

В. Р. Гейкер
О ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОМ СИНДРОМЕ.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Научный руководитель д-р мед. наук, проф. О. Н. Романова
Кафедра детских инфекционных болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье приведены современные данные об эпидемиологии, патофизиологии синдрома, клинических проявлениях, критериях постановки диагноза и стратегиях терапии заболевания. Описаны собственные клинические наблюдения.

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

Resume. The article presents modern data on epidemiology, pathophysiology of the syndrome, clinical manifestations, criteria for diagnosis and strategies for the treatment of the disease. Own clinical observations are described.

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

Актуальность. Пост-трансплантационный лимфопролиферативный синдром (ПТЛС) - лимфоидная или плазмочитарная пролиферация, развивающаяся вследствие иммуносупрессии у реципиентов органов или стволовых клеток. У реципиентов внутренних органов риск развития лимфом примерно в 10 раз выше в сравнении с общей популяцией. Заболеваемость ПТЛС у них достигает 20%. ПТЛС является одним из наиболее серьезных осложнений трансплантации. До 2000 года летальность пациентов с синдромом достигала 80%. С введением новых подходов к ведению пациентов и диагностике ВЭБ-инфекции и ПТЛС, включающие использование мониторинга с помощью ПЦР, упреждающую терапию и своевременное лечение ритуксимабом, были достигнуты значительные улучшения в результатах. Однако до сих пор летальный исход наступает у трети пациентов. [1]

Цель: осветить проблему лимфопролиферативного синдрома у пациентов после трансплантации органов и тканей, привести современные данные о подходах к терапии синдрома, а так же привести пример своих клинических наблюдений.

Задачи:

1. Провести литературный обзор по теме ПТЛС.
2. Привести современные данные об эпидемиологии, патофизиологии синдрома, клинических проявлениях, критериях постановки диагноза и стратегиях терапии заболевания.
3. Описать собственные клинические наблюдения.

Материалы и методы. Проведен анализ научных статей с использованием сервера PubMed по ключевым словам «Epstein-Barr virus related post transplantation lymphoproliferative disorder», «epstein-barr virus infection» за 2015-2017 гг. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 3 стационарных пациентов, находившихся в ОЗ «ГДИКБ» г. Минска с диагнозом «ВЭБ-ассоциированный посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром» после трансплантации печени.

Результаты и их обсуждение. Все лимфомы, возникающие у пациентов получающих иммуносупрессивную терапию вследствие трансплантации, считаются

ПТЛС. Заболевание, ассоциированное с ВЭБ, возникшее после трансплантации, классифицируется как ВЭБ-ПТЛС. Большинство ПТЛС (90%) развиваются из В-лимфоцитов, но могут также возникать из Т-клеток, натуральных киллеров, антиген-специфических цитотоксических лимфоцитов, однако значительно реже. 50-80% случаев развития ПТЛС вызваны вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Оставшиеся 20-50% ПТЛС являются ВЭБ-негативными, но их этиологический триггер в настоящее время не установлен. У реципиентов внутренних органов риск развития лимфом в 10 раз выше в сравнении с общей популяцией. Заболеваемость ПТЛС зависит от трансплантированного органа. Реципиенты кишечника и полиорганных трансплантатов имеют наибольший риск (12-17%), за ними следуют реципиенты легких (6-10%), сердца (3-5%), печени (2-3%) и почек (1,5-2,5%). Реципиенты гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) имеют самый низкий риск (<2%). [1,2]

Среднее время развития ПТЛС имеет бимодальное распределение: первый пик развития синдрома приходится на первые 2 года после трансплантации, второй пик - между 5 и 10 годами. В связи с этим реципиенты органов и гемопоэтических клеток должны тщательно наблюдаться клинически, вместе с мониторингом ДНК ВЭБ (в цельной крови, плазме или сыворотке) не менее 1 года после трансплантации. [3]

Диагностическое обследование на ВЭБ-ПТЛС включает: (А) физикальный осмотр (обращается внимание на лихорадку, тонзиллит, аденопатию и органомегалию); (В) мониторинг вирусной нагрузки ДНК-ВЭБ с помощью ПЦР; (С) эндоскопию, в случае желудочно-кишечных симптомов; (D) ПЭТ/КТ визуализацию; (Е) биопсию тканей с гистологическим исследованием. [3]

При манифестации ВЭБ-ПТЛС после трансплантации наблюдаются следующие симптомы: лихорадка, увеличение лимфатических узлов, спленомегалия, гепатомегалия (33%) фарингит, тонзиллярная и аденоидная гипертрофия. Желудочно-кишечные проявления (29%): диарея, боль в животе, ЖК кровотечение, рвота, анорексия, энтеропатия с потерей белка, потеря веса, кишечные язвы или кишечная непроходимость, перфорация. Дисфункция аллотрансплантата (11%) которая часто может быть ошибочно принята за отторжение. Симптомы поражения ЦНС (11%). Также возможна манифестация в отдельном органе в виде гепатита (5-12%), пневмонита (4%), почечной или яичниковой дисфункции. Гематологические проявления: лейкопения, тромбоцитопения или гемолитическая анемия. Также, выделяют так называемый фульминантный ПТЛС, характеризующийся лихорадкой и гипотонией, изначально неотличимый от сепсиса и требует оперативной оценки и вмешательства. [3,4]

Диагноз ВЭБ-ПТЛС может быть выставлен как вероятный и верифицированный:

Вероятный ВЭБ-ПТЛС: значительная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия или другие проявления ВЭБ в органах-мишенях (без биопсии тканей, но при отсутствии другой документированной причины) вместе с обнаружением ВЭБ-ДНК в крови.

Верифицированный ВЭБ-ПТЛС: обнаружение нуклеиновых кислот или кодируемых белков ВЭБ в образце ткани вместе с симптомами и/или признаками поражения тропного вирусом органа. Обнаружение только нуклеиновой кислоты ВЭБ в крови не является достаточным для постановки диагноза ВЭБ-ПТЛС.

Однако стоит учитывать, что значительный уровень ВЭБ-ДНК в крови даже без наличия клинических симптомов ВЭБ-инфекции, является показанием для превентивной терапии. В настоящее время имеющиеся данные не позволяют установить конкретный уровень вирусной нагрузки, ведущий к развитию заболевания и требующий старта упреждающей терапии. [3]

Профилактические и лечебные подходы ВЭБ-ПТЛС включают: снижение иммуносупрессии, применение ритуксимаба (анти-CD20 моноклональных антител), ВЭБ-Цитотоксические лимфоциты и химиотерапию. Снижение иммуносупрессии позволяет восстанавливать и развивать иммунный ответ против ВЭБ. [1]

Пациент Р. 1 год. Диагноз: состояние после оперативного лечения (трансплантация печени) по поводу вторичного биллиарного цирроза печени на фоне атрезии желчных ходов; системная ВЭБ-инфекция. На 4-й месяц после трансплантации обнаружена ДНК ВЭБ в плазме крови методом ПЦР в количестве 240000 копий/мл. В иммунограмме обнаружены CD20 клетки - 35,8% (рост CD20 клеток может косвенно свидетельствовать о В-клеточной лимфопрлиферации, в т.ч. развитии ПТЛС, референтные значения 3-19%).

Клинических данные: гепатомегалия (+4 см), спленомегалия (+4 см). ОАК: тромбоцитопения (106×10^9 /мкл), анемия легкой степени (Hb 106 г/л), СОЭ 35 мм/ч; БАК: СРБ - 12 мг/л, АСТ - 156 МЕ, АЛТ - 233 МЕ, ГГТП - 1042 МЕ, ЩФ - 2448 МЕ; УЗИ ОБП: гиперплазия внутрибрюшных лимфоузлов.

В качестве упреждающей терапии ПТЛС выполнено снижение иммуносупрессивной нагрузки, получаемой пациентом по поводу пересадки органа, в 2 раза. После снижения иммуносупрессии, наблюдалась положительная динамика. Спустя 14 дней ДНК ВЭБ в плазме крови методом ПЦР 140000 копий/мл. Заболевание не прогрессировало. В последующем иммуносупрессивная нагрузка восстановлена до прежнего уровня.

Пациент С., 1 год. Диагноз: Состояние после оперативного лечения (трансплантация печени) на фоне атрезии желчных ходов; Сепсис. ВЭБ-инфекция. ПТЛС. Серозный менингит. Правосторонняя полисегментарная пневмония верхней и нижней доли, ДН 2. СПОН: панцитопенический синдром, инфекционно-токсическая почка. Кандидоз слизистой рта.

На 5-м месяце после трансплантации обнаружена ДНК ВЭБ в плазме крови методом ПЦР, на 6-м - в количестве 48000 копий/мл.

На 7-м месяце ДНК ВЭБ в плазме крови методом ПЦР - 170000 копий/мл, вместе с клиническими проявлениями. В иммунограмме обнаружены CD20 клетки - 29,1%.

Клинических данные: t^0 тела субфебрильная, с подъемами до 38,5 °С, ЧСС 152/мин, ЧД 62/мин, затруднение носового дыхания, серый налет на миндалинах, пятнисто-папулезная сыпь, увеличение подчелюстных, шейных, подмышечных, паховых лимфоузлов, гепатоспленомегалия (у входа в малый таз).

ОАК: лейкопения ($2,1 \times 10^9$ /мкл), тромбоцитопения (138×10^9 /мкл), анемия средняя, гипохромная, микроцитарная (Hb 72 г/л), анизоцитоз; БАК: СРБ - 79 мг/л, ГГТП - 107 МЕ, ЩФ - 739 МЕ. СМЖ - цитоз 19 кл/мкл, (нейтрофилы 18%, лимфоциты 82%), белок 0,5 г/л.

КТ-ОГК: Правосторонняя полисегментарная пневмония верхней доли, реактивный плеврит; УЗИ ОБП: лимфоаденопатия внутрибрюшных лимфоузлов. Другие возбудители не найдены.

В качестве упреждающей терапии ПТЛС выполнено снижение иммуносупрессивной нагрузки, получаемой пациентом по поводу пересадки органа, в 2 раза. После снижения иммуносупрессии, наблюдалась положительная динамика. Заболевание не прогрессировало. В последующем иммуносупрессивная нагрузка восстановлена до прежнего уровня.

Пациент Е., 5 лет. Диагноз: Состояние после оперативного лечения (трансплантация печени) на фоне атрезии желчных ходов, спленэктомия; сепсис; менингоэнцефалит; двусторонняя полисегментарная пневмония; ВЭБ-ПТЛС.

На 4-м году после трансплантации появились жалобы на подъем температуры тела до 38,3 °С, вялость, рвоту. Клинические данные: t^0 тела 36,0 °С. Сознание угнетено (ШКГ 11-12), ЧСС 148/мин, ЧД 32/мин, гипотония (потребность в кардиотониках), симптом бледного пятна 3 с, увеличение шейных лимфоузлов.

ОАК: лейкоцитоз ($54,6 \times 10^9/\text{мкл}$), нейтрофилия (87%), сдвиг формулы влево (пя 37%), тромбоцитопения ($79 \times 10^9/\text{мкл}$); БАК: СРБ - 159 мг/л, мочевины - 11,2 ммоль/л, креатинин - 253 мкмоль/л, АСТ - 356 МЕ, АЛТ - 162 МЕ, ЛДГ - 3991 МЕ, ЩФ - 135МЕ; ПКТ - 121 нг/мл МНО - 3,02, ПВ - 36 с, ПТИ - 39%, кровоточивость десен. Обнаружена ДНК ВЭБ в плазме крови методом ПЦР.

СМЖ – цитоз 63 кл/мкл (94% нейтрофилы), белок 0,94 г/л. МРТ – объемное образование средостения справа (лимфома, лимфангиома?). Спустя 14 дней после госпитализации ДНК ВЭБ в плазме крови методом ПЦР - 126 копий/мл. CD20 клетки - 43,5%. Спустя следующие 10 дней – 846 копий/мл. CD20 клетки - 70%.

В качестве упреждающей терапии ПТЛС выполнено снижение иммуносупрессивной нагрузки, получаемой пациентом по поводу пересадки органа, в 2 раза. После снижения иммуносупрессии, наблюдалась положительная динамика. ДНК ВЭБ в плазме крови методом ПЦР - 496 копий/мл. Заболевание не прогрессировало. Другие возбудители не найдены.

Выводы

1. Проблема ПТЛС остается до конца неизученной, остаются открытыми вопросы ранней диагностики синдрома, выбора терапии, времени ее начала.
2. ПТЛС может манифестировать в виде сепсиса.
3. Благоприятный исход заболевания зависит от полноценности иммунитета пациента.

V. R. Gejker

POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER. LITERATURE REVIEW. CASES FROM PRACTICE

*Tutor MD, professor O. N. Romanova
Department of pediatric infectious diseases
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Post-transplant lymphoproliferative disorders / Vikas R Dharnidharka, Angela C Webster, et al. // Nature Reviews. Disease Primers. - 2016 - №2:15088. - P. 1-20.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L./ WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). // Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. – 2017-IARC: Lyon. – 588 P.
3. Jan Styczynski, Walter van der Velden, Christopher P. Fox Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines / Jan Styczynski, Walter van der Velden, Christopher P. Fox et al. // Haematologica – 2016.-№101 (7)-P. 803-811.
4. James M. Anderson EBV Work Group, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based clinical care guideline for Management of EBV-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant, Guideline / James M. Anderson // Center for Health Systems Excellence – 2011. – 18 P.

РЕПОЗИТОРИЙ БГУИР