

**П. Е. Адамович, В. Р. Гейкер**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ВЭБ-АССОЦИИРОВАННОГО  
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО СИНДРОМА**

**Научные руководители: д-р мед. наук, доц. О. Н. Романова,  
канд. мед. наук, Н. В. Минаковская\***

*Кафедра детских инфекционных болезней*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*\*РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск*

**Резюме.** В статье приведены данные распространенности ВЭБ-ассоциированного ПТЛС среди пациентов, перенесших аллотГСК на базе ГУ «РНПЦ ДОГИ». Представлена клинико-лабораторная характеристика предикторов развития синдрома. Даны результаты лечения пациентов в зависимости от схемы терапии.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна-Барр, ВЭБ-ассоциированный посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром.

**Resume.** The article presents data on occurrence of EBV-associated PTLD among patients, who underwent alloHSCT in the BRCPOHI. It presents clinical and laboratory characteristics of the syndrome's predictors. The work shows the results of the patients' treatment depending on the regimen.

**Keywords:** Epstein-Barr virus, EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder.

**Актуальность:** Посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром (ПТЛС) представляет собой неконтролируемую пролиферацию клеток лимфоидного ряда (как правило, В-клеток, реже - клеток не В происхождения), возникающую у реципиентов внутренних органов или гемопоэтических стволовых клеток в результате иммуносупрессии [1]. Более чем в 90% случаев, особенно в педиатрической практике, он ассоциирован с Эпштейна-Барр вирусной (ВЭБ) инфекцией [1-2]. Основными факторами риска развития ПТЛС являются: а) деплеция Т-клеток в трансплантате, б) кондиционирование с использованием анти-Т антител (антитимоцитарный иммуноглобулин, АТГ), в) ВЭБ-серонегативный статус реципиента и ВЭБ-серопозитивный статус донора (инфекция от донора), г) неродственная и/или HLA-частично совместимая трансплантация (требуют большей иммуносупрессии) [3].

В соответствии с мировой статистикой, среди пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК), ПТЛС развивается редко, примерно в 1% случаев [4], однако при этом без своевременного лечения он является одним из самых серьезных и потенциально смертельных осложнений трансплантации, по данным литературы, уровень смертности составляет 30-60% [4].

Риск развития ПТЛС особенно высок в педиатрической практике (в 4 раза выше, чем у взрослых), так как дети чаще серонегативны до трансплантации и первично инфицируются ВЭБ только после нее, в ряде случаев – от ВЭБ-позитивного донора [5].

Изучение ранних признаков развития синдрома актуально, т.к. способствует его ранней диагностике и своевременному назначению терапии.

**Цель:** изучить ВЭБ-ПТЛС у пациентов, перенесших аллоТГСК в Республике Беларусь на базе ГУ «РНПЦ ДОГИ».

**Задачи:**

1. Изучить распространённость синдрома среди пациентов, перенесших аллоТГСК в Республике Беларусь на базе ГУ «РНПЦ ДОГИ».

2. Описать ранние клинико-иммунологические признаки развития ВЭБ-ПТЛС.

3. Оценить эффективность стратегии терапии данного синдрома.

**Материалы и методы.** Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с развившимся ВЭБ-ПТЛС, перенесших аллоТГСК на базе ГУ «РНПЦ ДОГИ» в период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2015 г. При изучении ИБ учитывались следующие клинико-лабораторные данные, являющиеся диагностическими критериями синдрома: лихорадка, лимфоаденопатия, спленомегалия, уровень тромбоцитов (абс) и нейтрофилов (%) в периферической крови, уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ, С-РБ и общего билирубина в биохимическом анализе крови. Также учитывалось наличие ДНК ВЭБ в плазме крови, определенное при молекулярно-биологическом исследовании методом ПЦР. Вместе с тем, проанализированы иммунологические параметры периферической крови (в %) пациентов до и в динамике после аллоТГСК в сравнении с таковыми контрольной группы пациентов, перенесших аллоТГСК без осложнений.

**Результаты и их обсуждение.** За период 10 лет (2005-2015 гг.) ВЭБ-ПТЛС развился у 9 из 181 пациента, перенесших аллоТГСК на базе ГУ «РНПЦ ДОГИ», что соответствует уровню в 5% и выше литературных данных.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов

№	Возраст (лет), пол	Диагноз	Донор	ВЭБ-серостатус реципиента (IgG)	ВЭБ-серостатус донора (IgG)
1	20, М	ОЛЛ	неродственный, HLA-совместимый	+	+
2	7, Ж	ОМЛ	неродственный, HLA-совместимый	-	+
3	11, М	ОМЛ	неродственный, HLA-совместимый	-	+
4	14, Ж	ОМЛ	неродственный, HLA-совместимый	-	+
5	19, Ж	ОМЛ	неродственный, HLA-частично совместимый	-	+
6	1, М	ЮММЛ	неродственный, HLA-совместимый	NA	-
7	23, Ж	ОЛЛ	неродственный, HLA-совместимый	NA	+
8	13, М	ОЛЛ	неродственный, HLA-частично совместимый	-	+
9	25, М	ОЛЛ	родственный, совместимый	-	+

В соответствии с таблицей 1, из числа пациентов четверо были женского пола, шестеро – мужского. Возраст пациентов варьировался от 1 до 25 лет, средний возраст составил 14,8 ( $\pm 7,8$ ) года. АллоТГСК была проведена в связи с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) 4 пациентам, острым лимфоидным лейкозом (ОЛЛ) – 4 пациентам, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ) – 1 пациенту. 8 из 9 пациентов перенесли неродственную аллоТГСК, 2 – частично не совместимую по HLA-системе, что является фактором риска ПТЛС. ВЭБ-серостатус (IgG) 2-х пациентов до трансплантации неизвестен, 1 пациент ВЭБ-серопозитивен, 6 – ВЭБ-серонегативны. При этом 8 из 9 доноров были ВЭБ-серопозитивны, что также фактор риска развития синдрома.

Среднее время от момента трансплантации до появления первых признаков развития ПТЛС составило 84 дня (от 47 до 150 дней), при этом у 6 пациентов признаки развились до +100 дня после аллоТГСК, у 3 после +100 дня.

Первыми признаками развития ПТЛС были (рисунок 1): лихорадка - у 7 пациентов (78%), гиперплазия лимфоидной ткани (лимфаденопатия, гиперплазия миндалин) - у 8 пациентов (89%), гепатоспленомегалия – у 8 пациентов (89%), увеличение уровней ЛДГ и АЛТ и АСТ – у 5 (56%) и 4 (44%) пациентов соответственно, увеличение уровня СРБ – у 5 пациентов (56%), увеличения уровня

общего билирубина – у 2 пациентов (22%). В общем анализе крови отмечалась лейкопения – у 7 пациентов (78%) и лейкоцитоз – у 1 пациента (11%) соответственно, тромбоцитопения – у 9 пациентов (100%). Всем пациентам по клиническим показаниям проводили качественное определение наличия ДНК ВЭБ в плазме крови методом ПЦР, у 100% пациентов результат положительный.

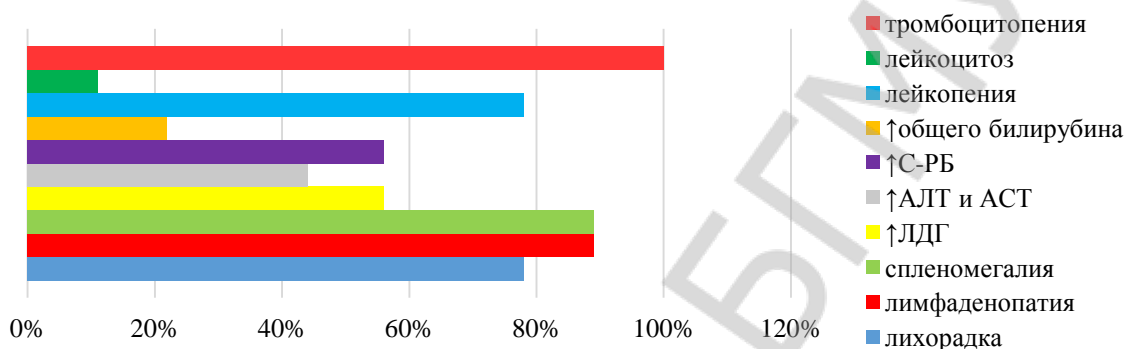


Рисунок 1 – Структурная характеристика клинических проявлений синдрома

Также мы исследовали показатели иммунограмм до аллоТГСК и на 30 и 60 день после нее в сравнении с контрольной группой, перенесшей аллоТГСК без осложнений. Мы провели статистический анализ достоверности различий результатов двух групп, однако достоверность доказана не была в связи с малым количеством пациентов в выборке и различием между количеством пациентов в исследуемой и контрольной группах. Учитывались уровни В-лимфоцитов (CD19+), Т-лимфоцитов (CD3+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+DR+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), Т-хелперов (CD4+), естественных Т-киллеров (CD3+CD56+).

Таблица 2. Уровни показателей иммунограммы (%) в исследуемой (ИГ) и контрольной (КГ) группах до (0), на +30 и +60 день после аллоТГСК

	CD19+		CD3+		CD3+DR+		CD8+		CD4+		CD3+CD56+	
	ИГ	КГ	ИГ	КГ	ИГ	КГ	ИГ	КГ	ИГ	КГ	ИГ	КГ
0	0,6	1,4	87,5	79,3	38,6	10,5	44,4	40,9	42,0	30,3	2,4	3,5
+30	5,4	0,3	22,6	60,8	9,1	20,6	17,7	36,5	4,9	12,7	6,1	3,4
+60	16,9	0,3	37,5	60,8	22,6	20,6	29,4	36,5	6,9	12,7	0,5	3,4

В соответствии с таблицей 2, отмечалось увеличение В-лимфоцитов в исследуемой группе пациентов по сравнению с контрольной, начиная с 30 дня. Отмечалось значительное снижение Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD4+, CD8+) на 30 день по сравнению с контролем и некоторая их реституция на 60 день, что, по всей видимости, связано с постепенным восстановлением иммунитета после аллоТГСК. Уровень активированных Т-лимфоцитов был ниже контрольного на 30 день и несколько выше него на 60 день, что можно объяснить активацией иммунитета в ответ на ВЭБ-инфекцию.

Пяти пациентам после определения положительной ДНК ВЭБ также было проведено иммунофенотипирование с определением CD20+ В-лимфоцитов. CD20+ – маркер зрелых В-лимфоцитов и трансформированных злокачественных ВЭБ-трансформированных В-лимфоцитов. В среднем на 12 ( $\pm 8,1$ ) день после определения ДНК ВЭБ уровень данных клеток составил 29,8% ( $\pm 10,8\%$ ).

Основной препарат, используемый для терапии ВЭБ-ПТЛС, - ритуксимаб (мабтера) – моноклональные антитела к CD20+ В-лимфоцитам.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (EBMT, 2001), выделяют следующие виды терапии ВЭБ-ПТЛС: упреждающая – при наличии положительной ПЦР к ДНК ВЭБ в плазме крови в отсутствие клинических проявлений заболевания; с лечебной целью - при наличии положительной ПЦР к ДНК ВЭБ в плазме крови и клинических проявлений заболевания.

Все пациенты получали терапию с лечебной целью. 8 из них получили мабтеру, 1 – ганцикловир и внутривенный иммуноглобулин. Выживаемость составила 56% (5). Шесть пациентов получили однократное введение мабтеры в дозировке 375мг/м<sup>2</sup>, выживаемость 50%. В то же время при назначении упреждающей терапии выживаемость, по данным литературы, составляет 100% [6]. Один пациент получил двукратное введение мабтеры, его исход благоприятный. Один – четырехкратное введение мабтеры, исход – смерть.

#### **Выводы:**

1 В Республике Беларусь ВЭБ-ПТЛС развивался в 5% случаев аллоТГСК, что выше мировых данных (1%) и может быть обусловлено: проведением аллоТГСК в РБ только с 1998 г.; назначением терапии с лечебной целью по клиническим показаниям.

2 Наиболее часто встречающимися первыми клиническими признаками развития ВЭБ-ПТЛС являются: тромбоцитопения (100%), лимфаденопатия (89%), спленомегалия (89%).

3 Повышение уровня В-лимфоцитов (CD19+) и снижение уровней всех пулов Т-лимфоцитов в иммунограмме уже на +30 день после аллоТГСК может служить предиктором начала развития ПТЛС.

4 Упреждающая терапия синдрома является более эффективной, чем терапия, назначаемая с лечебной целью. В связи с этим необходимо проводить более частый мониторинг наличия ДНК ВЭБ в плазме крови, а также ее количественное определение.

***P. E. ADAMOVICH, V. R. GEJKER***  
**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF EBV-ASSOCIATED  
POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER**

***Tutors: MD, Associate Professor O. N. Romanova,  
PhD N. V. Minakovskaya***

*Department of pediatric infectious diseases  
Belarusian state medical university, Minsk*

*Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk*

**Литература**

1. Post-transplant lymphoproliferative disease. / V. R. Dharnidharka, C. E. Araya // *Pediatr Nephrol.* - 2009 Apr. - №24(4) – p. 731-737.
2. Malignant lymphomas in transplantation patients / Penn I, Hammond W, Brettschneider L, et al. // *Proc.* – 1969 – №1 – p.106–118.
3. The role of HLA mismatch, splenectomy and recipient epstein-barr virus seronegativity as risk factors in post-transplant lymphoproliferative disorder following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. / Sundin M, Le Blanc K, Ringden O, Barkholt L, Omazic B, Lergin C et al. // *Haematologica* – 2006. – №91(8) – p. 1059–1067.
4. Post-transplant lymphoproliferative disorder in view of the new WHO classification: a more rational approach to a protean disease? / Mucha K, Foronczewicz B, Ziarkiewicz-Wroblewska B et al. // *Nephrol Dial Transplant* – 2010. - №25. - p 2089–2098.
5. Post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients. / Hussein K, Tiede Ch, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H // *Pathobiology* – 2013. - №80. – p. 289–296.
6. Prevention of Epstein-Barr virus- lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. / Joost W. J. van Esser, Hubert G. M. Niesters // doi:10.1182/blood. – 2002. - №99. – p. 4364-4369.