

Панцитопения и гемофагоцитарный синдром после трансплантации почки (Обзор литературы с клиническим наблюдением)

Е.И. Прокопенко, Е.О. Щербакова, А.В. Ватазин, С.Ю. Гулимова, А.П. Мартынюк, В.Б. Банина, Л.Е. Гаганов
Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Pancytopenia and hemophagocytic syndrome after kidney transplantation

Review of the literature with case report

E.I. Prokopenko, E.O. Scherbakova, A.V. Vatazin, S.U. Gulimova, A.P. Martynuk, V.B. Banina, L.E. Gaganov

Ключевые слова: трансплантация почки, инфекционные осложнения, панцитопения, гемофагоцитарный синдром.

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) представляет собой редкий, угрожающий жизни синдром, характеризующийся лихорадкой, спленомегалией, панцитопенией и обнаружением в костном мозге и других тканях феномена гемофагоцитоза. В статье обобщены современные данные о патогенезе, клинической картине и подходах к лечению ГФС. Представлено также клиническое наблюдение фатального ГФС, ассоциированного с инфекциями, у больной с почечным трансплантатом.

Hemophagocytic syndrome (HFS) is a rare life-threatening syndrome that is characterized by fever, splenomegaly, pancytopenia and the presence of hemophagocytosis in bone marrow and other tissues. The review summarizes recent data on pathogenesis, clinical presentation and treatment of HFS. We also present a case of fatal infection-associated HFS in a renal transplant recipient.

Key words: kidney transplantation, infectious complications, pancytopenia, hemophagocytic syndrome.

У больных после трансплантации почки (ТП) нередко наблюдаются патологические изменения клеточного состава крови – анемия, лейкопения, тромбоцитопения – изолированно или в различных сочетаниях. Известно, что анемия ассоциируется с повышением риска летальности, лейкопения – инфекций, а тромбоцитопения – кровотечений. У большинства больных гематологические нарушения купируются, но в некоторых случаях могут становиться состояниями, угрожающими жизни. Наиболее грозным осложнением является панцитопения, прогноз при которой всегда серьезен у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

Причины цитопении у реципиентов ренального трансплантата (РТ) многообразны, и не всегда легко их установить. Частыми причинами гематологических аномалий после трансплантации солидных органов являются побочные эффекты иммуносупрессивных средств и препаратов других групп, системные инфекции (чаще всего – вирусные), В-клеточные посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛЗ). Наиболее распространенной причиной снижения количества лейкоцитов у больных после ТП являются лекарственные препараты. Нейтропению и тромбоцитопению довольно часто вызывают следующие иммуносупрессанты: антилимфоцитарные антитела, азатиоприн, микофенолаты, сиролимус и эверолимус [1, 8, 45, 62].

Редкими факторами, способствующими нейтропении после ТП, являются ритуксимаб, антиагреганты – тиклопидин и клопидогрель, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [11, 42, 60]; изолированную тромбоцитопению в некоторых случаях могут индуцировать антитела ОКТ3, тиклопидин/клопидогрель, гепарин [2, 15, 41]. К развитию анемии у реципиентов РТ имеют отношение микофенолаты, азатиоприн, сиролимус, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, очень редко – ингибиторы кальцинейрина и ОКТ3 [9, 16, 45, 46, 49, 62]. В раннем послеоперационном периоде свой вклад в патогенез анемии вносят, помимо лекарственных средств, претрансплантационное снижение гемоглобина, потеря крови во время операции, отсроченная функция РТ и инфекции. Специфические противовирусные препараты, применяющиеся для лечения и профилактики цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции – ганцикловир и валганцикловир, сами могут вызывать лейко- и тромбоцитопению или усугублять цитопенический синдром, индуцированный ЦМВ-инфекцией. Валганцикловир индуцирует лейкопению несколько чаще, чем ганцикловир [44]. Нередко лейкопения возникает в тех случаях, когда противовирусные препараты ошибочно применяются в полной дозировке без учета СКФ у больных со снижением почечной функции [5]. Триметоприм-сульфаметоксазол (бисептол), основной препарат для профилактики и лече-

ния пневмоцистоза, также может способствовать развитию цитопении – нейтропении и, реже, анемии [13]. Серьезная лейкопения может развиваться при сочетанном применении азатиоприна и аллопуринола, поэтому данную комбинацию препаратов лучше не использовать [39]. При выяснении природы гематологических изменений у больных после ТП всегда приходится исключать все указанные выше факторы.

Однако существуют и более редкие причины цитопенических состояний в трансплантологии:

- гематологические аномалии, связанные с основным заболеванием, приведшим к терминальной ХПН, например цитопения при нефропатическом цистинозе [13], тромбоцитопения и анемия при рецидиве тромботической микроангиопатии (ТМА) в трансплантате [9];

- развитие ТМА *de novo* в посттрансплантационном периоде [46];

- гепатолиенальная гамма-дельта-Т-клеточная лимфома и анапластическая крупноклеточная лимфома [47];

- болезнь «трансплантат против хозяина», более характерная для трансплантации костного мозга, но иногда наблюдающаяся после трансплантации почки, поджелудочной железы, печени [49, 60];

- гемофагоцитарный синдром (ГФС), или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) [24, 37, 50].

ГЛГ (или ГФС) – это своеобразный синдром, характеризующийся лихорадкой, панцитопенией, спленомегалией и развитием в костном мозге и других тканях феномена гемофагоцитоза (фагоцитоза макрофагами эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и их предшественников) [21]. При ГФС происходит неконтролируемая и неэффективная активация иммунной системы, ведущая к клеточному повреждению и полиорганной дисфункции за счет избыточной активации доброкачественных макрофагов в костном мозге, селезенке и лимфоузлах [51]. Активированные макрофаги трансформируются в гистиоциты, фагоцитирующие клетки крови.

История вопроса и классификация ГФС

Впервые данный феномен был описан в 1939 г. и обозначен термином «гистиоцитарный медуллярный ретикулоцитоз» [53]. В то время ГЛГ считался спорадическим заболеванием, вызванным неопластической пролиферацией гистиоцитов. Позже была описана семейная форма заболевания, которая обозначается сейчас как «семейный ГЛГ» [19, 34]. Важным в истории изучения ГФС было исследование R.J. Risdall с соавт., которые впервые показали важную роль вирусных инфекций в развитии данного синдрома и установили, что пролиферация гистиоцитов при этом состоянии отличается от злокачественного гистиоцитоза [48]. 13 из 19 описанных в статье R.J. Risdall больных были реципиентами РТ, и в 15 из 19 случаев была подтверждена вирусная этиология ГФС. Обзор 219 педиатрических случаев ассоциированного с инфекциями ГФС, выполненный Janka с соавт., показал высокую общую летальность – 52%, но еще выше летальность была при ГФС, ассоциированном с вирусом Эпштейна–Барр (EBV), – 73% [35]. EBV был пусковым механизмом развития ГФС у 74% детей с вирус-ассоциированным заболеванием. Впоследствии была выявлена связь ГФС с возбудителями самых разнообразных инфекций, системными заболеваниями соединительной ткани, злокачественными новообразованиями, прежде всего Т-клеточными лимфомами, некоторыми лекарственными препаратами (фенитоин). В редких случаях ГФС наблюдается у лиц, не

страдающих какими-либо хроническими заболеваниями.

В настоящее время все случаи ГФС подразделяют на 2 большие группы:

- первичный, или генетически обусловленный, ГФС (чаще встречается у детей и имеет неблагоприятный прогноз);

- вторичный, или реактивный, ГФС, ассоциированный с инфекциями, злокачественными опухолями или аутоиммунными болезнями (имеет в целом более благоприятный прогноз в сравнении с первичным) [27, 35, 59].

Необходимо учитывать, что приведенная классификация достаточно условна. Первичный ГФС может развиваться в любом возрасте, а не только в раннем детстве. Мутации генов обнаруживаются только у 40% больных с первичным ГФС. Развитие и первичного, и вторичного ГФС может провоцироваться инфекциями. Наконец, прогноз при вторичном ГФС в некоторых случаях бывает более тяжелым, чем при первичном.

Следует отметить, что инфекции являются важнейшим фактором, способствующим развитию различных форм ГФС (в том числе генетических), особенно у иммунокомпromитированных пациентов [21, 24, 37, 51]. Очевидно, основной формой заболевания у больных с трансплантированными органами является именно ассоциированный с инфекциями ГФС. Значение ГФС в трансплантологии определяется следующими факторами: иммуносупрессивным статусом реципиентов, обуславливающим высокую восприимчивость к инфекциям, способностью ГФС маскировать клинические проявления инфекционных осложнений и, наоборот, трудностью выявления ГФС на фоне симптомов инфекции, высокой летальностью при развитии ГФС у больных, перенесших трансплантацию органов.

Этиология ГФС может развиваться на фоне инфекций, вызванных различными микроорганизмами: вирусами – ЦМВ, вирусы простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр (EBV), вирус герпеса человека 8-го типа (HHV-8), аденовирусы, вирус иммунодефицита человека и др., бактериями (в т. ч. микобактериями туберкулеза), грибами и паразитами (лейшмании, бруцеллы, риккетсии, малярийные плазмодии) [24, 37, 40, 47, 63]. Редкой и трудной для диагностики причиной ГФС после ТП является токсоплазмоз [54]. Описан также гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз в сочетании с тромботической микроангиопатией, ассоциированный с инфекцией парвовирусом В19, хотя более характерным проявлением этой инфекции считается парциальная красноклеточная аплазия с развитием тяжелой анемии [6].

Одно из крупных наблюдений ГФС у реципиентов РТ представили французские исследователи: проанализировано 17 случаев ГФС у больных после трансплантации трупной почки [37]. Средний срок развития синдрома после операции составил 52 дня. Следует отметить, что 64% больных получили лечение антилимфоцитарным глобулином не более чем за 3 месяца до появления клинической симптоматики. У 9 из 17 пациентов ГФС был ассоциирован с вирусными инфекциями (вызванными ЦМВ, EBV, HHV-6, HHV-8), у 3 – с бактериальными (в том числе с туберкулезом) и еще у 2 больных – с токсоплазмозом и пневмоцистозом. У двух больных с ГФС были выявлены ПТЛЗ.

Патогенез. В настоящее время известно, что развитие ГФС связано с повреждением пусковых механизмов апоптоза [17, 18]. Это обусловлено дефектной NK- и Т-клеточной цитотоксичностью [58]. Предрасполагающим фактором развития первичного ГФС является нарушение перфорин/гранзим-опосредованной цитотоксичности, играющей важ-

ную роль как в киллинге инфицированных клеток, так и в завершении иммунного ответа. Начиная с 1999 г. выявлено несколько генетических локусов, регулирующих активность гранул гранзима и перфорина и связанных с развитием ГФС [10, 56]. В то же время в патогенезе вторичного (приобретенного) ГФС остается много неясного. Считается, что дефицит цитолитической активности приводит к постоянной активации лимфоцитов и гистиоцитов. Этот неконтролируемый иммунный ответ сопровождается гиперсекрецией большого количества провоспалительных цитокинов (интерлейкины 6, 8, 10, 16, 18, фактор некроза опухоли- α (TNF α), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), интерферон- γ), активацией молекул адгезии и молекул главного комплекса гистосовместимости класса I и II на моноцитах/макрофагах и экспансией воспалительных моноцитов [14, 38]. Резко усиливается воспалительный ответ, пролиферация гистиоцитов выходит из-под контроля, активированные гистиоциты и Т-лимфоциты инфильтрируют различные ткани, вызывая некроз и нарушение функции органов.

Клиническая картина ГФС. Наиболее часто встречающимися клиническими симптомами ГФС являются лихорадка и спленомегалия, но могут наблюдаться и гепатомегалия, лимфаденопатия, желтуха, кожная сыпь, неврологические симптомы. Сыпь чаще бывает макулопапулезной, хотя встречаются и нодулярные элементы [55]. Среди проявлений поражения нервной системы описываются энцефалопатия, менингизм, судороги [25, 31]. Лабораторные симптомы включают цитопению (чаще всего, выраженную), признаки гемолиза – гипербилирубинемия и повышение ЛДГ, гипертриглицеридемию, гиперферритинемию и снижение уровня фибриногена. При гистологическом исследовании феномен гемофагоцитоза обнаруживается в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах, в некоторых случаях – также в коже и центральной нервной системе [31, 55]. Гемофагоцитоз может наблюдаться и в печени, характерна также лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов [20]. Активированные макрофаги способны поглощать эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, их предшественники, клеточные фрагменты и выглядят «нафаршированными» клетками крови.

Однако у больных после ТП клиническая картина имеет свои особенности. Могут наблюдаться далеко не все симптомы, считающиеся характерными для ГФС. Так, по данным А. Gurkan с соавт., гепатоспленомегалия и лимфаденопатия отмечены только у одного из четырех описанных авторами реципиентов РТ с ГФС [24]. В серии А. Kagas с соавт. только лихорадка и панцитопения имелись у всех больных с ГФС [37]. Гепатоспленомегалия присутствовала у 9 из 17 пациентов, холестаза – у 10 из 17, повышение печеночных ферментов – у 12 из 17, повышение уровня триглицеридов и ферритина – у 75 и 86% больных соответственно. Хотя панцитопения и является одним из наиболее характерных признаков ГФС, в группе реципиентов РТ, описанных L. Rostaing с соавт., анемия, тромбоцитопения и лейкопения были обнаружены соответственно у 85, 83 и 77% больных [50].

Диагностические критерии. Диагностические критерии ГФС были разработаны научным обществом изучения гистиоцитов (Histiocyte Society) и впервые представлены в 1991 г., затем в 2004 г. рекомендации по диагностике были дополнены в соответствии с накоплением новых знаний об этом феномене [28–30, 36]. В настоящее время считается,

что диагноз ГФС может быть установлен, если имеется один из 2 критериев:

1. Имеется молекулярное подтверждение ГФС (например, мутации PRF, SAP, MUNC 13-4 – генов, отвечающих за высвобождение цитолитических гранул цитотоксическими Т-лимфоцитами и NK-клетками).

2. У больного присутствуют 5 из 8 следующих признаков:

- лихорадка;
- спленомегалия;
- цитопения с поражением не менее 2 ростков кроветворения, гемоглобин ≤ 9 г/дл, количество тромбоцитов $< 100 \cdot 10^9$ /л, количество нейтрофилов $< 1 \cdot 10^9$ /л;
- гипертриглицеридемия (≥ 265 мг/дл) и/или гипофибриногенемия (фибриноген ≤ 150 мг/дл);
- гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, лимфоузлах без признаков злокачественности;
- отсутствие или низкий уровень NK-клеточной активности;
- гиперферритинемия (ферритин ≥ 500 нг/мл);
- высокий уровень растворимого CD25 (интерлейкин 2R α -цепь ≥ 2400 МЕ/мл).

Лечение ГФС. Поскольку ГФС встречается достаточно редко, контролируемых исследований эффективности различных видов его терапии не проводилось. У пациентов без предшествующей иммуносупрессивной терапии при ГФС, не связанном с EBV-инфекцией, обычно проводится поддерживающая терапия и лечение основного заболевания – инфекции, такой подход оказывается эффективным в 60–70% случаев [21]. EBV-ассоциированный ГФС без специфического лечения почти всегда приводит к летальному исходу, поэтому проводится химиотерапевтическое лечение, как и при семейном ГФС. Ближайшей целью лечения является подавление чрезмерного воспалительного ответа и контроль клеточной пролиферации с помощью иммуносупрессивных или иммуномодулирующих агентов и цитотоксических препаратов. Для лечения тяжелых случаев ГФС (прежде всего, семейных и связанных с EBV) экспертами Histiocyte Society был предложен в 1994 г. (и дополнен в 2004 г.) протокол химиотерапии, включающий дексаметазон, циклоспорин и этопозид – препарат, токсичный для макрофагов; при рефрактерности к лечению и генетических формах ГФС должна рассматриваться возможность трансплантации костного мозга [30, 32, 33]. Для лечения семейного ГФС предпринимались попытки использования антитимоцитарного глобулина [57]. При ГФС, развившемся на фоне онкогематологических заболеваний, может применяться ритуксимаб [52]. Значение в/в иммуноглобулина в лечении ГФС до конца не определено, но применение его может быть полезным, особенно в ранней стадии заболевания [22].

Применение факторов роста, таких, как гранулоцитарный или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы, способно усугубить тяжесть течения ГФС [61].

Лечение вторичного ГФС, ассоциированного с инфекциями, у больных после трансплантации органов представляет собой очень сложную задачу. Единого протокола для трансплантологических пациентов не существует. Безусловно, необходима адекватная антимикробная терапия, однако лечение только триггерной инфекции часто оказывается неэффективным [51]. ГФС, вызванный ЦМВ-инфекцией, имеет крайне неблагоприятный прогноз, хотя в отдельных работах описаны случаи выздоровления реципиентов на

фоне антицитомегаловирусного лечения [26, 43, 51]. Описано разрешение тяжелой панцитопении, связанной с ГФС, на фоне терапии фоскарнетом у больного с инфекцией HHV-8 [40]. Считается, что гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с инфекцией парвовирусом B19, имеет более благоприятный прогноз, чем ГФС, индуцированный другими вирусами [51]. Отмечено улучшение состояния реципиента РТ и трансплантата поджелудочной железы с ГФС, развившимся на фоне кандидозной инфекции, после редукции иммуносупрессии (конверсии с такролимуса на циклоспорин А) и назначения дексаметазона в сочетании с противогрибковой терапией [23]. Существует мнение, что при резистентности ГФС к медикаментозной терапии положительный эффект может быть достигнут при трансплантатэктомии [24].

У больных после трансплантации положительный эффект в ряде случаев наблюдается при лечении ГФС в/в иммуноглобулином [6]. По данным G. Ascì с соавт., применение высокодозной терапии в/в иммуноглобулином кардинальным образом улучшило исход ГФС у реципиентов РТ: все 6 больных (из 13 наблюдаемых), которые получали такую терапию, выжили [7].

Предлагаем клиническое наблюдение развития ГФС на фоне вирусной инфекции после ТП.

Больная Б-а, 1970 г. р., страдала хроническим гломерулонефритом с 1988 г. В 1998 г. было выявлено ухудшение почечной функции, а в 1999 г. в связи с развитием терминальной стадии ХПН начато лечение перитонеальным диализом. В том же году выполнена первая аллотрансплантация трупной почки (АТПП). Иммуносупрессивная терапия включала ЦсА, азатиоприн и преднизолон. Через 9 мес. после операции в связи с хроническим отторжением почечного трансплантата больная вернулась на заместительную почечную терапию (начат программный гемодиализ). С 2000 г. – хронический вирусный гепатит В+С, неактивный. В 2003 г. по поводу калькулезного холецистита выполнена лапароскопическая холецистэктомия. В последние 3 года у больной возникла артериальная гипотония, особенно во время и после сеансов гемодиализа, а также проблемы с сосудистым доступом (повторные тромбозы артериовенозных фистул).

02.05.2007 г. выполнена повторная АТПП. В послеоперационном периоде наблюдалась длительная олигурия. Проводилась иммуносупрессивная терапия: ЦсА в дозе 5 мк/кг/сут, преднизолон 30 мг/сут, индукция АТГ – 6 введений по 100 мг. На фоне применения АТГ лейкопении не было. После окончания введения АТГ назначен мофетила микофенолат (ММФ) 2 г/сут. В качестве противовирусной и антибактериальной профилактики пациентка получала ганцикловир в/в и цефтриаксон в/м. В связи с отсутствием адекватной функции пересаженной почки продолжалось лечение программным гемодиализом. В раннем посттрансплантационном периоде состояние больной соответствовало тяжести перенесенной операции, температура тела оставалась нормальной, отмечался небольшой лейкоцитоз – до $13 \cdot 10^9/\text{л}$, сохранялась умеренная анемия (гемоглобин 107 г/л), количество тромбоцитов составляло $195 \cdot 10^9/\text{л}$. Кровоток в пересаженной почке удовлетворительный (по

данным ультразвуковой доплерографии).

С 20.05.07 г. (18-е сутки после АТПП) пациентку начали беспокоить боли в горле при глотании, появилась гиперемия и налеты на небных миндалинах. Температура тела однократно повышалась до $37,3^\circ\text{C}$. ЛОР-специалистом рекомендована антибактериальная терапия (азитромицин), полоскание горла раствором фурацилина, местное использование спрея «Гексорал». Показатели клинического анализа крови от 20.05.07 г.: гемоглобин 80 г/л, лейкоциты $6,8 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $151 \cdot 10^9/\text{л}$. Мазок из зева – получен рост стрептококков группы *Viridans* и группы D. На фоне лечения боли в горле уменьшились, гипертермии не было. Однако 29.05.07 г. (27-е сутки после АТПП) появилась и затем прогрессировала панцитопения: лейкоциты $3 \cdot 10^9/\text{л}$ от 29.05, $2,3 \cdot 10^9/\text{л}$ от 01.06, $1,7 \cdot 10^9/\text{л}$ от 02.06, $1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ от 04.06, $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ от 08.06 и $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ от 10.06; количество тромбоцитов в этот период снижалось до $46 \cdot 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина – до 61 г/л. В крови больной выявлена ДНК вируса Эпштейна–Барр и ДНК *Mycoplasma pneumoniae*. ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) не обнаружена. Селлсепт был отменен сразу после возникновения лейкопении, проводилось лечение ганцикловиром в/в, цефалоспоридами, тиенамом, рокситромицином, метрогилом, флюконазолом в/в, трансфузии эритроцитарной массы, свежемороженой плазмы (СЗП), тромбоконцентрата. По рекомендации гематолога повторно вводился гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – граноцит по 33,6 млн МЕ п/к. Несмотря на проводимое лечение, цитопения персистировала. С 10.06.07 г. (39-е сутки после АТПП) появилась лихорадка и клиническая картина стоматита. В легких выслушивалось жесткое дыхание, сухие хрипы, однако при рентгенографии признаков пневмонии не выявлено. На фоне терапии (продолжение противовирусного, антибактериального и противогрибкового лечения, обработка полости рта) к 18.06.07 г. общее состояние несколько улучшилось: купированы явления стоматита, нормализовалась температура тела, перестали выслушиваться хрипы в легких, но изменения в гемограмме сохранялись. В анализе крови 19.06.07 г. гемоглобин 78 г/л, эритроциты $2,36 \cdot 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $176 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоциты $1,1 \cdot 10^9/\text{л}$, пал. 2%, сегм. 80,5%, эоз. 0%, баз. 0%, лимфоциты 12,5%, мон. 5%, СОЭ 36 мм/час. Общий анализ мочи 19.06.07 г. (при сохраняющейся олигурии): цвет желтый, реакция кислая, белок 0,72 г/л, глюкоза отс., эпителий плоский – небольшое количество, лейкоциты 80–90–100 в п. зр., эритроциты – 0–0–1 в п. зр., цилиндры гиалиновые – единичные в препарате. Биохимическое исследование крови: мочевины 19,9 ммоль/л, креатинин 0,34 ммоль/л (на фоне продолжающегося лечения гемодиализом), общий белок 56,5 г/л, альбумин 34 г/л, общий билирубин 3,5 мкмоль/л, АЛТ 24 ед/л, АСТ 11 ед/л, амилаза 96 ед/л, ГГТП 50 ед/л, железо 13,5 мкмоль/л, кальций 1,9 ммоль/л, фосфор 1,48 ммоль/л. Показатели коагулограммы в пределах нормы, за исключением РФМК и уровня D-димеров: АЧТВ 28 с, протромбиновая активность по Квику 99%, МНО 1,01, тромбиновое время 15 с, антитромбин III

110%, фибриноген 2,1 г/л, РФМК-тест 4,5 г/л·10⁻² (норма 3–4 г/л·10⁻²), Д-димеры 1,68 мкг/мл (0–0,5 мкг/мл).

С 25.06.07 г. (54-е сутки после АТПП) у больной появился кашель, умеренная одышка. Рентгенологически обнаружено усиление легочного рисунка. В пробе крови, взятой в тот же день, обнаружена ДНК ЦМВ. К лечению ганцикловиром добавлен внутривенный иммуноглобулин. Для определения дальнейшей тактики ведения 27.06.07 г. выполнена биопсия почечного трансплантата, при морфологическом исследовании выявлены признаки острого канальцевого некроза в сочетании с острым отторжением 2А по Banff-классификации. Поскольку после введения метилпреднизолона восстановления функции трансплантата не наблюдалось, у больной имелась резистентная к лечению панцитопения, активная ЦМВ-инфекция, дальнейшие возможности лечения криза отторжения трансплантата отсутствовали. Принято решение удалить трансплантат. На фоне тяжелой лейкопении (0,7·10⁹/л) и тромбоцитопении (24·10⁹/л) 29.06.07 г. (58-е сутки после АТПП) по жизненным показаниям выполнена трансплантатэктомия. Трансплантат синюшно-мраморного вида, отечный. Во время операции отмечалась диффузная кровоточивость забрюшинного пространства, поэтому производился комбинированный гемостаз – прошиванием, электрокоагуляцией и гемостатическими салфетками. Общая кровопотеря составила около 500 мл. Во время операции и в раннем послеоперационном периоде произведена трансфузия 800 мл свежезамороженной плазмы и 500 мл эритроцитарной массы. Продолжалась противовирусная, антибактериальная и противогрибковая терапия. ЦСА был отменен сразу после трансплантатэктомии.

Удаленный почечный трансплантат имел вес 400 г, размеры 14×9×5 см, на разрезе слои слабо различались. Слизистая лоханок – без особенностей. Мочеточник свободно проходит. Капсула снималась легко, под капсулой поверхность гладкая. Гистологически в удаленном трансплантате отмечались следующие изменения: большая часть канальцев кистозно расширена, эпителий их уплощен с потерей щеточной каймы, многочисленные эпителиоциты некротизированы. В просветах части канальцев определяются сладжированные эритроциты, в единичных обнаружены кальцификаты. Клубочки малокровны. Артерии и артериолы не изменены. В почечной паренхиме обнаружены кровоизлияния и инфаркты разной степени давности. В жировой клетчатке ворот почки многочисленные кровоизлияния с макрофагальной реакцией, мелкоочаговые лимфоидные инфильтраты. В жировой клетчатке, окружающей трансплантат, определялись свежие кровоизлияния; в одном из препаратов обнаружена гематома с признаками организации и нагноения.

В раннем послеоперационном периоде температура тела нормальная. Возникла тенденция к медленному нарастанию количества лейкоцитов и тромбоцитов: лейкоциты 0,9·10⁹/л, тромбоциты 18·10⁹/л от 04.07; 1,3·10⁹/л и 21·10⁹/л от 05.07; 2,1·10⁹/л и 30·10⁹/л от 08.07; 3,1·10⁹/л и 91·10⁹/л от 11.07. Однако с 04.07.07 г. у больной отмечено повышение

температуры тела до 37,4–37,6 °С, появилось ощущение тяжести в послеоперационной ране. 06.07.07 г. при плановом УЗИ в ложе удаленного трансплантата выявлена гематома с признаками нагноения. Экстренно выполнена ревизия послеоперационной раны, удалена гематома объемом около 50 мл, рана санирована раствором хлоргексидина, дренирована. Посев раневого отделяемого роста микроорганизмов не дал. После ревизии температура тела нормализовалась, самочувствие больной улучшилось. Биохимические показатели 10.07.07 г.: общий белок сыворотки 55,6 г/л, альбумин 37 г/л, общий билирубин 8,1 мкмоль/л, холестерин 4,78 ммоль/л, АЛТ 1,3 ед/л, АСТ 5,2 ед/л, ГГТП 62 ед/л, железо 31,8 мкмоль/л (норма до 28,6), ЛДГ 166 ед/л, мочевая кислота 434 мкмоль/л, С-реактивный белок 2,3 мг/дл (норма до 0,8). Коагулограмма: АЧТВ 27 с, протромбиновая активность по Квику 107%, МНО 0,96, тромбиновое время 17 с, антитромбин III 104%, фибриноген 3,6 г/л, РФМК-тест 3,0 г/л·10⁻², Д-димеры 2,56 мкг/мл.

С 13.07.07 г. стало уменьшаться количество лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови. С 23.07.07 г. – лихорадка (температура тела до 39,8 °С), выраженная слабость. При рентгенографии органов грудной клетки выявлена картина гиповентиляции легких с широкими дисковидными ателектазами в базальных отделах, воспалительной инфильтрации достоверно не обнаружено. В анализе крови 23.07.07 г. гемоглобин 71 г/л, эритроциты 2,34·10¹²/л, тромбоциты 8·10⁹/л, лейкоциты 0,8·10⁹/л, пал. 4%, сегм. 39%, эоз. 0%, баз. 0%, лимфоциты 42%, мон. 15%, СОЭ 71 мм/час. Консультант-гематолог констатировал выраженный цитопенический синдром (нейтропения IV ст.), обусловленный, по-видимому, ЦМВ-инфекцией, и рекомендовал повторное применение граноцита по 33,6 млн ЕД п/к – 5 введений.

При перевязке 24.07.07 г. сняты швы, разведены края раны, выделилось до 100 мл гнойного отделяемого, рана промыта антисептиками. В этот же день у пациентки развилось тяжелое носовое кровотечение, потребовавшее тампонады полости носа. У больной предполагался сепсис, источником которого могло быть нагноение послеоперационной раны. 25.07.07 г. выполнена повторная ревизия и санация раны, решено вести рану открытым способом. С 26.07.07 г. отмечались сильные головные боли, заторможенность и неадекватное поведение больной. Заключение невролога: энцефалопатия смешанного генеза (дисциркуляторная, токсическая, дисметаболическая), полинейропатия. Отек вещества головного мозга. Рекомендовано лечение основного заболевания, введение дексона в/м 16 мг/сут, берлитиона в/в.

31.07.07 г. – ревизия раны, резекция сальника (в связи с эвентрацией части сальника в рану), вторичная хирургическая обработка раны. Несмотря на лечение (сеансы гемодиализа, промывание послеоперационной раны антисептиками, цефепим, затем меропенем, ванкомицин, метрогил, дифлюкан, небольшие дозы кортикостероидов, граноцит, в/в иммуноглобулин, инфузии альбумина, свежезамороженной плазмы, антистафилококковой плазмы, эритроцитарной массы, тромбоконцентрата, противоязвенные и метаболические препараты), состояние больной оставалось крайне тяжелым: сопор, лихо-

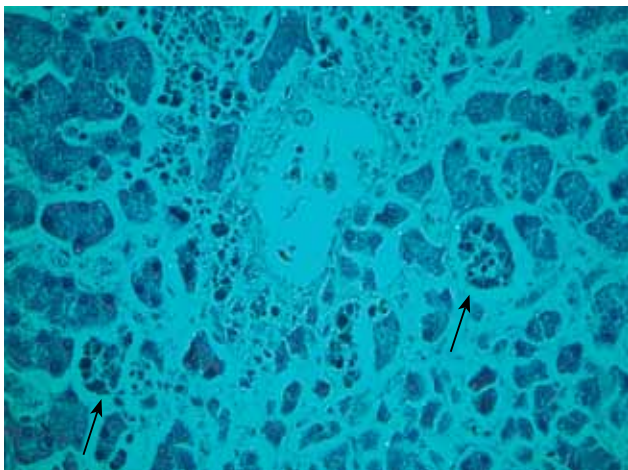


Рис. 1. Печень. Гистиоциты, «нафаршированные» форменными элементами крови. $\times 100$



Рис. 2. То же. $\times 200$

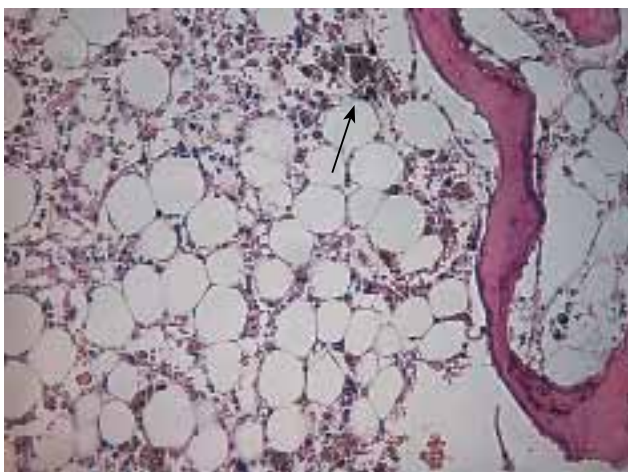


Рис. 3. Костный мозг. Гистиоциты, фагоцитирующие клетки крови. Клеточность кроветворного костного мозга снижена, соотношение кроветворных клеток и жира 1:4. $\times 100$

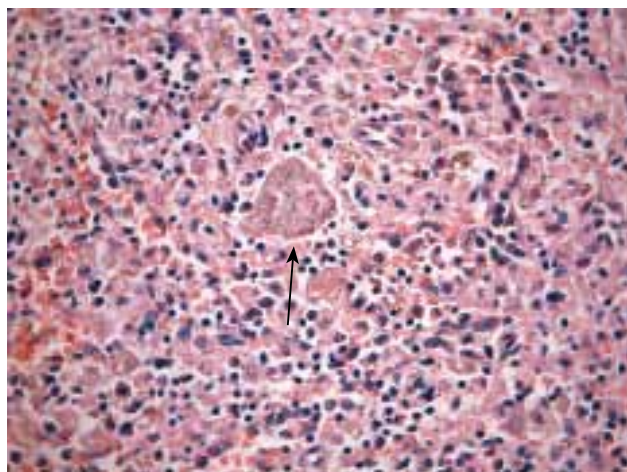


Рис. 4. Гемофагоцитоз в селезенке. $\times 400$

радка, бледность кожных покровов с кровоизлияниями, сухие и влажные хрипы в легких, панцитопения. На фоне быстро нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности, резистентной к препаратам инотропного действия, 03.08.07 г. наступила смерть больной.

Клинический диагноз: хронический гломерулонефрит (морфологически не подтвержденный). ХПН, терминальная стадия. Программный гемодиализ. Хронический вирусный гепатит В+С. Аллотрансплантация почки 02.05.07 г. Острый канальцевый некроз, криз отторжения почечного трансплантата (Banff 2A). Активная вирусная (ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр) и микоплазменная инфекция. Панцитопения. Трансплантатэктомия 29.06.07 г. Нагноение послеоперационной раны. Ревизия и санация послеоперационной раны 06.07.07 г. и 25.07.07 г. Ревизия послеоперационной раны, резекция сальника, вторичная хирургическая обработка раны 31.07.07 г. Сепсис. Вирусно-бактериально-грибковая пневмония. Отек головного мозга. Отек легких. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Патолого-анатомический диагноз: основной

– хронический гломерулонефрит, терминальная стадия почечной недостаточности (масса обеих почек 55 г). Программный гемодиализ с 1999 г. Аллотрансплантация почки 02.05.07 г. Осложнения: вторичный гиперпаратиреоз. Вторичный гемофагоцитарный синдром: инфильтрация костного мозга, печени и селезенки гистиоцитами с признаками активного гемофагоцитоза; трехростковая гипоплазия кроветворения (рис. 1–4). Трансплантатэктомия 29.06.07 г., нагноение послеоперационной раны, повторная санация раны. Сепсис: в посевах трупной крови, селезенке, лимфоузлах, легких – *Klebsiella pneumoniae*. Подплевральные абсцессы легких. Распространенные участки фрагментации кардиомиоцитов. Отек воздушных участков легких. Отек головного мозга.

Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит В+С минимальной активности.

Обсуждение

Представленное нами наблюдение развития вторичного ГФС у больной после ТП принадлежит к числу редких и

драматических событий, сопряженных с серьезными трудностями диагностики и лечения. По-видимому, это сыграло определенную роль в том, что тяжелое осложнение – вторичный ГФС – было диагностировано только на аутопсии. Следует отметить, что никакой специфической клинической симптоматики у пациентки не было. Не отмечалось характерной для ГФС желтухи, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, существенного снижения фибриногена, повышения сывороточного билирубина и ЛДГ [20, 50, 55]. Лихорадка носила непостоянный характер. Гематологические осложнения (анемия, лейкопения и тромбоцитопения) вполне могли быть объяснены наиболее частой их причиной у реципиентов РТ – побочным действием иммуносупрессивных препаратов (АТГ, затем микофенолаты), вирусной инфекцией, а в последующем – и бактериальным сепсисом. Тем не менее обращало на себя внимание упорное течение панцитопении: после отмены препаратов, которые могли стать причиной лейко- и тромбоцитопении, повторных введений колонизирующего фактора, трансфузий эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, тромбоконцентрата, в условиях адекватной антимикробной терапии анемия персистировала, а количество лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови проявляло лишь кратковременную тенденцию к нарастанию, и затем снова падало до критически низких значений. Даже после трансплантатаэктомии и практически полной отмены иммуносупрессии (за исключением небольшой дозы кортикостероидов) сохранялась панцитопения. К сожалению, больной не было проведено исследование костномозгового пунктата, поскольку никаких специфических находок в процессе этого исследования не ожидалось. Надо сказать, что у реципиентов РТ в раннем послеоперационном периоде вообще крайне редко выполняется стерильная пункция, хотя частота гематологических осложнений в виде цитопении достаточно высока. Это обусловлено лекарственным характером подавляющего большинства аномалий состава крови (особенно лейкопении) у пациентов после ТП. В частности, по литературным данным, лейкопения наблюдалась у 33% больных, получавших антилимфоцитарные антитела, и у 14,6% получавших базиликсимаб [8]. По данным крупного исследования SYMPHONY, в котором сравнивались результаты использования четырех схем иммуносупрессии – стандартные дозы ЦсА и ММФ (n = 384), низкие дозы ЦсА и ММФ (n = 408), низкие дозы такролимуса и ММФ (n = 403), сиролимус и ММФ (n = 380), частота лейкопении в группах больных составила к концу 12-го месяца после трансплантации 10,2, 10,1, 13,4 и 10,3% соответственно [12].

По-видимому, пусковым механизмом развития ГФС у нашей больной была инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, а ведь именно с этим вирусом ассоциируется наиболее высокая летальность при ГФС, по крайней мере, в детском возрасте [35]. Позже развилась ЦМВ-инфекция, которая также описана как возможный триггер ГФС в посттрансплантационном периоде [37, 43, 51]. Нельзя полностью исключить и наличие у пациентки генетических особенностей – мутаций генов, отвечающих за T- и NK-клеточную цитотоксичность [10, 56].

Несмотря на то что ГФС не был диагностирован при жизни, больная получала лечение, которое обычно рекомендуется при этом осложнении, развившемся после ТП, – антимикробную терапию, продолжительный курс лечения внутривенным иммуноглобулином. При установлении неэффективности терапии было выполнено удаление

трансплантата и резкое уменьшение иммуносупрессии, но панцитопения не разрешилась, и в результате прогрессирования тяжелых инфекционных осложнений, развития полиорганной недостаточности наступил летальный исход. Это еще раз подчеркивает тяжесть течения заболевания и крайне серьезный прогноз вторичного ассоциированного с инфекцией ГФС у реципиентов РТ.

Таким образом, у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, при появлении лихорадки неясной этиологии, длительной, рефрактерной к лечению цитопении и прогрессирующей мультиорганной дисфункции всегда должен исключаться ГФС. Пусковым фактором данного осложнения у таких больных чаще всего являются инфекции, поэтому особое внимание следует обращать на больных, у которых применялась интенсивная иммуносупрессия (прежде всего, индукционная терапия антилимфоцитарными антителами). Для верификации диагноза ключевое значение имеет морфологическое исследование костного мозга, возможно также обнаружение феномена гемофагоцитоза в биоптатах пораженных органов – печени, лимфатических узлов. При подтверждении ГФС следует отказаться от введения колонизирующих факторов. Лечение заключается в этиотропной терапии инфекций, редукции иммуносупрессии, введении в/в иммуноглобулина; при отсутствии эффекта от консервативной терапии выполняется трансплантатаэктомия. Но даже при своевременной диагностике ГФС и рано начатом лечении летальность при этом осложнении остается высокой. По-видимому, требуется дальнейшее изучение особенностей ГФС у реципиентов РТ и разработка новых подходов к его профилактике и лечению.

Литература

1. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation // *N Engl J Med*. 1983. Vol. 309. P. 809–815.
2. Anderegg B.A., Baillie G.M., Lin A. et al. Heparin-induced thrombocytopenia in a renal transplant recipient // *Am J Transplant*. 2005. Vol. 5. P. 1537–1540.
3. Andres E., Noel E., Maloisiel F. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced life-threatening agranulocytosis // *Arch Intern Med*. 2003. Vol. 163. P. 1975–1976.
4. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs // *Ann Intern Med*. 2007. Vol. 146. P. 657–665.
5. Ar M.C., Ozbalak M., Tuzuner N. et al. Severe bone marrow failure due to valganciclovir overdose after renal transplantation from cadaveric donors: four consecutive cases // *Transplant Proc*. 2009. Vol. 41 (5). P. 1648–1653.
6. Ardalan M.R., Shoja M.M., Tubbs R.S. et al. Postrenal transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis and thrombotic microangiopathy associated with parvovirus b19 infection // *Am J Transplant*. 2008. Vol. 8 (6). P. 1340–1344.
7. Asci G., Toz H., Ozkahya M. et al. High-dose immunoglobulin therapy in renal transplant recipients with hemophagocytic histiocytic syndrome // *J Nephrol*. 2006. Vol. 19 (3). P. 322–326.
8. Brennan D.C., Daller J.A., Lake K.D. et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 355. P. 1967–1977.
9. Chiurciu C., Ruggenti P., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy in renal transplantation // *Ann Transplant*. 2002. Vol. 7. P. 28–33.
10. De Saint Basile G., Fischer A. Defective cytotoxic granule-mediated cell death pathway impairs T lymphocyte homeostasis // *Curr Opin Rheumatol*. 2003. Vol. 15. P. 436–445.
11. Donadio C., Lucchesi A. Neutropenia after treatment of posttransplantation erythrocytosis with enalapril // *Transplantation*. 2001. Vol. 72. P. 553–554.
12. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A. et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357. P. 2562–2575.
13. Emadi A., Burns K.H., Confer B. et al. Hematological manifestations of nephropathic cystinosis // *Acta Haematol*. 2008. Vol. 119 (3). P. 169–172.

14. Emminger W., Zlabinger G.J., Fritsch G., Urbanek R. CD14(dim)/CD16(bright) monocytes in hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Eur J Immunol.* 2001. Vol. 31. P. 1716–1719.
15. Evens A.M., Kwaan H.C., Kaufman D.B. et al. TTP/HUS occurring in a simultaneous pancreas/kidney transplant recipient after clopidogrel treatment: Evidence of a nonimmunological etiology // *Transplantation.* 2002. Vol. 74. P. 885–887.
16. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.9.1. Haematological complications. Anaemia // *Nephrol Dial Transplant.* 2002. Vol. 17 (Suppl. 4). P. 48–49.
17. Fadeel B., Orrenius S., Henter J.-I. Induction of apoptosis and caspase activation in cells obtained from familial haemophagocytic lymphohistiocytosis patients // *Br J Haematol.* 1999. Vol. 106. P. 406–415.
18. Fadeel B., Orrenius S., Henter J.-I. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: Too little cell death may seriously damage your health // *Leuk Lymphoma.* 2001. Vol. 42. P. 13–20.
19. Farquhar J., Claireaux A. Familial hemophagocytic reticulosis // *Arch Dis Child.* 1952. Vol. 27. P. 519–525.
20. Favara B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a hemophagocytic syndrome // *Semin Diagn Pathol.* 1992. Vol. 9. P. 63–74.
21. Fisman D.N. Hemophagocytic syndromes and infection // *Emerg Infect Dis.* 2000. Vol. 6 (6). P. 601–608.
22. Freeman B., Rathore M.H., Salman E. et al. Intravenously administered immune globulin for the treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome // *J Pediatr.* 1993. Vol. 123. P. 479–481.
23. González-Posada J.M., Hernández D., Martín A. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a pancreas-kidney transplant recipient: response to dexamethasone and cyclosporine // *Clin Nephrol.* 2008. Vol. 70 (1). P. 82–86.
24. Gurkan A., Yakupoglu U., Yavuz A. et al. Hemophagocytic syndrome in kidney transplant recipients: report of four cases from a single center // *Acta Haematol.* 2006. Vol. 116 (2). P. 108–113.
25. Haddad E., Sulis M.L., Jabado N. et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood.* 1997. Vol. 89. P. 794–800.
26. 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. Vol. 42. P. 389–391.
27. Henter J.-I., Arico M., Elinder G. et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (primary HLH) // *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998. Vol. 12. P. 417–433.
28. Henter J.-I., Elinder G., Ost A. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Semin Oncol.* 1991. Vol. 18. P. 29–33.
29. Henter J.-I., Tondini C., Pritchard J. Histiocytic syndromes // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004. Vol. 50. P. 157–174.
30. Henter J.I., Horne A., Arico M. et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr Blood Cancer.* 2007. Vol. 48. P. 124–131.
31. Henter J., Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis // *J Pediatr.* 1997. Vol. 130. P. 358–365.
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. Vol. 28. P. 342–347.
33. Henter J.I., Samuelsson-Horne A., Arico M. et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation // *Blood.* 2002. Vol. 100. P. 2367–2373.
34. Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Eur J Pediatr.* 1983. Vol. 140. P. 221–230.
35. Janka G., Imashuku S., Elinder G. et al. Infection and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998. Vol. 12. P. 435–444.
36. Janka G.E., Schneider E.M. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis // *Br J Haematol.* 2004. Vol. 124. P. 4–14.
37. Karras A., Thervet E., Legendre C. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature // *Transplantation.* 2004. Vol. 77 (2). P. 238–243.
38. Kereveur A., McIlroy D., Samri A. et al. Up-regulation of adhesion and MHC molecules on splenic monocyte/macrophages in adult haemophagocytic syndrome // *Br J Haematol.* 1999. Vol. 104. P. 871–877.
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients // *Am J Transplant.* 2009. Vol. 9 (Suppl. 3). P. 1–157.
40. Luppi M., Barozzi P., Rasini V. et al. Severe pancytopenia and hemophagocytosis after HHV-8 primary infection in a renal transplant patient successfully treated with foscarnet // *Transplantation.* 2002. Vol. 74 (1). P. 131–132.
41. Mackie F., Verran D., Horvath J. et al. Severe thrombocytopenia with OKT3 use for steroid-resistant rejection in a cadaveric renal transplant recipient // *Nephrol Dial Transplant.* 1996. Vol. 11. P. 2378.
42. Mitsuhashi N., Fujita R., Ito S. et al. Delayed-onset neutropenia in a patient receiving rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. P. 1355.
43. Oloomi Z., Moayeri H. Cytomegalovirus infection-associated hemophagocytic syndrome // *Arch Iran Med.* 2006. Vol. 9. P. 284–287.
44. Paya C., Humar A., Dominguez E. et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients // *Am J Transplant.* 2004. Vol. 4. P. 611–620.
45. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group // *Lancet.* 1995. Vol. 345. P. 1321–1325.
46. Ponticelli C. De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation // *Clin Nephrol.* 2007. Vol. 67. P. 335–340.
47. Rajakariar R., Bhattacharyya M., Norton A. et al. Posttransplant T-cell lymphoma: a case series of four patients from a single unit and review of the literature // *Am J Transplant.* 2004. Vol. 4 (9). P. 1534–1538.
48. Risdall R.J., McKenna R.W., Nesbit M.E., Krivit W. Virus-associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis // *Cancer.* 1979. Vol. 44. P. 993–1002.
49. Romagnuolo J., Jewell L.D., Kneteman N.M., Bain V.G. Graft-versus-host disease after liver transplantation complicated by systemic aspergillosis with pancarditis // *Can J Gastroenterol.* 2000. Vol. 14 (7). P. 637–640.
50. Rostaing L., Fillola G., Baron E. et al. Course of hemophagocytic histiocytic syndrome in renal transplant patients // *Transplantation.* 1995. Vol. 60. P. 506–509.
51. Rouphael N.G., Talati N.J., Vaughan C. et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome // *Lancet Infect Dis.* 2007. Vol. 7. P. 814–822.
52. Sano T., Sakai H., Takimoto K., Ohno H. Rituximab alone was effective for the treatment of a diffuse large B-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome // *Int J Clin Oncol.* 2007. Vol. 12. P. 59–62.
53. Scott R., Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis // *Lancet.* 1939. Vol. 2. P. 194–198.
54. Segall L., Moal M.C., Doucet L. et al. Toxoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome in renal transplantation // *Transpl Int.* 2006. Vol. 19 (1). P. 78–80.
55. Smith K., Skelton H., Yeager J. et al. Military Medical Consortium for Applied Retroviral Research. Cutaneous histopathologic, immunohistochemical, and clinical manifestations in patients with hemophagocytic syndrome // *Arch Dermatol.* 1992. Vol. 128. P. 193–200.
56. Stepp S.E., Dufourcq-Lagelouse R., Le Deist F. et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Science.* 1999. Vol. 286. P. 1957–1959.
57. Stephan J.L., Donadieu J., Ledeist F. et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids, and cyclosporin A // *Blood.* 1993. Vol. 82. P. 2319–2323.
58. Sullivan K.E., Delaat C.A., Douglas S.D. et al. Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives // *Pediatr Res.* 1998. Vol. 44. P. 465–468.
59. Verbsky J.W., Grossman W.J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives // *Ann Med.* 2006. Vol. 38. P. 20–31.
60. Weng F.L., Pancoska C., Patel A.M. Fatal graft-versus-host disease presenting as fever of unknown origin in a pancreas-after-kidney transplant recipient // *Am J Transplant.* 2008. Vol. 8 (4). P. 881–883.
61. Wang S., Degar B.A., Zieske A. et al. Hemophagocytosis exacerbated by G-CSF/GM-CSF treatment in a patient with myelodysplasia // *Am J Hematol.* 2004. Vol. 77. P. 391–396.
62. Webster A.C., Lee V.W., Chapman J.R. et al. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients // *Cochrane Database Syst Rev.* 2006. CD004290.
63. Yang C.W., Lee J.H., Kim Y.G. et al. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in a hemodialysis patient: case report and review of the literature // *Nephron.* 1996. Vol. 72 (4). P. 690–692.