

Кожная форма реакции «трансплантат против хозяина» у пациентки через 1 год после ортотопической трансплантации печени: описание случая и обзор литературы

Ю.В. Скворцова^{2,3}, О.Д. Олисов¹, В.Е. Сюткин¹, Д.М. Коновалов^{2,4}, А.В. Чжао¹

¹Отделение трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского;

²ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии;

³отделение трансплантации костного мозга ФГУ Российская детская клиническая больница;

⁴ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Контакты: Алексей Владимирович Чжао zhao@rambler.ru

Изложен краткий обзор литературы с обсуждением основных принципов диагностики и лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Частота данного осложнения после ортотопической трансплантации печени составляет 1–3%, смертность достигает 75%. В статье приведено клиническое наблюдение РТПХ после трансплантации печени, в клинике которой преобладали кожные проявления. Своевременная диагностика этого редкого осложнения позволила эффективно провести лечение пациентки.

Ключевые слова: цирроз печени, ортотопическая трансплантация печени, реакция «трансплантат против хозяина»

Cutaneous graft-versus-host reaction in a female patient a year after orthotopic liver transplantation: a case report and a review of literature

Yu. V. Skvortsova^{2,3}, O. D. Olisov¹, V. E. Syutkin¹, D. M. Konovalov^{2,4}, A. V. Chzhao¹

¹Department of Renal Transplantation, N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care;

²Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology;

³Bone Marrow Transplantation Unit, Russian Pediatric Clinical Hospital;

⁴Russian State Medical University, Moscow

The paper provides a brief overview of the data available in the literature with the discussion of the basic principles of the diagnosis and treatment of a graft-versus-host reaction (GVHR). After orthotopic liver transplantation, the incidence of this complication is 1–3%, mortality is as high as 75%. The paper describes a case of GVHR after liver transplantation, the clinical picture of which shows a preponderance of skin manifestations. Timely diagnosis of this rare complication has allowed the patient to be effectively treated.

Key words: hepatic cirrhosis, orthotopic liver transplantation, graft-versus-host reaction

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из главных осложнений, вызванных проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Механизм РТПХ сложен и представляет большой интерес для биологов и иммунологов. Контроль над РТПХ — непростая задача для врачей-клиницистов, так как рефрактерная РТПХ является наиболее распространенной причиной трансплантат-ассоциированной смертности. Развитие РТПХ описано и при пересадке солидных органов, в частности после выполнения ортотопической трансплантации печени (ОТП). РТПХ возникает в случае, когда иммунокомпетентные лимфоциты, происходящие из донорской печени, претерпевают активацию и клональную экспансию с оказанием дальнейшего разрушительного воздействия на ткани реципиента (клеточный механизм РТПХ) [1]. Гумо-

ральный механизм аллоиммунного поражения наиболее часто возникает при АВО-несовместимости донора и реципиента и приводит только к развитию клинически незначимой гемолитической анемии. Впервые РТПХ после ОТП была описана в 1988 г. [2]. В настоящее время имеются сообщения о более чем 78 подобных случаях [3]. Частота возникновения РТПХ после ОТП варьирует в пределах 1–2%, однако сложность распознавания РТПХ позволяет предполагать более высокую реальную ее встречаемость [4]. Для подобной РТПХ характерно раннее возникновение после трансплантации — между 1-й и 8-й неделями после операции, нередко после выписки из стационара. У 15% пациентов РТПХ проявляется изолированной кожной сыпью, в остальных случаях происходит быстрая прогрессия с вовлечением не только кожи, но и кишечника, и кроветворной ткани. Сыпь возника-

ет на ладонях и подошвах с дальнейшим распространением, носит макуло-папулезный характер и может прогрессировать в буллезное поражение. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выражено профузной диареей. В отличие от РТПХ, наблюдаемой после осуществления ТГСК, после выполнения ОТП желчный эпителий не поражается, поскольку печень донора не является мишенью для иммунной агрессии. Выраженные нейтропения и тромбоцитопения возникают спустя несколько дней с момента появления первых симптомов РТПХ и могут сопровождаться развитием инфекционных и геморрагических осложнений. Смертность при острой РТПХ достигает 85%, в большинстве случаев причиной смерти является сепсис [2, 5]. Существует предположение, что описанная ранее высокая частота возникновения смертельных исходов могла быть связана с развитием фульминантной трансфузионно-ассоциированной РТПХ, так как продукты крови, переливаемые пациентам после ОТП, не всегда облучали. Частота встречаемости летальных исходов при острой РТПХ после ОТП у взрослых составляет 75% в отличие от 36% у детей в возрасте до 18 лет [3]. РТПХ после ОТП может приобретать волнообразный характер и эволюционировать в хроническую форму [6]. Поздняя манифестация РТПХ обычно не напоминает хроническую, поэтому правильнее называть ее «протяженной или возобновляющейся острой РТПХ». Классическая хроническая РТПХ с развитием склеродермии, алопеции и синдрома сухости после ОТП встречается крайне редко, в литературе описан случай ее возникновения после осуществления трансплантации печени от живого родственного донора [7, 8].

Мы наблюдали случай развития поздней РТПХ с поражением кожи III степени, клинически подобным острому процессу, с волнообразным течением, у больной после выполнения ей ОТП. Благоприятный исход осложнения может быть объяснен поздней клинической манифестацией, изолированной формой без висцеральных поражений и молодым возрастом пациентки.

Пациентка 18 лет поступила в Центр трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с жалобами на зудящие высыпания на коже туловища, конечностей.

За 15 мес до этого ей была выполнена ОТП по поводу криптогенного цирроза печени. Пациентка страдала хроническим заболеванием печени неуточненной этиологии с 13 лет. Это ребенок от поздней 1-й беременности с перинатальной энцефалопатией, вальгусной деформацией голеней, тяжелым гастроэнтеритом, развившимся в возрасте 3 лет и 8 мес, диагностированным в 6 лет открытым овальным окном, выявленной в 9 лет дисплазией тазобедренных суставов. В возрасте 13 лет девочка перенесла острый гастроэнтерит, в инфекционной больнице по месту жительства впервые выявлен и подтвержден цирроз пе-

чени. После неоднократного тщательного обследования (включавшего генетический анализ) были исключены вирусные гепатиты, порфирии, болезнь Вильсона, недостаточность α_1 -антитрипсина. У пациентки отмечалось умеренное (до трехкратного) повышение активности аминотрансфераз сыворотки крови, гипергаммаглобулинемия. Содержание иммуноглобулинов G, A, M в крови не превышало верхней границы нормы, аутоантитела в печеночной панели не выявлены. Несмотря на изложенное, «рабочим» диагнозом являлся аутоиммунный гепатит, и пациентка с 15-летнего возраста получала преднизолон (30 мг/сут с постепенным снижением дозы) в сочетании с азатиоприном (50 мг/сут). В дальнейшем азатиоприн был заменен на циклоспорин в дозе 1 мг/кг/сут. В возрасте 16 лет, при обследовании перед ОТП, у девушки выявлены анемия (64–78 г/л) и умеренно выраженная тромбоцитопения (104–133 тыс./мкл), генез которых был не ясен. Больная внесена в «лист ожидания» ОТП. Проводилось лигирование варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка.

В анамнезе у пациентки — аллергия на апельсиновый сок. Однако на прием других лекарственных средств, в том числе антибактериальных, препаратов железа, кожной реакции никогда не отмечалось.

В мае 2008 г., в возрасте 17 лет, больной выполнена ОТП — гепатэктомия с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой вены (НПВ) без байпасса. Использована донорская трупная печень от мужчины с той же группой крови. В качестве иммуносупрессии пациентка получала: 1) метилпреднизолон интраоперационно 500 мг с последующим переходом на преднизолон внутрь с постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены препарата через 3 мес после операции; 2) даклизумаб интраоперационно и на 14-е сутки после осуществления ОТП в разовой дозе 75 мг; 3) микофенолата мофетил с 3-х суток в дозе 30 мг/кг ежедневно, 4) циклоспорин (Сандимун Неорал) в дозе 5 мг/кг/сут.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана на 18-е сутки после операции. Через 4 мес после выполнения трансплантации была переведена на монокомпонентную иммуносупрессивную терапию циклоспорином в дозе, варьиравшей от 3 до 4 мг/кг/сут под контролем концентрации препарата в крови и функции почек.

До настоящего времени пациентка получала циклоспорин, препараты железа и бисептол. Высыпания и кожный зуд появились за 2 мес до госпитализации. Пациентка не связывала их с экзогенными индуцирующими факторами, поскольку не принимала новых препаратов, не вводила в рацион питания аллергенных продуктов и не меняла образ жизни. Появление похожих диффузных аллергических высыпаний отмечала в детстве на цитрусовые и в возрасте 15 лет (причина неизвестна). Консультирована дерматологом по месту жительства, применяла местно мазь



Рис. 1. Состояние кожи до начала специфической терапии



Рис. 2. Элементы сыпи розового цвета, со склонностью к периферическому росту и разрешением в виде гиперпигментированных пятен в центре, по периферии бляшек имеется кольцо

«Тридерм» с положительным эффектом: зуд уменьшился, высыпания разрешились в центре, свежие элементы единичные. На фоне приема антигистаминных препаратов существенного положительного эффекта не достигнуто. За последние дни до госпитализации число высыпаний увеличилось, они приобрели яркий инфильтративный характер, зуд стал мучительным, существенно снизилось качество жизни.

При осмотре на коже туловища (спина, грудная клетка, область ягодиц, паха), лица, конечностей (плечи, бедра) отмечены множественные инфильтративные элементы ≤ 5 см в диаметре, некоторые сливные, на разных фазах развития — «свежие» с экссудативным компонентом, в том числе уртикарного характера, с эскориациями, элементы в фазе регресса имеют просветления в центре, на периферии — пигментация. Активация сыпи сопровождается повышением температуры. Кожный процесс распространенный, симметричный, при активации представлен кольцевидными и полукольцевидными бляшками (рис. 1). Элементы сыпи розового цвета, от 2 до 10 см в диаметре, со склонностью к периферическому росту и разрешением в виде гиперпигментированных пятен в центре. Кольцо по периферии бляшек представлено волдырями (рис. 2). При поскабливании элементов волдырная реакция не воспроизводится. Дермографизм красный, стойкий, не возвышающийся. Видимые слизистые, волосы, ногти интактны. Поднижнечелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы не увеличены, эластичны, безболезненны. Других отклонений при физических методах обследования не обнаружено. Менструации регулярные, обильные. Гормональных препаратов пациентка не принимала.

При инструментальном и лабораторном обследо-

вании выявлены: анемия III степени (снижение уровня гемоглобина до 70 г/л), микроцитарная, железodefицитная; тромбоцитопения (до 144×10^9 /л); умеренное повышение мочевины (до 14 ммоль/л), панкреатической амилазы (101 ЕД/л); концентрация циклоспорина 150–200 нг/мл (базовая), 520–940 нг/мл (через 2 ч после приема препарата), иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови — соответственно иммуносупрессивной терапии, без признаков активации лимфоцитов; ультразвуковые (УЗ) признаки диффузных изменений печеночного трансплантата — без существенной динамики по сравнению с предыдущим исследованием; эрозивного поражения ЖКТ, гормональных нарушений не зарегистрировано.

Больная проконсультирована дерматологами по поводу кожных проявлений: кольцевидная centroбежная эритема, красный плоский лишай.

Лечение антигистаминными препаратами, топическими стероидами не оказало значительного действия. Наблюдалось появление свежих высыпаний, болезненных, инфильтрированных.

В диагностическом плане обсуждался иммунный генез высыпаний в качестве возможного последствия проведения иммуносупрессивной терапии или хронической РТПХ. Нельзя было также исключить развитие токсико-аллергической реакции на препараты железа в сиропе или новую фармацевтическую форму бисептола, в связи с чем препараты были временно отменены.

С целью проведения дифференциальной диагностики пациентке выполнена биопсия измененного участка кожи (биоптат исследован гистологически), а также методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили диагностику на наличие вирусных патогенов (HSV 1+2, HZV, HHV6, HHV8, CMV, EBV, ADV), микробиологическое исследование (микроскопия, посев). Серологические признаки хламидий, микоплазм не обнаружены. Вирусных, бактериальных и грибковых патогенов в биоптате не выявлено. Результаты гистологического исследования (Д.М. Коновалов, А.Г. Талалаев): фрагмент кожи, эпидермис нормального гистологического строения, встречаются единичные внутриэпителиальные лимфоциты и апоптотически измененные кератиноциты, в препарате видны несколько клеток с признаками эозинофильного некроза. Субэпителиально лежит негустой лимфо-гистиоцитарный инфильтрат. Из придатков определяются только протоки потовых желез, среди эпителиальных клеток встречаются единичные апоптотические тельца. Дерма склерозирована, содержит незначительные лимфоцитарные инфильтраты вокруг мелких кровеносных сосудов. В пределах просмотренного материала данных, подтверждающих наличие вирусного, грибкового и бактериального поражения, нет. Заключение: хроническая РТПХ I степени (рис. 3).

В связи с различиями по полу, имеющимися меж-

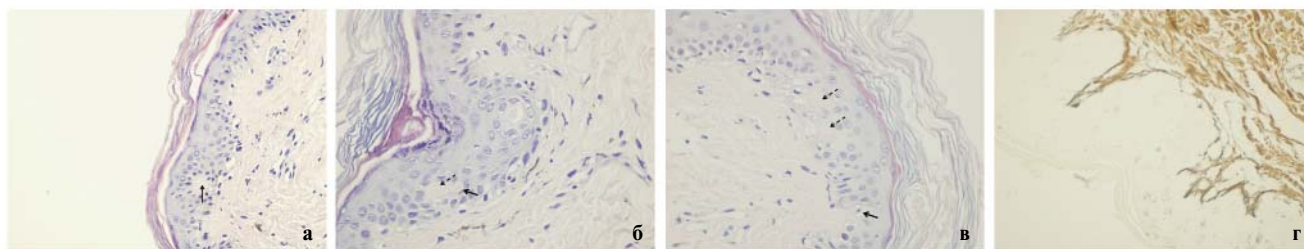


Рис. 3. Базальный слой эпидермиса: а — множественная вакуолизация клеток, фокальный эозинофильный некроз (стрелка), $\times 400$, окраска гематоксилин-эозином; б — вакуолизация клеток, интраэпителиальная инвазия солитарных лимфоцитов. Фокальный эозинофильный некроз (пунктирная стрелка) и эозинофильный некроз отдельной клетки (стрелка), $\times 600$, окраска гематоксилин-эозином; в — вакуолизация клеток, фокальные эозинофильные некрозы (пунктирные стрелки) и эозинофильный некроз отдельной клетки (стрелка), $\times 600$, окраска гематоксилин-эозином; г — фрагментация и утрата ретикулинового каркаса базального слоя эпидермиса. Импрегнация солями серебра, $\times 600$

ду донором печени и реципиентом, выполнен анализ костного мозга на химеризм методом FISH—XY (FISH — флуоресцентная *in situ* гибридизация), благодаря которому установлено, что гемопоэтические клетки принадлежат реципиенту. В миелограмме выявлены признаки раздражения эритроидного ростка.

Таким образом, наиболее вероятным нам представляется диагноз кожной хронической РТПХ, возникшей на поздних сроках после осуществления ОТП. С учетом активной экссудативной формы проявления процесса (подобной поражению кожи при острой РТПХ) подходы к терапии были аналогичными лечению острой кожной РТПХ. Проведена терапия метилпреднизолоном в дозе 5 мг/кг/сут в течение 5 дней с последующим снижением ее на 50%, прием метилпреднизолона продолжен в дозе 2 мг/кг/сут на протяжении 14 дней. Возобновлен прием микофенолата мофетила в дозе 30 мг/кг/сут. Через 7 дней от начала лечения наблюдали уменьшение старых высыпаний, отсутствие новых и исчезновение кожного зуда (рис. 4). Следует отметить быструю нормализацию числа тромбоцитов, что может свидетельствовать о наличии иммунного механизма патологического процесса. В настоящее время пациентка получает 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую циклоспорин, мофетила микофенолат и преднизолон (5 мг/сут), кожных проявлений нет, самочувствие хорошее.

Обсуждение



Рис. 4. 7-е сутки с момента начала пульс-терапии: отчетливая положительная динамика

Впервые РТПХ была описана учеными Barnes и Loutit в 1955 г. у облученных мышей, которым пересаживали аллогенные клетки селезенки. В конце 50-х годов стало очевидно, что клинические проявления данного состояния являются результатом взаимодействия иммунологически компетентных клеток с иммунокомпromетированным хозяином. Термин РТПХ был введен с целью описания направленности иммунологического воздействия.

В настоящее время под РТПХ понимают иммунопатофизиологический процесс, состоящий из двух последовательных фаз. В первую очередь ткани реципиента с помощью своих антиген-презентирующих клеток активируют Т-лимфоциты донора (афферентная фаза); далее активированные Т-клетки секретируют цитокины, вызывая экспрессию гистосовместимых антигенов и направляя атаку эффекторных клеток донора на мишени реципиента (эфферентная фаза).

Термин «острая РТПХ» используется для описания синдромов дерматита, гепатита и энтерита, развивающихся на протяжении 100 дней после выполнения аллогенной ТГСК. Хроническая РТПХ — более полиморфный синдром, возникновение которого характерно после 100-го дня.

Различают 3 главных органа-мишени при острой РТПХ: кожа, кишечник и печень. Другие органы, такие как сердце, мышечная ткань и центральная нервная система, обычно не поражаются. Механизм вовлечения в процесс конкретных органов не вполне ясен. Вероятно, это обусловлено избирательной миграцией активированных аллореактивных Т-клеток.

На клеточном уровне мишенями являются эндотелиальные клетки: базальные и супрабазальные клетки эпидермиса, эпителий кишечника, желчных протоков, — активно участвующие в процессах пролиферации и дифференцировки. Во всех органах-мишенях характеристика повреждения имеет одинаковый характер, носящий название «некроз сателлитных клеток» [9].

Ставшие классическими критерии развития РТПХ были сформулированы в 1966 г. Billingham:

- 1) трансплантат должен содержать иммунокомпетентные клетки;
- 2) хозяин должен обладать важными трансплантаци-

онными аллоантигенами, отсутствующими в донорском трансплантате. Таким образом, хозяин выступает в качестве чужеродного материала для трансплантата и способен стимулировать экспрессию его антигенов;

3) хозяин не способен к формированию эффективной иммунологической реакции против трансплантата (отторжение), по крайней мере, на протяжении времени, достаточного для проявления иммунологической активности трансплантата.

Фенотип Т-лимфоцитов печени существенно отличается от периферических Т-лимфоцитов: соотношение $CD4/CD8=1:3,5$ (в отличие от 2:1 в периферической крови), очень высок процент содержания CD3-лимфоцитов, экспрессирующих γ , δ -рецепторы и NK-клеточные маркеры (до 54% в отличие от 6% в периферической крови). В дополнение к зрелым Т-лимфоцитам донорская печень может содержать стволовые клетки и обладать потенциалом гематопоеза. Донорский гематопоз после ОТП описан в литературе [10]. В большинстве случаев донорские Т-лимфоциты уничтожаются тимусом реципиента. Низкая частота РТПХ после ОТП может быть объяснена тем, что γ , δ -лимфоциты продуцируют в основном Th2-цитокины, которые подавляют Th1-ответ (основной при развитии острой РТПХ) и тем самым ингибируют развитие РТПХ.

Наиболее значимыми факторами риска развития РТПХ при ОТП считаются HLA-совместимость и возраст реципиента. При высокой совместимости донора и реципиента по системе HLA риск возникновения РТПХ высокий, вероятно, вследствие того, что донорские лимфоциты печени не разрушаются в организме реципиента, не подвергаются NK-опосредованному лизису, размножаются и индуцируют РТПХ. Особенно высок риск развития РТПХ при осуществлении трансплантации печени от родителей — родительские клетки активируются аллоантигенами реципиента и вызывают аллоиммунный ответ. Чем старше возраст реципиента, тем выше риск возникновения РТПХ. Иммунная система с возрастом ослабевает, это нарушает способность реципиента контролировать экспансию аллореактивных Т-лимфоцитов донора. Также повышается колонизация ЖКТ бактериями и вирусами, что приводит к появлению перекрестных реакций с тканями реципиента, активации лимфоцитов донора и большему повреждению тканей.

Иммунокомпрометированное состояние реципиента также является высоким фактором риска развития РТПХ. Интересно, что у пациентов с криптогенным циррозом печени частота развития РТПХ значительно выше, чем у больных, которым печень пересажена в связи с известными причинами [5].

В представленном нами случае иммунная защита реципиента была значительно ослаблена проведением длительных курсов иммуносупрессивной терапии «аутоиммунного гепатита». Наличие множественной сочетанной патологии позволяет предположить комплексный характер нарушений в организме пациентки, в том

числе и патологию иммунной системы.

Первоначальным проявлением острой РТПХ часто является крупно-папулезная экзантема. Высыпания могут быть зудящими или болезненными, от красного до синюшного оттенков, с первоначальным поражением ладоней и подошв. По мере усиления сыпи отмечается последовательное вовлечение в процесс кожи щек, ушей, шеи и туловища, обычно сопровождающееся образованием папул. Посттрансплантационную кожную сыпь необходимо дифференцировать от токсидермии, лекарственной аллергии, вирусной экзантемы.

Печень не является мишенью острой РТПХ после ОТП, так как сама представляет собой источник донорских клеток.

Симптомы острой РТПХ с поражением дистального отдела тонкого кишечника и толстой кишки включают профузную диарею, кишечное кровотечение, спастические абдоминальные боли и илеус. Кишечные массы обычно зеленого цвета, слизисто-водянистые, с примесью десквамированных клеток эпителия, которые могут формировать фекальные слепки. Даже после прекращения приема препаратов внутрь сохраняется обильная секреторная диарея. У 13% пациентов после HLA-идентичной трансплантации описан вариант кишечной РТПХ, первоначальными симптомами которой являются анорексия и диспепсия. У пациентов с верхнекишечной формой РТПХ может не произойти вовлечения нижних отделов кишечника. У больных старшего возраста с верхнекишечной РТПХ эффективным является применение иммуносупрессивной терапии, хотя у большинства пациентов (74%) она прогрессирует в хроническую РТПХ.

Тромбоцитопения и анемия описаны как проявления РТПХ. Синдром повышенной капиллярной проницаемости, представленный микроангиопатией, гемолизом и тромбоцитопенией, взаимосвязан с выраженностью острой РТПХ у пациентов, получающих циклоспорин.

Диагностика РТПХ после ОТП включает в себя гистологическое исследование пораженных тканей и определение макрохимеризма. Последний метод значим при раннем развитии РТПХ и заключается в обнаружении $> 1\%$ донорских клеток в периферической крови. При использовании низкочувствительного метода ПЦР-ССП (ССП — сиквенспецифические праймеры) число донорских клеток в периферической крови варьирует от 4 до 50%. Отрицательный результат определения макрохимеризма (как в нашей ситуации) не исключает наличие данного диагноза, так как в большинстве случаев макрохимеризм носит транзитный характер. В описанном случае для диагностики макрохимеризма был применен метод FISH—XY, так как ДНК-фенотип реципиента и донора не был доступен, но существовало различие по полу.

В качестве терапии 1-й линии для лечения острой РТПХ используют препараты глюкокортикостероидов в дозах 1–2 мг/кг/сут. В случае если на протяжении 3–5

дней улучшения не наблюдается, доза преднизолона увеличивается до 5 мг/кг/сут. Существует мнение, что для благоприятного исхода РТПХ после ОТП целесообразно раннее назначение высоких доз кортикостероидов [4, 5]. В качестве 2-й линии терапии используют препараты флюдарабина, моноклональные антитела (к рецептору интерлейкина-2 — даклизумаб, базиликсимаб, фактору некроза опухоли- α — этанерцепт, инфликсимаб, ОКТ-3, LFA-1mAB), микофенолата мофетил, сиролимус, экстракорпоральный фотоферез, мезенхимальные стволовые клетки [11, 12].

Развитие хронической РТПХ также является одним из главных осложнений ТГСК и поражает от 25 до 50% выживших пациентов, смертность при этом осложнении составляет от 20 до 40%, при трансплантации солидного органа данное осложнение носит казуистический характер. Под хронической РТПХ понимается любое проявление РТПХ, возникающее после 100-го (по другим данным — после 60-го) дня после осуществления ТГСК и требующее проведения системной иммуносупрессии.

Некоторые исследователи расценивают хроническую РТПХ как позднюю фазу острой, возникшую в результате распознавания минорных антигенов, другие считают ее преимущественно аутоиммунным процессом. Имеются сообщения о развитии атрофии тимуса, утраты эпителием тимуса секреторной функции при хронической РТПХ. Снижение функции тимуса с возрастом или его повреждение могут способствовать возникновению аутореактивности. Риск развития хронической РТПХ увеличивается с возрастом пациента и после перенесенной острой РТПХ.

Очевидна схожесть клинических проявлений хронической РТПХ и аутоиммунных заболеваний. Проявления хронической РТПХ могут имитировать прогрессирующий системный склероз, системную красную волчанку, плоский лишай, синдром Шегрена, эозинофильный фасциит, ревматоидный артрит и первичный билиарный цирроз. Отличительным признаком является редкое вовлечение в процесс пищевода и почек, столь характерное для множества аутоиммунных заболеваний.

При хронической РТПХ описаны 2 варианта поражения кожи: поражение, напоминающее красный плоский лишай, и склеродермия. В первом случае повреждения могут быть плоскими или выступающими, варьируют от полигональных папул до более типичных высыпаний. В последующем наблюдается развитие пойкилодермы. Генерализованная склеродерма может привести к формированию контрактур суставов и ограничению движений.

Скорость развития поражений кожи различна. У одних пациентов достаточно быстро, возможно, после инсоляции, развиваются эритема, гиперкератоз и десквамация. Эритема может возникнуть на щеках и напоминать красную волчанку, но вскоре распространяется на открытые участки тела. У других больных начало носит постепенный характер — с участками гиперпигментации, сетевидным рисунком, перифолликулярными папулами

и чешуйчатыми бляшками. Нередко развивается алопеция и происходит потеря ногтевых пластинок. В установлении диагноза важную роль играет выполнение биопсии кожи. Требуется проведение дифференциального диагноза с врожденным дискератозом, особенно у пациентов с апластической анемией.

При хронической РТПХ могут наблюдаться признаки «сухого» синдрома: фотофобия, жжение, ощущение раздражения и боли в глазах. Функция слезных желез оценивается с помощью теста Ширмера или флюоресцентной биомикроскопии роговицы. Кератопатия может варьировать от минимальных изменений до массивных эрозий. Состояние конъюнктивы необходимо проверять даже в отсутствие клинических симптомов и своевременно начинать заместительную терапию искусственной слезой. Сухость в полости рта, чувствительность к приему кислой или острой пищи, нарастающие болевые ощущения, возникающие спустя 100 дней после осуществления трансплантации, могут свидетельствовать о развитии хронической РТПХ.

Клиническим проявлением хронической РТПХ является также обструктивное поражение легких, резистентное к терапии бронходилататорами. Гистологически выявляются характерные изменения в виде облитерирующего бронхиолита.

Вовлечение кишечника нехарактерно для хронической РТПХ. Дисфагия, боль, постепенная потеря веса — симптомы хронической РТПХ с поражением пищевода. С помощью манометрических исследований устанавливают наличие сниженного кислотного клиренса, аномалий моторики — от отсутствия перистальтики до высокоамплитудных сокращений. Радиологические данные включают образование дополнительной ткани, наличие кольцевидных сужений и перекрывающих стриктур в среднем и верхнем отделах пищевода.

Распространенными причинами возникновения неврологических нарушений при хронической РТПХ чаще являются метаболические и инфекционные факторы, хотя встречаются и описания церебрального поражения.

Клинико-патологическая классификация хронической РТПХ

Хроническая РТПХ	Характеристика
Ограниченная	Ограниченное поражение кожи и/или дисфункция печени вследствие развития хронической РТПХ
Экстенсивная	Генерализованное или ограниченное поражение кожи и/или дисфункция печени вследствие развития хронической РТПХ в сочетании: с хроническим агрессивным гепатитом, мостовидными некрозами или циррозом, выявленными при гистологическом исследовании печени; вовлечением глаз (по тесту Ширмера <5 мм влаги); поражением мелких слюнных желез или слизистой полости рта, подтвержденными данными лабиальной биопсии; поражением любого другого органа-мишени

Данные биопсии нервных волокон и ответ на иммуносупрессивную терапию позволяют предположить, что мишенью при хронической РТПХ служит периферическая нервная система. Среди пациентов с хронической РТПХ описано развитие миастении gravis и полимиозита.

В таблице представлена клинико-патологическая классификация хронической РТПХ.

У пациентов с ограниченной формой заболевания, включающей поражение кожи или печени, прогноз течения РТПХ более благоприятный, чем у больных с экстенсивной формой и мультиорганным поражением.

Для лечения ограниченной формы РТПХ в большинстве центров применяют циклоспорин или преднизолон. В случае развития экстенсивной РТПХ используют оба препарата [13]. Положительный эффект полу-

чен от применения микофенолата мофетила в сочетании с циклоспорином и/или стероидами [14]. При неэффективности такого лечения применяют терапию ПУВА (на кожу) — псорален и ультрафиолетовое облучение, экстракорпоральную иммунофототерапию. Важным аспектом лечения пациентов с хронической РТПХ является адекватное проведение антибактериальной профилактики и сопроводительной терапии.

Заключение

Описанный случай раскрывает одну из интереснейших проблем развития иммунных осложнений после ОТП, подчеркивает возможность возникновения атипичных и поздних проявлений РТПХ, а также представляет модель эффективного лечения данного осложнения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Taylor A.T., Gibbs P., Bradley J.A. Acute graft versus host disease following liver transplantation: the enemy within. *Am J Transpl* 2004;4:466–74.
2. Burdick J.F., Vogelsang G.B., Smith W.J. et al. Severe graft-versus-host disease in liver-transplant recipient. *N Engl J Med* 1988;318:689–91.
3. Perri R., Assi M., Talwalkar J. et al. Graft versus host disease after liver transplantation: a new approach is needed. *Liver Transpl* 2007;13:1092–9.
4. Taylor A.L., Gibbs P., Key T. et al. Monitoring systemic donor lymphocyte macrochimerism to aid the differential diagnosis of Graft versus host disease following liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:441–6.
5. Smith D.M., Agura E., Netto G. et al. Liver transplant-associated graft-versus-host disease. *Transplantation* 2003;75:118–26.
6. Au W.Y., Lo C.M., Hawkins B.R. et al. Evan's syndrome complicating chronic graft versus host disease after cadaveric liver transplantation. *Transplantation* 2001;72:527–8.
7. Nemoto T., Kubota K., Kita J. et al. Unusual onset of chronic graft-versus-host disease after adult living-related liver transplantation from a homozygous donor. *Transplantation* 2003;75:733–6.
8. Whittington P.F., Alonso E.M., Piper J.B. et al. Complete lymphoid chimerism and chronic graft-versus-host disease in an infant recipient of a hepatic allograft from a HLA-homozygous parental living donor. *Transplantation* 1996;62:1516–9.
9. Apperley J., Gluckman E., Grawohl A. Blood and Marrow Transplantation, European School of Haematology, EBMT, 1998.
10. Collins R.H., Anastasi J., Tertappen L.W. et al. Brief-report: donor-derived long-term multilineage hematopoiesis in a liver transplant recipient. *N Engl J Med* 1993;328:762–5.
11. Peters C., Minkov M., Gadner H. et al. Statement of current majority practices in graft-versus-host disease prophylaxis and treatment in children. *Bone marrow transplant* 2000;26:405–11.
12. Massenkil G., Rackwitz S., Genvresse I. et al. Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplant* 2002;30:899–903.
13. Lee S.J., Vogelsang G., Gilman A. et al. A survey of diagnosis, management, and grading of chronic GVHD. *Biol Blood and Marrow Transplant* 2002;8:32–9.
14. Saroglia E.M., Lanino E., Manfredini L. et al. Mycophenolate mofetil (MMF) as therapy for refractory chronic GVHD (cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation. *Bone marrow transplant* 2000;25:1067–71.