

Лимфопролиферативное EBV-позитивное заболевание с поражением центральной нервной системы, ассоциированное с иммуносупрессией после органной трансплантации: длительная ремиссия без химиотерапевтического лечения

О.А. ГАВРИЛИНА, В.В. ТРОИЦКАЯ, Е.Е. ЗВОНКОВ, Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА, Г.М. ГАЛСТЯН, Л.С. БИРЮКОВА, И.В. НЕСТЕРЕНКО, А.М. КОВРИГИНА, А.В. БАЖЕНОВ, Л.А. ГРЕБЕНЮК, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Первичные лимфомы с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС) составляют 13—20% от посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛПЗ) и являются одними из наиболее агрессивно протекающих среди них. Редукция иммуносупрессивной терапии должна быть обязательным этапом лечения ПТЛПЗ, но редко применяется как единственный метод терапии. В схемы химиотерапевтического лечения ПТЛПЗ ЦНС включают чаще всего ритуксимаб и метотрексат в высоких дозах и/или цитарабин. Эффективность только отмены иммуносупрессивной терапии при ПТЛПЗ не превышает 5—10%, а об эффективности ее при ПТЛПЗ с вовлечением ЦНС данных в литературе нет. Представлен клинический случай достижения длительной ремиссии у больной с положительной по вирусу Эпштейна—Барр (ЭБВ+) диффузной В-крупноклеточной лимфомой с вовлечением ЦНС, ассоциированной с иммуносупрессией после трансплантации почки от родственного донора, в отсутствие химиотерапевтического воздействия в условиях отмены иммуносупрессивной терапии и трансплантатэктомии.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома с вовлечением центральной нервной системы, посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия.

EBV-positive central nervous system lymphoproliferative disease associated with immunosuppression after organ transplantation: Long-term remission without chemotherapy

O.A. GAVRILINA, V.V. TROITSKAYA, E.E. ZVONKOV, E.N. PAROVICHNIKOVA, G.M. GALSTYAN, L.S. BIRYUKOVA, I.V. NESTERENKO, A.M. KOVRIGINA, A.V. BAZHENOV, V.G. SAVCHENKO

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Primary central nervous system (CNS) lymphomas account for 13-20% of the posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) and rank among the most aggressive conditions. Reduction of immunosuppressive therapy should be mandatory to treat PTLD, but this is rarely used as the only therapy option. Chemotherapy regimens for PTLD involving the CNS most commonly include high-dose rituximab and high-dose methotrexate and/or cytarabine. The efficiency only of discontinuation of immunosuppressive therapy for PTLD does not exceed 5—10%, but there are no literature data on its efficiency for PTLD involving the CNS. The paper describes a clinical case of achieving long-term remission in a female patient with Epstein-Barr virus (EBV)-positive diffuse large B-cell lymphoma involving the central nervous system, associated with immunosuppression after kidney transplantation from a related donor, in the absence of chemotherapy during immunosuppressive therapy discontinuation and transplantectomy.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma involving the central nervous system; posttransplant lymphoproliferative diseases; kidney transplantation; immunosuppressive therapy.

ауто-ТСКК — трансплантация аутологичных стволовых клеток
БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра
ГМ — головной мозг
ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома
ИСТ — иммуносупрессивная терапия
КТ — компьютерная томография

ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание
МРТ — магнитно-резонансная томография
ПТЛПЗ — посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание
ЦНС — центральная нервная система
ЭБВ, EBV — вирус Эпштейна—Барр

В Российской Федерации в 2015 г. лист ожидания трансплантации почки включал 4167 потенциальных реципиентов, что составляет примерно 13% от 31 500 пациентов, которым проводится программное лечение гемодиализом. Уровень донорской активности в 2015 г. составил 3,0 на 1 млн населения. В 2015 г. уровень трансплантации почки составил 6,5 на 1 млн населения, транспланта-

ции печени — 2,2 на 1 млн населения, трансплантации сердца — 1,2 на 1 млн населения. В Российской Федерации продолжает увеличиваться число трансплантаций печени и сердца. Число трансплантаций почки остается примерно на одном уровне, в диапазоне 950—1050 за год [1]. Таким образом, с учетом роста трансплантационной активности в нашей стране актуальность проблемы диа-

гностики и лечения посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛПЗ) будет расти с каждым годом, так как ПТЛПЗ верифицируются через год и более после трансплантации, а чаще всего — через 5 лет иммуносупрессивной терапии (ИСТ).

ПТЛПЗ определяются как лимфоидная пролиферация или лимфома, развившаяся на фоне ИСТ, у больных после трансплантации солидных органов, аллогенного костного мозга или стволовых клеток периферической крови [2]. В зависимости от времени возникновения ПТЛПЗ классифицируют как ранние, которые развиваются в течение года, и поздние, которые диагностируются через год и более после трансплантации [2, 3]. Частота ПТЛПЗ варьирует, по данным разных авторов, от 1 до 20%, но общая частота, согласно ВОЗ классификации [2], составляет менее 2% после трансплантации [2–4]. Большой разброс частоты возникновения обусловлен тем, что ПТЛПЗ развиваются с различной частотой в зависимости от таких факторов, как возраст пациента, тип и режим дозирования ИСТ, трансплантируемый орган и статус инфицированности вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ) перед трансплантацией [2–4]. Например, дети более склонны к развитию ПТЛПЗ, что связывают с наивным по ЭБВ статусом большого числа трансплантированных [4]. Частота ПТЛПЗ значительно различается в зависимости от трансплантированного органа, что, скорее всего, связано с интенсивностью ИСТ [4]. Данные частоты развития ПТЛПЗ в зависимости от трансплантированного органа представлены в табл. 1, из которой видно, что чаще всего ПТЛПЗ развиваются после трансплантации тонкой кишки и комплекса легкие—сердце [4]. Риск развития ПТЛПЗ возрастает с применением некоторых иммуносупрессивных препаратов, таких как такролимус и микофенолата мофетил, особенно при их сочетании [5]. Несмотря на то что влияние типа ИСТ доказано во многих публикациях, до сих пор нерешенным остается вопрос, что имеет значение — кумулятивное или пиковое содержание дозы препарата [6]. Наиболее важным фактором риска развития ПТЛПЗ считается «ЭБВ-наивный» статус пациента до трансплантации, так как этот фактор непосредственно связывают с

Таблица 1. Частота развития ПТЛПЗ после трансплантации различных органов [4]

Трансплантированный орган	Частота ПТЛПЗ, %
Почка	1
Печень	2–5
Сердце	2–5
Легкие	1,8–7,9
Комплексе легкие—сердце	9,4
Тонкая кишка	Более 30
Поджелудочная железа	2,1
Костный мозг	Менее 1

патогенезом развития этой группы заболеваний. «ЭБВ-наивные» реципиенты, не будучи в состоянии инициировать специфический цитотоксический Т-клеточный ответ, более склонны к возникновению ПТЛПЗ [6].

Классификация ВОЗ 2008 г. [2] выделяет четыре принципиально различных типа ПТЛПЗ: ранние поражения, поли- и мономорфные ПТЛПЗ, ПТЛПЗ, подобные классической лимфоме Ходжкина. К ранним поражениям относят поражения, подобные инфекционному мононуклеозу, и плазматическую гиперплазию, т.е. состояния, которые чаще всего не требуют терапии, кроме редукции ИСТ. Полиморфные поражения чаще всего тоже регрессируют при уменьшении иммуносупрессивного воздействия и морфологически напоминают лимфомы, однако их клеточный состав является полиморфным. В отличие от двух остальных форм наиболее агрессивно протекают мономорфные ПТЛПЗ, которые по характеру течения и морфологически соответствуют той или иной лимфоме, чаще всего агрессивной, например, диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ), лимфоме Беркитта, множественной миеломе, периферической Т-клеточной лимфоме, гепатолиенальной лимфоме и т.д. [2]. В табл. 2 представлены основные характеристики основных морфологических типов ПТЛПЗ. Проанализировав данные таблицы, можно отметить, что вопросы при дифференциальной диагностике касаются определения моно- или полиморфного характера поражения при ПТЛПЗ, в связи с чем зачастую возникают вопросы о терапевтическом подходе [4].

Мономорфные поражения при ПТЛПЗ в 85–90%, случаев представлены В-клеточными неходжкинскими лимфомами, чаще всего высокоагрессивными, в то время как Т-клеточные лимфомы встречаются в 10–15%, среди них 75% являются индолентными, ЭБВ-негативными [2]. Наиболее частыми вовлеченными в патологический процесс органами при мономорфных ПТЛПЗ являются кишечник и желудок (56%), центральная нервная система (ЦНС) (13–20%), костный мозг (15%), остальные локализации встречаются менее чем в 5% случаев [7]. По данным многоцентрового ретроспективного исследования [8], в котором выполнен анализ 84 случаев ПТЛПЗ с поражением ЦНС, у 79% пациентов лимфопролиферация диагно-

Сведения об авторах:

Троицкая Вера Витальевна — к.м.н., зав. отд.-нием химиотерапии гемобластозов и депрессии кроветворения

Звонков Евгений Евгеньевич — д.м.н., зав. отд.-нием химиотерапии лимфом

Паровичникова Елена Николаевна — д.м.н., рук. отд. химиотерапии гемобластозов и депрессии кроветворения с трансплантацией костного мозга

Бирюкова Людмила Семеновна — д.м.н., зав. отд.-нием полиорганной недостаточности и гемодиализа

Нестеренко Игорь Викторович — д.м.н., с.н.с., врач-трансплантолог отд.-ния полиорганной недостаточности и гемодиализа

Галстян Геннадий Мартинович — д.м.н., зав. отд.-нием реанимации и интенсивной терапии

Ковригина Алла Михайловна — д.б.н., зав. отд.-нием патологической анатомии

Баженов Алексей Валерьевич — аспирант, врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии

Гребенюк Любовь Алексеевна — н.с. лаб. кариологии

Савченко Валерий Григорьевич — акад. РАН, ген. дир. ФГБУ ГНЦ Минздрава России

Контактная информация:

Гаврилина Ольга Александровна — к.м.н., н.с., врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессии кроветворения; 125167 Москва, Новый Зыковский пр.-д, 4; тел.: +7(495)612-4592; e-mail: gavrulina.o@blood.ru

Таблица 2. Клинико-патологическая характеристика большинства типов ПТЛПЗ [4]

Характеристика	Ранние поражения	Полиморфные ПТЛПЗ	Мономорфные ПТЛПЗ
Клинические характеристики:			
возраст	Дети и молодые взрослые	Все возрастные группы	Все возрастные группы
орган поражения	Миндалины и ЛУ	ЛУ, желудочно-кишечный тракт, легкие и трансплантат	ЛУ, экстракраниальные очаги, костный мозг
регрессия	Обычно регрессируют после минимальной редукции ИСТ или спонтанно	В части случаев регрессирует, в других прогрессирует	Большинство случаев быстро прогрессируют
Гистопатологические характеристики:			
тканевая архитектура	Нет или частичное стирание	Практически полное стирание	Полное нарушение (стирание)
особенности поражения	Основной состав плазматические и лимфоплазматические клетки при плазмацитоидной гиперплазии, и иммунобласты и плазмобласты при мононуклеозоподобном поражении	Смешанный состав: плазматические, малые лимфоциты и крупные активированные клетки	Мономорфный состав характерный для лимфомы
атипия	Отсутствует	Присутствует/отсутствует в крупных клетках	Присутствует
некрозы	Отсутствуют	вариабельно	Присутствуют
Молекулярные особенности:			
ген иммуноглобулина	Поликлональны в большинстве случаев	Обычно моноклональны, может быть поли- или олигоклональным	Моноклональны
EBV	Обычно неклональны	Клональны	Клональны
структурные перестройки онкогенов и/или генов супрессоров опухоли	Обычно отсутствуют	Обычно отсутствуют	Обычно присутствуют

Примечание. ЛУ — лимфатические узлы.

стирована после трансплантации почки, что, вероятно, обусловлено либо интенсивностью ИСТ при данной трансплантации, либо большей частотой выполненных трансплантаций почек по сравнению с другими трансплантациями.

В литературе практически нет данных анализа эффективности терапии ПТЛПЗ с поражением ЦНС, представлены лишь единичные клинические наблюдения. В 2013 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования [8], выполненного в 9 центрах из США, Европы (Бельгия, Германия, Франция) и Австралии в период с 1997 по 2010 г. По данным этого исследования [8], 68 из 84 случаев ПТЛПЗ с поражением ЦНС отнесены морфологически к мономорфной группе, причем 66 из них гистологически и иммуногистохимически определены как ДВККЛ, 1 — высокоагрессивная плазмноклеточная лимфома и 1 — лимфома Ходжкина. В 53 (63%) из 84 случаев поражение ЦНС характеризовалось единичным очагом поражения, в 33% определено поражение глубоких структур головного мозга (ГМ), что при лимфомах ЦНС считается прогностически неблагоприятным фактором. ПТЛПЗ ЦНС с одинаковой частотой выявлено у мужчин и женщин, медиана возраста составила 52 года (18–77 лет). Среди представленных больных у 66 (79%) выполнена трансплантация почки, у 9 (11%) — печени, у 4 (5%) — сердца, у 3 (4%) — легких, у 2 (2%) — поджелудочной железы. Время развития ПТЛПЗ после трансплантации солидного органа составило менее 1 года у 14 (17%) пациентов, от 1 года до 10 лет — у 45 (54%) и более 10 лет — у 25 (30%), причем медиана возникновения составила

54 мес (2–504 мес). У 69 (82%) из 84 пациентов проводилась ИСТ, в состав которой входил микофенолата мофетил, у 30 (36%) — такролимус, а у 20 (24%) — циклоспорин. При иммуногистохимическом исследовании биоптата опухоли у 74 (88%) пациентов определялся ЭБВ, у 5 (6%) пациентов вирус не выявлен, у остальных пациентов исследование для выявления ЭБВ не выполнялось. При этом в крови методом полимеразной цепной реакции ДНК ЭБВ выявлена только у 16 (19%) пациентов, у 38 не выявлена, у остальных 30 исследование не выполнялось [8]. Относительно небольшое число инфицированных ЭБВ пациентов и большое количество позитивных по ЭБВ опухолевых образований подтверждают роль ЭБВ и других вирусов в патогенезе ПТЛПЗ.

Для больных ПТЛПЗ с вовлечением ЦНС нет единого протокола терапии, для их лечения применяются различные подходы: уменьшение или полная отмена ИСТ, лучевая терапия и хирургическое лечение, сочетание лучевой терапии и терапии моноклональными антителами (анти-CD20-антитело ритуксимаб), высокодозная химиотерапия с включением высоких доз метотрексата и/или цитарабина, высокодозная химиотерапия с выполнением трансплантации аутологических стволовых клеток (ауто-ТСКК) периферической крови. В наиболее крупном исследовании [8], в котором проанализированы результаты лечения 84 пациентов с ПТЛПЗ с вовлечением ЦНС, показано, что эффективность терапии при данной нозологии невысокая. Общий ответ на редукцию дозы иммунодепрессантных препаратов составил 17%. Все больные, которым проводилась только такая терапия, умерли в те-

чение первых 6 мес от начала заболевания, кроме одного, у которого рецидив установлен через 48 мес, и он умер от прогрессирования заболевания. Эффективность лучевой терапии в сочетании с хирургическим лечением составила 50%, а высокодозной химиотерапии — 60%. В общей популяции медиана наблюдения достигала 42 мес. Только у одного пациента, которому выполнена химиотерапия, достигнута длительная ремиссия при сроке наблюдения 135 мес. Общая 3-летняя выживаемость всех больных составила 43%. В зависимости от подхода терапии общая 3-летняя выживаемость достигла после редукции ИСТ 0%, после лучевой и хирургической — 50%, после лучевой терапии и применения моноклональных антител — 30%, после высокодозной химиотерапии — 32%. Данные об эффективности высокодозной терапии в сочетании с ауто-ТСКК не представлены, имеются лишь единичные описания клинических случаев.

Цель настоящей работы: представить клиническое наблюдение за больной, у которой трансплантация аллогенной почки осложнилась развитием ПТЛПЗ с вовлечением ЦНС.

Описание случая. Больная А., 22 года, поступила в Гематологический научный центр МЗ РФ в декабре 2015 г. с направительным диагнозом: «лимфома с вовлечением структур головного мозга». Из анамнеза жизни и заболевания известно, что с 4-месячного возраста у больной отмечалось недержание мочи. По данным обследования в возрасте 1 года 7 мес, у девочки подтверждена аномалия развития мочевыделительной системы, в том числе арефлекторный мочевой пузырь и как следствие двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс с развитием хронического пиелонефрита. В детском возрасте пациентке выполнено 9 пластических операций по формированию мочеточников из стенки кишечника. С 10-летнего возраста в связи с арефлекторным мочевым пузырем девочка сама выполняла интермиттирующую катетеризацию мочевого пузыря, отмечалось развитие частых обострений хронического пиелонефрита. В возрасте 19 лет у нее зарегистрировано развитие терминальной стадии хронической почечной недостаточности на фоне длительной хронической восходящей мочевой инфекции, уровень креатинина составлял 565 мкмоль/л. С 2012 г. сформирована артериовенозная фистула и начато лечение программным гемодиализом. 14.08.2012 пациентке выполнена билатеральная нефрэктомия из отдельных доступов и трансплантация аллогенной почки от матери в правую подвздошную область. Восстановление функции трансплантата отмечено уже интраоперационно. Начата стандартная ИСТ (базиликсимаб, такролимус, микофенолат мофетил, метилпреднизолон). В первый год после трансплантации почки уровень азота в крови сохранялся в пределах нормы. С октября 2012 г. на фоне ИСТ отмечалось развитие мочевой инфекции, тогда впервые по данным посева мочи выявлена *Klebsiella pneumoniae*, проводилась антибиотическая терапия. Несмотря на терапию эритропоэтином, препаратами железа, развилась анемия. При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, данных, подтверждающих пузырно-мочеточниковый рефлюкс, не получено, проходимость мочеточников сохранялась, выявлено частичное расширение чашечно-лоханочной системы трансплантата.

В ноябре 2013 г. отмечены рост уровня креатинина, появление азотемии, в связи с чем 15.11.2013 выполнена биопсия трансплантата, по данным гистологического исследования биоптата подтверждена хроническая трансплантационная нефропатия II–III степени, хронический пиелонефрит. Проведена коррекция ИСТ — продолжена терапия микофенолата мофетилом, такролимусом, метилпреднизолоном. На фоне ИСТ развилось очередное обострение пиелонефрита, проводилась антибактериальная терапия. В повторном посеве мочи была выявлена *K. pneumoniae* с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), резистентная к антибиотикам широкого спектра действия, в том числе к карбопенемам.

В августе 2015 г. у больной появились боли в шейно-затылочной области, однако к врачам она не обращалась и самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные средства. С октября 2015 г. стала отмечать появление тошноты и рвоты, а в последующем появились головокружение, шаткость при ходьбе и снижение зрения. В ноябре 2015 г. впервые выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, при которой выявлено опухолевое образование в левой гемисфере мозжечка, окклюзивная гидроцефалия (рис. 1). 01.12.15 в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко выполнено хирургическое удаление опухоли левой гемисферы мозжечка под ультразвуковой навигацией. Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечен регресс неврологического дефицита. По данным гистологического исследования биоптата удаленной опухоли левой гемисферы мозжечка выявлена инфильтрация ткани мозга атипичными клетками среднего и крупного размеров с округло-овальными, слегка неправильной формы ядрами, с 1 укрупненным или 2–3 ядрышками, расположенными у края ядерной мембраны, а также клетками с многоядрышными ядрами с участками периваскулярного роста (рис. 2 см. на цв. вклейке). С целью уточнения морфологического варианта произведено иммуногистохимическое исследование, в котором определено, что клетки опухолевого суб-

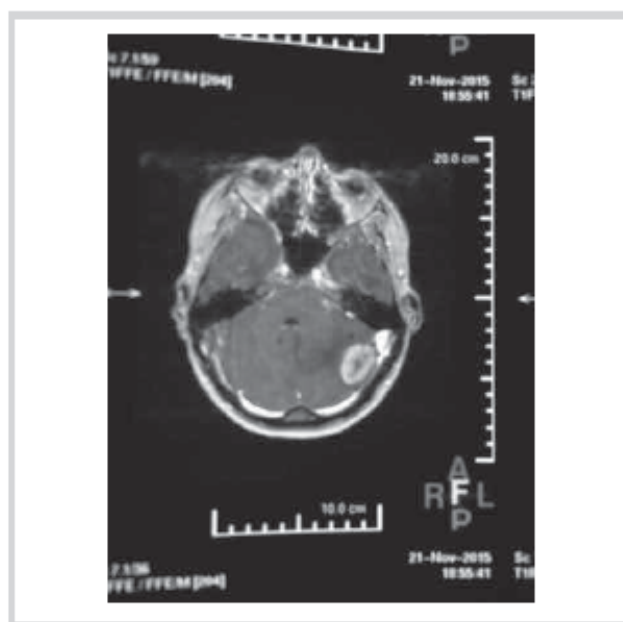


Рис. 1. МРТ больной до удаления опухоли.

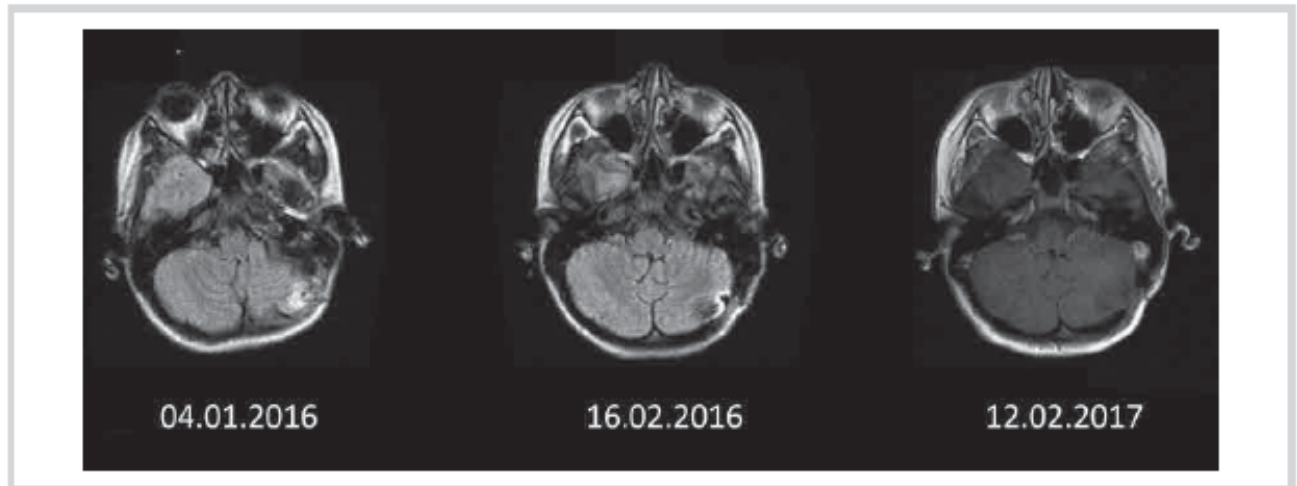


Рис. 3. МРТ ГМ больной в контрольные даты обследования после трансплантатэктомии и отмены ИСТ.

страда экспрессировали CD20, CD45, CD79a, BCL-2, индекс пролиферативной активности составил 60%. С целью уточнения диагноза выполнено иммуногистохимическое исследование на EBV и подтверждена экспрессия EBV (см. рис. 2). Таким образом, подтверждено ПТЛПЗ, мономорфный тип, представленный ДВККЛ с поражением левой гемисферы мозжечка. В связи с развитием ПТЛПЗ 20 декабря 2015 г. проведена коррекция ИСТ: отменен микофенолата мофетил, доза такролимуса снижена до 2 мкг/сут, возобновлен прием метилпреднизолона в дозе 4 мг/сут.

Выполнено гематологическое обследование с целью исключения других очагов поражения при ПТЛПЗ (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, КТ органов грудной клетки, гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга), по данным которого признаков лимфомного поражения других локализаций не выявлено. При контрольной МРТ головного мозга, выполненной 24 декабря 2015 г., по сравнению с исследованием от 21 ноября 2015 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения отека в области послеоперационной раны головного мозга и отсутствия достоверных данных о наличии опухолевого поражения после удаления опухоли.

Учитывая подтвержденное лимфопролиферативное заболевание, пациентке планировали проведение высокодозной химиотерапии по протоколу лечения ДВККЛ с поражением ЦНС. Однако, учитывая хроническую инфекцию трансплантата и высокий риск развития тяжелых инфекционных осложнений в период ожидаемой цитопении, нефропатию трансплантата, подтвержденную в 2013 г., и риском его отторжения, а также предполагаемое негативное влияние ИСТ при проведении химиотерапии и увеличение риска тяжелых инфекционных осложнений, на первом этапе лечения решено выполнить удаление почечного трансплантата с полной отменой ИСТ и проведение программного гемодиализа через артериовенозную фистулу на левом предплечье.

29 декабря 2015 г. выполнена трансплантатэктомия без осложнений. С 30 декабря 2015 г. начаты сеансы гемодиализа, постепенная отмена метилпреднизолона. ИСТ полностью прекращена в течение 3 дней. Через 2 дня после

трансплантатэктомии у пациентки появилась фебрильная лихорадка. В посеве мочи, взятой 29.12.2015, перед трансплантатэктомией, выявлен рост *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС в количестве 10^5 КОЕ/мл. Начата антибактериальная терапия с учетом чувствительности выявленного микроорганизма (колистин, амикацин, триметоприм/сульфаметоксазол), которая, однако, оказалась неэффективной: сохранялась фебрильная лихорадка, ознобы. С целью поиска дополнительного очага инфекции выполнено обследование. При КТ органов грудной клетки, выполненной 3 января 2016 г., выявлены застойно-гиповентиляционные изменения в обоих легких. По данным ультразвукового исследования в области ложа удаленного трансплантата определялись гипозоногенные участки без признаков отграничения, максимальной толщиной до 14 мм, без усиления кровотока (отек, незначительное скопление жидкости), их динамики за время наблюдения не выявлено. Признаки воспаления послеоперационной раны отсутствовали. Проведена контрольная МРТ головного мозга с контрастированием, выявившая признаки остаточной полости в левом полушарии мозжечка, отек мягких тканей слева с небольшой регрессией в сравнении с результатами от 31 декабря 2015 г.

5 января 2016 г. у пациентки развилась клиническая картина сепсиса: лихорадка до 40°C , ознобы, одышка до 45 в 1 мин, гипоксемия: отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (P_aO_2/FiO_2) составило 184, в легких над всей поверхностью выслушивались разнокалиберные влажные хрипы, по данным КТ картина двусторонней массивной пневмонии, отека легких, концентрация прокальцитонина в сыворотке крови превысила 10 нг/мл, концентрация лактата артериальной крови составила 2,6 ммоль/л. Поскольку у больной имелась анурия, проводилось промывание мочевого пузыря, в промывных водах выявлен рост *K. pneumoniae* и *Enterococcus faecium*. Имелся также орофарингеальный кандидоз, реактивация HHV-6 герпесвирусной инфекции. Пациентка переведена в реанимационное отделение, где начаты оксигенотерапия с помощью маски с резервуаром, круглосуточная гемодиализация, массивная антибактериальная терапия (имипенем, колистин, амикацин, тигециклин, флюконазол,

ганцикловир). В связи с выявленным в области ложа трансплантата объемным образованием, 19 января 2016 г. выполнена ревизия ложа удаленного трансплантата. Интраоперационно выявлено гнойное содержимое объемом около 10 мл, при микробиологическом исследовании которого патогены не выявлены. В дальнейшем лечение раны проводили открытым способом, выполнялись ежедневные перевязки. В результате лечения температура тела нормализовалась, начато постепенное сокращение антибиотической терапии. С 22 января 2016 г. в гемограмме отмечалось появление эозинофилии до 12%. 24 января 2016 г. отмечен повторный подъем температуры до 40 °С, вновь появились ознобы. Учитывая выявленный ранее рост *E. faecium* из промывных вод мочевого пузыря, 29.01.2016 начата терапия линезолидом. В результате температура тела вне сеансов терапии, замещающей функцию почек, нормализовалась, однако сохранялись ознобы и лихорадка во время проведения гемодиализа, усугубилась эозинофилия (5 февраля 2016 г. в гемограмме эозинофилия составила 65%, в пунктате костного мозга эозинофилия 40%). Исключены гиперэозинофильный синдром (выполнено цитогенетическое исследование), гельминтозы. Эозинофилия расценена как реакция аллергического характера на один из препаратов (растворы для гемодиализа, средства для обработки кожи и слизистых оболочек, антибактериальные препараты). В связи со стойкой нормализацией температуры тела вне сеансов гемодиализа, регрессии очагов инфекции прекращена антибиотическая терапия, что привело к постепенной регрессии эозинофилии и нормализации температуры тела в течение дня. Нормализация показателей гемограммы достигнута к 25 февраля 2016 г. Всего в реанимационном отделении больная провела 20 сут, после чего вновь переведена в гематологическое отделение, где опять встал вопрос о необходимости проведения химиотерапии ПТЛПЗ. После трансплантатэктомии в связи с развитием угрожающих жизни инфекционных осложнений в течение 2 мес пациентке так и не была начата терапия (химиотерапия, лучевая терапия) лимфопролиферативного заболевания. При контрольной МРТ головного мозга 16 февраля 2016 г. сохранялись послеоперационная полость в месте удаленной опухоли, перифокальный отек (рис. 3), данных, подтверждающих остаточную опухоль, не получено. Ввиду отсутствия прогрессирования заболевания вне специфической терапии, тяжелых инфекционных осложнений после трансплантатэктомии принято решение не проводить химиотерапию или лучевую терапию, продолжив наблюдение за больной.

Пациентке проводилось лечение с применением программного гемодиализа, каждые 3 мес выполнялась МРТ

головного мозга (см. рис. 3). Прошло уже более года, за время наблюдения повторных инфекционных осложнений не зарегистрировано. По данным обследования, в феврале 2017 г. сохраняется полная ремиссия ДБККЛ с поражением левой гемисферы мозжечка, развившейся на фоне ИСТ после трансплантации почки.

Заключение

ПТЛПЗ с поражением ЦНС, несмотря на морфологическую схожесть с первичными лимфомами с поражением ЦНС, развившимися вне ИСТ, могут иметь совершенно отличные течение и ответ на терапию. Подтверждением этого служат клинические наблюдения за больными ПТЛПЗ с поражением ЦНС, у которых в результате отмены ИСТ могут полностью регрессировать без выполнения противоопухолевой терапии (лучевой, полихимиотерапии, терапии таргетными препаратами), что совершенно нехарактерно для первичных агрессивно протекающих лимфом с поражением ЦНС, развившимися вне ИСТ. В то же время при сравнении эффективности высокодозной химиотерапии с выполнением ауто-ТСКК или без нее у больных с ПТЛПЗ и первичными лимфомами ЦНС можно отметить, что общий ответ и отсроченные результаты терапии различаются. Эффективность высокодозной терапии с ауто-ТСКК у больных с первичной ДБККЛ с поражением ЦНС значительно превышает эффективность этой же терапии у больных с ПТЛПЗ с вовлечением ЦНС. Таким образом, ПТЛПЗ с вовлечением ЦНС и первичные лимфомы ЦНС, возникшие вне ИСТ, отличаются по течению и ответу на терапию. Это означает, что для ПТЛПЗ с вовлечением ЦНС должны быть разработаны специфические подходы к терапии и рекомендации по лечению, которых к настоящему времени не существует. Рекомендации лишь оговаривают тот важный факт, что по возможности ИСТ должна быть редуцирована или отменена, что с учетом патогенеза ПТЛПЗ может уже в небольшой части случаев привести к длительной полной ремиссии заболевания.

Нами впервые описан случай длительной ремиссии посттрансплантационной ДБККЛ с поражением головного мозга, которая достигнута после трансплантатэктомии почки и полной отмены ИСТ. Пациентке не проводилась противоопухолевая терапия (лучевая, полихимиотерапия, таргетная терапия) из-за развития угрожающих жизни инфекционных осложнений, возникших в связи с длительной ИСТ. Данное клиническое наблюдение подтверждает важность полной отмены ИСТ у больных с ПТЛПЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18(2):6-26. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2016-2-6-26>
2. Swerdlow S, Campo E, Harris NL. et al. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008. <https://doi.org/10.1002/9781118853771.ch51>
3. Yin CC, Medeiros LJ, Abruzzo LV, Jones D, Farhood AI, Thomazy VA. EBV-associated B- and T-cell posttransplant lymphoproliferative disorders following primary EBV infection in a kidney

- transplant recipient. *American Journal of Clinical Pathology*. 2005; 123(2):222-228,2005.
<http://dx.doi.org/10.1309/PH2BK79HAVTTPW13>
4. Ibrahim HA, Naresh KN. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Adv Hematol*. 2012;2012:230173.
<https://doi.org/10.1155/2012/230173>
 5. Cox KL, Lawrence-Miyasaki LS, Garcia-Kennedy R. et al. An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children on FK506 after liver transplantation. *Transplantation*. 1995;59(4):524-529,1995.
<https://doi.org/10.1155/2012/230173>
 6. Allen UD, Farkas G, He'bert D. et al. Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients: a case-control study. *Pediatric Transplantation*. 2005;9(4):450-455,2005.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2005.00318.x>
 7. Arita H, Izumoto S, Kinoshita M, Okita Y, Hashimoto N, Fujita T, Ichimaru N, Takahara S, Yoshimine T. Posttransplant lymphoproliferative disorders of the central nervous system after kidney transplantation: single center experience over 40 years. Two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(12):1079-1083.
<https://doi.org/http://doi.org/10.2176/nmc.50.1079>
 8. Evens AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR, Jagadeesh D, Smith SM, Morschhauser F, Leblond V, Roy R, Barton B, Gordon LI, Gandhi MK, Dierickx D, Schiff D, Habermann TM, Trappe R. Primary CNS Posttransplant Lymphoproliferative Disease (PTLD): An International Report of 84 Cases in the Modern Era. *American Journal of Transplantation*. 2013;13:1512-1522.
<https://doi.org/10.1002/ajt.12211>

Поступила 13.03.17