831
41. Thaunat O., Mamzer-Bruneel M.F., Agbalika F., et al. Severe human herpesvirus-8 primary infection in a renal transplant patient successfully treated with anti-CD20 monoclonal antibody. *Blood.* 2006;107(7):3009–3010. DOI:10.1182/blood-2005-08-3213