

П. Е. Адамович, В. Р. Гейкер
ВЭБ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ
СИНДРОМ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

*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 клиничко-лабораторная характеристика предикторов развития синдрома. Даны результаты лечения пациентов в зависимости от схемы терапии.

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

P. E. Adamovich, V. R. Gejker
EBV-ASSOCIATED LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER AFTER
ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM-CELL TRANSPLANTATION

Tutors: 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*

Resume. The article presents data on occurrence of EBV-associated PTLT 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, синдром ассоциирован с Эпштейна-Барр вирусной (ВЭБ) инфекцией [1-2]. В соответствии с мировой статистикой, среди пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), ПТЛС развивается редко, примерно в 1% случаев [3], однако является потенциально смертельным осложнением трансплантации: уровень смертности составляет 30-60% [3]. У детей риск развития ПТЛС в 4 раза выше, чем у взрослых [2].

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

Материалы и методы. Данные для исследования были получены в ходе ретроспективного анализа 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. Данные контрольной группы (10 человек) были получены методом случайного отбора также в ходе ретроспективного анализа историй болезни пациентов, перенесших аллоТГСК на базе ГУ «РНПЦ ДОГИ» без осложнений. Статистический анализ проводился с использованием программы «Statistica 10». Для оценки достоверности различий результатов в двух группах использовался U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. За десятилетний период (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.

В исследуемой группе пациентов четверо были женского пола, шестеро – мужского. Возраст варьировался от 1 до 25 лет, средний возраст составил 14,8 ($\pm 7,8$) года. АллоТГСК была проведена в связи с острым миелоидным лейкозом и острым лимфоидным лейкозом – 4 пациентам соответственно, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом – 1 пациенту. 8 из 9 пациентов перенесли неродственную аллоТГСК, 2 – частично не совместимую по HLA-системе, что является фактором риска для развития 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 представляет собой фактор риска развития синдрома. Время от момента трансплантации до появления первых признаков развития ПТЛС составило в среднем 84 дня (от 47 до 150 дней), при этом у 6 пациентов признаки развились до +100 дня после аллоТГСК, у 3 после +100 дня.

Выявлены следующие первые признаки развития ПТЛС: лихорадка – у 78% пациентов, гиперплазия лимфоидной ткани – у 89%, гепатоспленомегалия – у 89%, увеличение уровней ЛДГ и АЛТ и АСТ – у 56% и 44% пациентов соответственно, увеличение уровня СРБ – у 56%, увеличения уровня общего билирубина – у 22%. В общем анализе крови отмечалась лейкопения – у 78% и лейкоцитоз – у 11% пациентов соответственно, тромбоцитопения – у 100%. По клиническим показаниям всем пациентам было проведено качественное определение наличия ДНК ВЭБ в плазме крови методом ПЦР, у 100% пациентов результат положительный.

Уровни лабораторных показателей исследуемой группы пациентов были сравнены с таковыми контрольной группы на +80 день после аллоТГСК. Достоверные различия ($p < 0,05$) были выявлены в уровнях тромбоцитов периферической крови ($60,5 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов с ПТЛС и $168,4 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов контрольной группы), С-РБ (6,96 мг/дл и 0,41 мг/дл) и общего билирубина

(7,02 мкмоль/л и 5,66 мкмоль/л соответственно) в биохимическом анализе крови.

Мы также изучили показатели иммунограмм до аллоТГСК, на 30 и 60 день после нее в сравнении с контрольной группой, данные представлены в таблице 1. Достоверно доказано ($p < 0,05$) снижение уровня Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляций (CD3+DR+, CD4+) в исследуемой группе по сравнению с контрольной на 30 день после аллоТГСК с некоторой их реституцией на +60 день, что можно объяснить постепенным восстановлением иммунной функции у пациентов после аллоТГСК. Однако в исследуемой группе на +60 день уровень CD3+ клеток все еще достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контроле.

Таблица 1. Уровни показателей иммунограммы (%) в исследуемой (ИГ) и контрольной (КГ) группах до (0), на +30 и +60 день после аллоТГСК

| Клетки/ день | CD19+ | | CD3+ | | CD3+ DR+ | | CD4+ | | CD8+ | | CD3+ CD56+ | | CD16+ CD56+ | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|----------|----------------|-----------|
| | ИГ | КГ | ИГ | КГ | ИГ | КГ | ИГ | КГ | ИГ | КГ | ИГ | КГ | ИГ | КГ |
| +0 | 0,63 | 0,36 | 87,4 8 | 86,1 4 | 38, 6 | 15,9 8 | 42,0 5 | 38,6 4 | 44,4 3 | 41,6 8 | 2,4 3 | 4,3 8 | 9,7 | 11,1 |
| +30 | 5,44 | 2,62 | 22,6 4 | 72,0 3 | 9,1 2 | 43,2 4 | 4,9 | 18,2 | 17,7 4 | 40,7 8 | 6,1 | 4,5 3 | 55,6 2 | 20,0 6 |
| +60 | 21,8 7 | 20,7 3 | 26,0 5 | 55,9 5 | 13, 6 | 29,4 6 | 6,67 | 9,74 | 18,1 3 | 37,8 2 | 0,4 3 | 1,1 1 | 45,7 2 | 20,3 8 |

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

Основным препаратом, используемый для лечения ВЭБ-ПТЛС, является ритуксимаб (мабтера), который представляет собой моноклональные антитела к CD20+ В-лимфоцитам. В соответствии с рекомендациями Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (EBMT, 2001), существуют 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 исследуемые пациенты получали терапию с лечебной целью. 8 из них получили мабтеру, 1 – ганцикловир и внутривенный иммуноглобулин. Выживаемость составила 56%. В то же время при назначении упреждающей терапии выживаемость, по данным литературы, составляет 100% [4].

Заключение. Частота развития ВЭБ-ПТЛС в Республике Беларусь составляет 5% случаев аллоТГСК, что выше мировых данных (1%) и может быть объяснено проведением аллоТГСК в РБ только с 1998 г.; назначением терапии с лечебной целью по клиническим показаниям. Наиболее часто встречающимися первыми клиническими признаками развития ВЭБ-ПТЛС являются:

тромбоцитопения (100%), лимфаденопатия (89%), спленомегалия (89%). Снижение уровня Т-лимфоцитов, а также их субпопуляций (CD3+DR+, CD4+) в иммунограмме уже на +30 день после аллотГСК может служить предиктором возможного начала развития ПТЛС. Упреждающая терапия синдрома более эффективна, чем терапия, назначаемая с лечебной целью, что обуславливает необходимость проводить более частный мониторинг наличия ДНК ВЭБ в плазме крови, а также ее количественное определение.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 2 статьи в сборниках материалов, 3 тезисов докладов, получен 1 акт внедрения в учебный процесс кафедры детских инфекционных болезней УО «БГМУ».

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. / I. Penn, W. Hammond, L. Brettschneider, et al. // *Transplants Proc.* – 1969. – №1. – p.106–118.
3. Epstein-Barr virus infection / J. I. Cohen // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - №343. - p. 481-492.
4. Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease / K. Straathof, B. Savoldo, H. Heslop, C. Rooney // *Br J Hematology* – 2002. - №118. – p. 728.