

В. Р. Гейкер

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ
ЛИЦ И У ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОСУПРЕССИЕЙ**

Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. О. Н. Романова

Кафедра детских инфекционных болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

***Резюме.** В статье приведены данные клинических и лабораторных различий в течении ВЭБ-инфекции у иммунокомпетентных лиц и у пациентов с иммуносупрессией. Подтверждается корреляционная связь низкого уровня лимфоцитов и развития ПТЛС.*

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

***Resume.** The article presents data of clinical and laboratory differences in the course of EBV infection at immunocompetent individuals and patients with immunosuppression. Correlation of low lymphocyte count and development of PTLs is confirmed.*

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

Актуальность. По данным мировой статистики, вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) инфицировано более 90% населения планеты [1]. ВЭБ обладает тропностью к различным клеткам организма, но основная мишень - В-лимфоциты. Вирус наделяет их способностью непрерывно расти в культуре клеток, подавляя апоптоз и стимулируя пролиферацию [2].

Отсутствие адекватного контроля со стороны противовирусного иммунитета может привести к неконтролируемой пролиферации ВЭБ (+) В-клеток и развитию лимфопролиферативного синдрома – гетерогенной группы расстройств от поликлональных гиперплазий до агрессивных неходжкинских лимфом.

Группу риска развития синдрома составляют реципиенты органов и тканей, подверженные иммуносупрессивной терапии. Посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром (ПТЛС) развивается у 1-2% пациентов. Однако является одним из самых серьезных и потенциально смертельных осложнений трансплантации. По данным литературы, уровень летальности достигает 60% [3].

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

Цель: сравнить течение ВЭБ-инфекции у иммунокомпетентных лиц и пациентов на фоне иммуносупрессии.

Задачи:

1. Описать ранние клинико-лабораторные признаки развития ВЭБ у лиц с сохранным иммунитетом.
2. Описать ранние клинико-лабораторные признаки развития ВЭБ-ПТЛС.
3. Сравнить и проанализировать полученные данные.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный сравнительный анализ материалов медицинских карт стационарных пациентов.

Первую группу составили 9 пациентов в возрасте от 1 до 25 лет с развившимся ПТЛС после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на базе ГУ «РНПЦ ДОГИ» г. Минска в период 2005-2015 гг.

Вторую группу составили 30 иммунокомпетентных пациентов в возрасте от 2 до 17 лет, перенесших ВЭБ подтвержденный инфекционный мононуклеоз (ИМ) на базе УЗ «ДИКБ» г. Минска в период 2016 г. Группа была разделена на подгруппы в соответствии с периодикой детского возраста.

Первая группа (ПТЛС) сравнивалась со всей второй группой (ИМ) и с каждой возрастной подгруппой в отдельности.

Проанализирована карта стационарного пациента после аллогенной трансплантации печени, осложненной ВЭБ-инфекцией, но без развития ПТЛС. Возраст пациента 1 год.

Анализ проводился по клиническим и лабораторным признакам, являющимися критериями постановки диагноза ПТЛС [4,5]: лихорадка, лимфаденопатия, спленомегалия; в периферической крови - лейкоциты (абс), лимфоциты (% и абс), тромбоциты (абс), эритроциты; в биохимическом анализе крови - АЛТ, АСТ, ЛДГ, С-РБ, общий билирубин. Оценивались данные в момент постановки диагноза.

Статистический анализ данных проведен с помощью ПО «Statistica 10».

Результаты исследования представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (IQR). Для оценки достоверности полученных данных использовался U критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера.

Результаты и их обсуждение. Лихорадка наблюдалась у 60% пациентов с ИМ и у 44% с ПТЛС. Медиана в группе ПТЛС составила 38,0 °С.

Генерализованная лимфаденопатия и спленомегалия наблюдались у всех пациентов в каждой группе.

В группе ПТЛС по сравнению с ИМ отмечаются значительно меньшие уровни ($p < 0,05$) эритроцитов - 3,3 (IQR 3,2-3,4* 10^{12} кл/л), тромбоцитов - 48,5 (IQR 35-88* 10^9 кл/л), лейкоцитов - 2,9 (IQR 2,2-6,6* 10^9 кл/л), относительного числа лимфоцитов - 23 (IQR 5-24%), абсолютного числа лимфоцитов - 0,51 (IQR 0,46-0,99* 10^9 кл/л) в периферической крови; уровни АСТ 35,5 (IQR 27-49,4 МЕ/л), С-рб - 34,4 (IQR 25,7-74,1 мг/л). Различия установлены как между общими группами, так и между группой ПТЛС и возрастными подгруппами. Для наглядности данные предоставлены в таблице 1.

Таблица 1. Лабораторные показатели сравниваемых групп

Примечание: * $p > 0,05$

Группа	Лейкоциты* 10^9 /л	Лимфоциты %	Лимфоциты* 10^9 /л	Тромбоциты* 10^9 /л	Эритроциты* 10^{12} /л	АСТ МЕ/л	С-рб мг/л
	Me (IQR)						
ИМ	13,65 (11,7; 15,9)	13,65 (11,7; 15,9)	5,0 (4;7,2)	199 (157;256)	4,73 (4,4;4,9)	62,5 (42; 133,9)	6,5 5 (3,9; 24,3)
0-3 лет	13 (10,4; 15,3)*	35,7 (26,5; 45)*	3,92 (3,5;5,2)	190 (139;273)	4,4 (4,1;4,8)	39,1 (35; 85,8)*	39, 7 (6; 73, 4)*
3-7 лет	14,6 (11,9; 15,9)	34 (28;53)	4,4 (4;6,4)	232 (191;274)	4,7 (4,4;4,8)	96,4 (45,3; 151,5)	5,1 (4,2; 6,1)
7-12 лет	12,7 (7,1;14,5)	47 (28;54)	4,5 (3,4;7,2)	211 (157;288)	4,7 (4,5;4,9)	66 (49; 151,4)	6,8 (2,5; 27,1)
12-18 лет	13,9 (12,5; 20,6)	41 (38;62)	6 (5,1;9,1)	185 (157;222)	4,98 (4,3;5,3)	59,5 (44;104,1)	12, 8 (7; 33,1)
ПТЛС	2,9 (2,2;6,6)	23 (5;24)	0,5 (0,46; 0,99)	48,5 (35;88)	3,3 (3,2;3,4)	35,5 (27;49,4)	34, 4 (25,7; 74,1)
Алло-ТП	5,06	64	3,2	106	3,89	156	12, 8

Контроль за распространением инфекции осуществляется НК-клетками, CD8+ цитотоксическими лимфоцитами при участии CD4+ Т-хелперов, а также нейтрализу-

ющими антителами к gp350 – гликопротеину оболочки вируса. Гибель ВЭБ зараженных В-лимфоцитов связана не с опосредованным вирусом цитолизом, а с действием факторов противовирусного иммунитета [6,7]. Поэтому уровень Т-лимфоцитов играет одну из главных ролей в течении инфекции и ее исходе.

На сегодняшний день к факторам риска развития ПТЛС относят:

1 ВЭБ-серонегативный статус реципиента и ВЭБ-серопозитивный статус донора;

2 Деpletion Т-клеток в трансплантате;

3 Кондиционирование с использованием анти-Т антител (антитимоцитарный иммуноглобулин, АТГ);

4 Неродственная и/или HLA-частично совместимая трансплантация.

Терапия ПТЛС проводится согласно международным протоколам. Основной препарат – ритуксимаб (мабтера).

Выделяют 2 вида терапии (EBMT, 2011):

1 Упреждающая – при наличии положительной ПЦР к ДНК ВЭБ в плазме крови в отсутствие клинических проявлений заболевания;

2 С лечебной целью - при наличии положительной ПЦР к ДНК ВЭБ в плазме крови и клинических проявлений заболевания.

При назначении упреждающей терапии выживаемость, по данным литературы, составляет 100% [7]. Поэтому очень важно прогнозировать риск развития ПТЛС для своевременной адекватной терапии.

Одним из факторов прогнозируемого риска может быть предложен уровень абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови, поскольку более 70% составляют именно Т-клетки [8].

Для проведения оценки корреляции низкого уровня лимфоцитов в периферической крови и развития ПТЛС, составлена четырехпольная таблица сопряженности – таблица 2. Оценка проводилась по точному критерию Фишера одностороннему и двустороннему – таблица 3.

Таблица 2. Четырехпольная таблица сопряженности фактора риска и ПТЛС.

Фактор риска	Исход есть (ПТЛС)	Исхода нет	Сумма строк
Лимфоциты <1000 кл/мкл	7 (38,89%)	1 (5,56%)	8 (44,4%)
Лимфоциты >1000 кл/мкл	2 (11,11%)	8 (44,44%)	10 (55,56%)
Сумма столбцов	9 (50%)	9 (50%)	18

Таблица 3. Данные расчетов

Точный критерий Фишера	
односторонний	p=0,0076
двусторонний	p=0,0152

Фактор риска – уровень лейкоцитов меньше 1000 кл/мкл. У группы ПТЛС такой уровень клеток наблюдался у 7 из 9 пациентов, а в группе ИМ - в подгруппе 7-12 лет у 1 пациента из 9. Корреляция подтверждается точном критерием Фишера.

У пациента с аллоТП абсолютное число лимфоцитов превысило 3000 кл/мкл. Снижение иммуносупрессивной нагрузки привело в последующем к клиническому выздоровлению пациента без применения этиотропного лечения.

Выводы

1 Течение ВЭБ-инфекции у пациентов, подверженных иммуносупрессии, имеет свои характерные объективные особенности, которые необходимо учитывать в диагностическом поиске.

2 К развитию ПТЛС склонны пациенты с уровнем лимфоцитов менее 1000 кл/мкл, что может быть отнесено к перечню факторов риска развития синдрома.

3 Для решения вопроса о применении превентивной этиотропной терапии ПТЛС при наличии подтвержденной ВЭБ-инфекции, можно оценивать относительный и абсолютный уровень лимфоцитов: начинать терапию при уровне клеток в периферической крови <1000 кл/мкл. В ином случае ограничиться снижением интенсивности иммуносупрессии.

V. R. Gejker

CLINICAL-LABORATORY PECULIARITIES OF THE CURRENT EBV-INFECTION AT IMMUNOCOMPETENT PERSONS AND PATIENTS WITH IMMUNOSUPPRESSION

Tutor MD, professor O. N. Romanova

Department of pediatric infectious diseases

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1 Williams H, Crawford DH. Epstein-Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice. / Williams H, Crawford DH. // Blood. - 2006 - №107(3) – P. 862-871

2 CD40 ligand is a critical effector of Epstein-Barr virus in host cell survival and transformation. / Imadome K-I, Shirakata M, Shimizu N, et al. // Proc Natl Acad Sci USA – 2003 – №100 – P. 7836–7840

3 Stephen Gottschalk, Cliona M. Rooney, Helen E. Heslop. Post-transplant lymphoproliferative disorders / Stephen Gottschalk, Cliona M. Rooney, Helen E. Heslop // Annu. Rev. Med. - 2005. – №56 – P. 29–44

4 Prognostic factors in patients with post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in the rituximab era. / Ghobrial IM, Habermann TM, Ristow KM, et al. // Leuk Lymphoma – 2005 – №46 - P. 191.

5 Application of the ELISPOT assay to the characterization of CD8(+) responses to Epstein-Barr virus antigens. / J. Yang, V.M. Lemas, I.W. Flinn et al. // Blood – 2000. – №95(1). – P. 241-248.

6 Кудин А. П. ВЭБ-инфекция у детей: учеб.-метод. пособие / А. П. Кудин. – Мн : БГМУ, 2006. – 32 с.

7 Joost W. J. van Esser, Hubert G. M. Niesters. 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. // Blood - 2002 – №99 – P. 4364-4369

8 Ярилин А.А. Иммунология./ А.А. Ярилин - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2010. - 752 с.