

## Родственная трансплантация левой доли печени при хронической реакции «трансплантат против хозяина»: первый клинический опыт

А.Е. Кузнецова<sup>1</sup>, А.В. Метелин<sup>1</sup>, А.В. Филин<sup>1</sup>, А.В. Семенов<sup>1</sup>, Д.С. Бурмистров<sup>1</sup>, О.В. Казакова<sup>1</sup>,  
Н.А. Коротева<sup>1</sup>, Э.Ф. Ким<sup>2</sup>, И.А. Ушакова<sup>1</sup>, Ю.Р. Камалов<sup>1</sup>, Е.Ю. Крыжановская<sup>1</sup>, Т.Н. Галян<sup>1</sup>,  
М.М. Морозова<sup>1</sup>, В.А. Васильева<sup>3</sup>, Л.А. Кузьмина<sup>3</sup>, Е.Н. Паровичникова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., 2; <sup>2</sup>Клиника ЕМС; Россия, 129090, Москва, ул. Щепкина, 35;

<sup>3</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контактные данные: Алексей Владимирович Метелин Alex2799757@gmail.com

*В мире накоплен скромный опыт случаев трансплантации солидных органов после трансплантации костного мозга вследствие развития реакции «трансплантат против хозяина». В статье представлен первый российский клинический опыт лечения пациентки, страдающей данной патологией. Отдаленные результаты, отраженные в клиническом наблюдении, демонстрируют хорошие возможности трансплантации печени при лечении тяжелых необратимых поражений печени после трансплантации костного мозга.*

**Ключевые слова:** родственная трансплантация фрагмента печени, трансплантация печени, реакция «трансплантат против хозяина», синдром малого трансплантата, регенераторная гипертрофия трансплантата, трансплантация костного мозга

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-58-60

### Related transplant of left lobe of liver in the case of chronic graft-versus-host disease

A. Ye. Kuznetsova<sup>1</sup>, A. V. Metelin<sup>1</sup>, A. V. Philin<sup>1</sup>, A. V. Semenov<sup>1</sup>, D. S. Burmistrov<sup>1</sup>, O. V. Kazakova<sup>1</sup>,  
N. A. Koroteeva<sup>1</sup>, E. Ph. Kim<sup>2</sup>, I. A. Ushakova<sup>1</sup>, Yu. R. Kamalov<sup>1</sup>, Ye. Yu. Kryzhanovskaya<sup>1</sup>, T. N. Galyan<sup>1</sup>,  
M. M. Morozova<sup>1</sup>, V. A. Vasilieva<sup>3</sup>, L. A. Kuzmina<sup>3</sup>, E. N. Parovichnikova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B. V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia; 2 Abrikosovskiy Per., GSP-1, Moscow, 119991, Russia; <sup>2</sup>Group of Companies European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow, 129090, Russia;

<sup>3</sup>Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4a Novyy Zykovskiy Pr-d, Moscow, 125167, Russia

*The experience of transplant of solid organs after the hematopoietic stem cell transplantation in case of graft-versus-host disease is very moderate now. The first Russian experience of the treatment of the patient with this pathology is presented in this article. Presented follow-up results show good opportunity of liver transplant in case of treatment of severe irreversible liver defeats after hematopoietic stem cell transplantation.*

**Key words:** related liver transplantation fragment, liver transplantation, graft-versus-host disease, small-for-size syndrome, regenerative hypertrophy of the graft, bone marrow transplantation

### Введение

Случаи трансплантации солидных органов после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) вследствие развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) крайне редки в практике. В данной публикации демонстрируется положительный опыт трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора пациентке с хронической РТПХ. Алло-ТКМ может сопровождаться нарушением функции печени различного генеза. К наиболее часто встречающимся формам поражения печени относят веноокклюзионную болезнь, РТПХ, лекарственные

и вирусные гепатиты [1–4]. Развитие РТПХ обусловлено иммунологическим конфликтом между активированными Т-лимфоцитами донора и антиген-презентирующими клетками реципиента. В зависимости от сроков развития (до или после 100 суток) различают острую и хроническую формы РТПХ. Частота развития хронической РТПХ составляет 25–80 %, а летальность при экстенсивных формах заболевания достигает 80 % [5, 6]. При устойчивых к терапии хронических формах РТПХ с поражением печени возможно развитие тяжелых необратимых морфофункциональных изменений, угрожающих жизни пациента с прогнозом 5-летнего

выживания менее 10 %. В таких ситуациях все чаще рассматриваются возможности трансплантации печени с хорошими отдаленными результатами лечения [7–9].

### Характеристика клинического наблюдения

В июне 2012 г. в ФГБУ ГНЦ Минздрава России пациентке Б., 1990 г. р., была выполнена ТКМ от HLA-идентичного, анти-HVcor позитивного брата 1985 г.р. по поводу апластической анемии с наличием ПНГ-клона (ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия). Ранний посттрансплантационный период протекал без осложнений. С целью профилактики РТПХ использовались мезенхимные стромальные клетки, циклоспорин А, который в связи с нефротоксичностью был заменен на микофенолата мофетил. Через 2 мес после ТКМ у пациентки появились кожный зуд, желтуха, везикуло-папулезные сливные высыпания на щеках и шее (рис. 1).



Рис. 1. Пациентка до выполнения трансплантации печени

Лабораторная картина характеризовалась повышением уровней общего билирубина (до 567 мкмоль/л, преимущественно за счет прямой фракции), ферментов цитолиза (аспартатаминотрансфераза (АСТ) до 470 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) до 1135 Ед/л) и холестаза (гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) до 3079 Ед/л, щелочная фосфатаза до 250 Ед/л). При комплексном обследовании в ФГБУ ГНЦ Минздрава России выявлено поражение печени смешанного генеза. В качестве этиопатогенетических факторов поражения печени рассматривались:

1. РТПХ: по данным гистологического исследования биоптата печени через 2 мес после ТКМ – картина РТПХ, по данным повторных биопсий, через 4 и 10 мес после ТКМ, – картина хронической формы РТПХ (рис. 2, 3).

2. Лекарственное поражение печени, в том числе циклоспориновая гепатотоксичность.

3. Вирусное поражение: в течение 3 мес после ТКМ в сыворотке крови регистрировались маркеры вирусного гепатита В (анти-HVcore и анти-HBe) при отрицательных результатах диагностики с помощью полимеразной цепной реакции. Комплекс лечебных мероприятий, включающих терапию преднизолоном, мезенхимными мультипотентными стромальными клетками, азатиоприном,

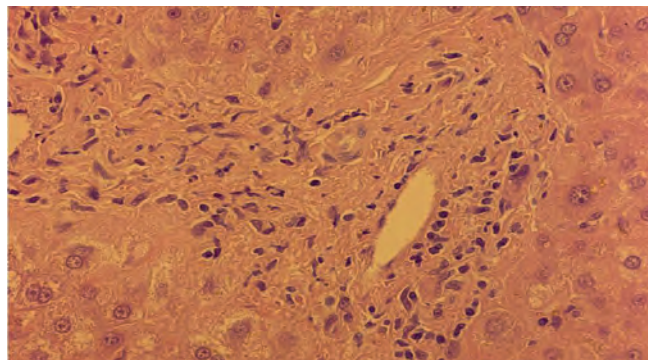


Рис. 2. Дистрофические и деструктивные изменения стенки желчного протока в портальном тракте группы лимфоцитов, проникновение отдельных из них в эпителий протока. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$

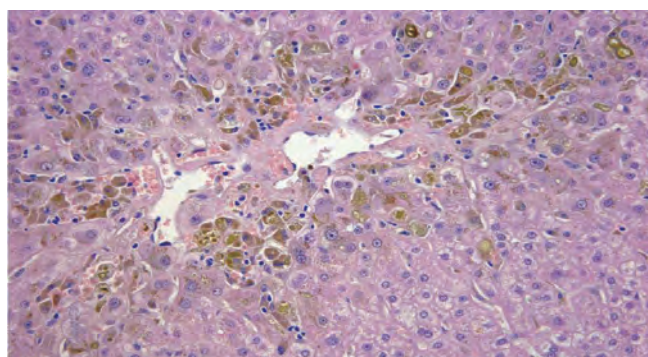


Рис. 3. Холестаз и дистрофические изменения паренхимы печени. Бурый пигмент в цитоплазме купферовских клеток. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$

энтекавиром и 11 сеансов плазмафереза, оказался неэффективным. К сохраняющимся проявлениям цитолиза и холестаза присоединились признаки печеночно-клеточной недостаточности в виде гипоальбуминемии (альбумин – 25 г/л) и гипопротромбинемии (протромбин по Квику – 60 %). В связи с прогрессирующим характером поражения печени на фоне ремиссии апластической анемии пациентка направлена в ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского для решения вопроса о трансплантации печени. С учетом тяжести поражения печени – 30 баллов по шкале MELD (Model for End-Stage Liver Disease) – определены императивные показания к трансплантации печени. В качестве родственного донора фрагмента печени обследован брат 1982 г. р., идентичный по системе АВО.

18 декабря 2013 г. в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского пациентке выполнена ортотопическая трансплантация левой доли печени (ОТП) от живого родственного донора. В качестве индукционной терапии использовали моноклональные антитела к CD25 (базиликсимаб) с введением во время операции и на 4-е послеоперационные сутки в дозе 20 мг/сут. Базовый протокол иммуносупрессии был представлен циклоспорином А в дозе 5 мг/кг, метилпреднизолоном 150 мг/м<sup>2</sup>, с последующей полной от-

меной последнего на 4-е послеоперационные сутки. В дальнейшем была произведена конвертация циклоспорина А на такролимус в дозе 0,1 мг/кг. Масса трансплантата составила 490 г, а ее отношение к массе тела реципиента GRWR (Graft-to-Recipient Weight Ratio) – 0,8. В ранние сроки посттрансплантационного периода были отмечены клинико-лабораторные проявления синдрома «малого по размеру трансплантата» в виде гипербилирубинемии (с повышением общего билирубина до 170 мкмоль/л, преимущественно за счет прямой фракции) и транзиторного асцита.

На фоне регенераторной гипертрофии трансплантата, регистрируемой при ультразвуковом исследовании, указанная симптоматика регрессировала к концу первого месяца послеоперационного периода (рис. 4). Пациентка

выписана на 41-е сутки после трансплантации в удовлетворительном состоянии при полной нормализации биохимических показателей.

#### Заключение

К моменту публикации статьи срок наблюдения после ОТП составил 1,5 года. По результатам контрольного амбулаторного обследования в ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского функция трансплантата хорошая. По данным обследования в ФГБУ ГНЦ Минздрава России сохраняется ремиссия апластической анемии, кроветворение за счет донорского. Пациентка полностью адаптирована социально и физически (рис. 5).

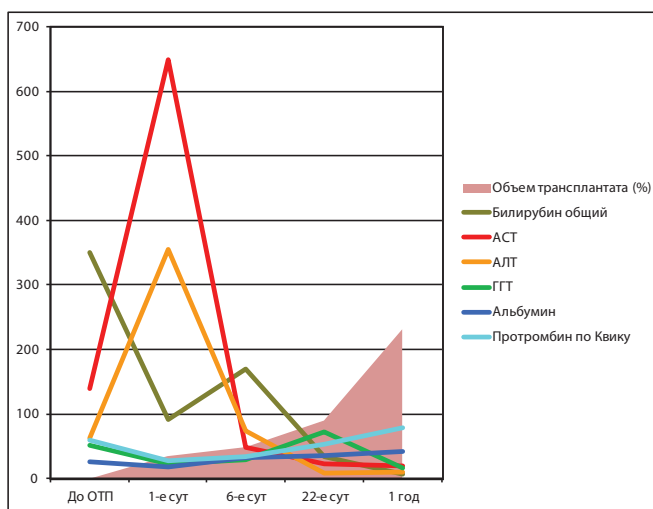


Рис. 4. Динамика лабораторных показателей на фоне увеличения объема трансплантата



Рис. 5. Пациентка через год после ОТП

## ЛИТЕРАТУРА

- McDonald G.B. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplant, 40 years on. *Hepatology* 2010;51(4):1450–60.
- Tuncer H.H., Rana N., Milani C. et al. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol* 2012;18(16):1851–60.
- Fan C.Q., Crawford J.M. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(4):332–46.
- Norvell J.P. Liver disease after hematopoietic cell transplantation in adults. *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29(1):8–15.
- Landfried K., Wolff D., Holler E. Pathophysiology and management of graft-versus-host disease in the era of reduced-intensity conditioning. *Curr Opin Oncol* 2009;21 Suppl 1:S39–41.
- Garnett C., Apperley J.F., Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol* 2013;4(6):366–78.
- Shimizu T., Kasahara M., Tanaka K. Living-donor liver transplantation for chronic hepatic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2006;354(14):1536–7.
- Barshes N.R., Myers G.D., Lee D. et al. Liver transplantation for severe hepatic graft-versus-host disease: an analysis of aggregate survival data. *Liver Transpl* 2005;11(5):525–31.
- Hashmi S., Taner T., Patnaik M. et al. Liver Transplantation for Hepatic Graft-Versus-Host-Disease: A United Network for Organ Sharing (UNOS) Database Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(2):S331.