

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ВЭБ-АССОЦИИРОВАННОГО ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО СИНДРОМА

Адамович П. Е., Гейкер В. Р., Романова О. Н., Минаковская Н. В.

*Белорусский государственный медицинский университет,
Кафедра детских инфекционных болезней
г. Минск*

РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск

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

Резюме. В статье приведены результаты изучения 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.

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

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]. У педиатрических пациентов он более чем в 90% случаев, ассоциирован с Эпштейна-Барр вирусной (ВЭБ) инфекцией [1-2]. К главным факторам риска развития ПТЛС относятся: 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 (т.к. они требуют большей иммуносупрессии) [3].

В соответствии с мировой статистикой, частота развития ПТЛС среди пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), составляет только 1% случаев [2], однако при этом без своевременного лечения синдром является одним из наиболее серьезных и потенциально смертельных осложнений трансплантации. По данным литературы, уровень смертности при развитии данного патологического состояния составляет 30-60% [2].

Риск развития ПТЛС в педиатрической практике в 4 раза выше, чем у взрослых, что обусловлено более высокой частотой серонегативности среди детского населения до трансплантации и первичным инфицированием детей ВЭБ только после нее, в ряде случаев – от ВЭБ-позитивного донора [3].

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

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. Данные для исследования были получены в ходе ретроспективного 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 лейкоцитов (%) в периферической крови, уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ, С-РБ и общего билирубина в биохимическом анализе крови. Вместе с тем учитывалось наличие ДНК ВЭБ в плазме крови, определенное при молекулярно-биологическом исследовании методом ПЦР. Проанализированы иммунологические параметры периферической крови (в %) пациентов до и в динамике после аллоТГСК в сравнении с таковыми контрольной группы пациентов, перенесших трансплантацию без осложнений.

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.

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) и острым лимфоидным лейкозом (ОЛЛ) – 4 пациентам соответственно, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ) – 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 (Рис. 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%). По клиническим показаниям всем пациентам было проведено качественное определение наличия ДНК ВЭБ в плазме крови методом ПЦР, у 100% пациентов результат положительный.

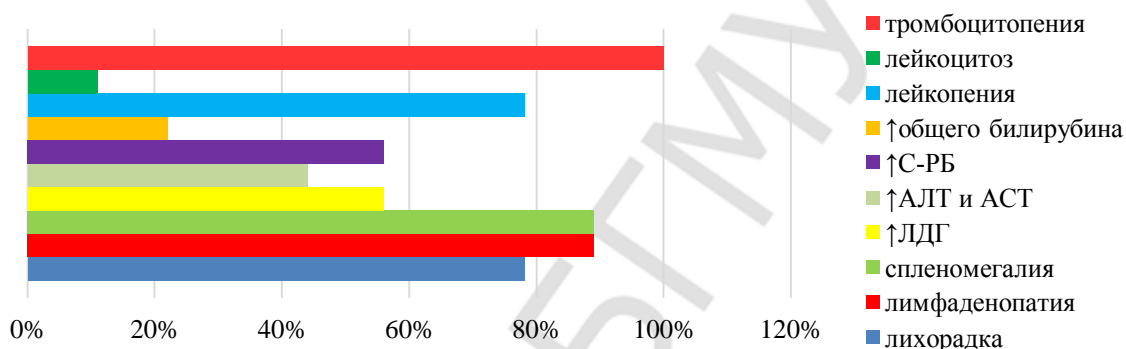


Рис. 1 – Структурная характеристика клинических проявлений синдрома

Мы также изучили показатели иммунограмм до аллоТГСК и на 30 и 60 день после нее в сравнении с контрольной группой (10 человек), перенесшей аллоТГСК без осложнений. Статистический анализ проводился с использованием программ «Excel 2016» и «Statistica 8.0». Для оценки достоверности различий в уровнях клеток у исследуемой и контрольной групп пациентов использовался U-критерий Манна-Уитни. Учитывались уровни В-лимфоцитов (CD19+), Т-лимфоцитов (CD3+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+DR+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), естественных Т-киллеров (CD3+CD56+), НК-клеток (CD16+CD56+).

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

Клетки/день болезни	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

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 2).

Достоверность различий в группах по другим показателям иммунограммы доказана не была, что, однако, может быть связано с малым количеством пациентов в исследуемой группе.

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% (5). Шесть пациентов получили однократное введение мабтеры в дозировке 375 мг/м², 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. 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.

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

3. 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.

4. Упреждающая терапия синдрома более эффективна, чем терапия, назначаемая с лечебной целью. Это обуславливает необходимость проводить более частый мониторинг наличия ДНК ВЭБ в плазме крови, а также ее количественное определение.

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.