

РОЛЬ ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ В РЕАКТИВАЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Климкович С.М., Романова О.Н.

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

Ключевые слова: цитомегаловирус, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый лейкоз.

Резюме: в статье приведены результаты изучения распространенности реактивации ЦМВ-инфекции среди детей и молодых взрослых с острыми лейкозами, перенесших алло-ТГСК на базе ГУ «РНПЦ ДОГИ». Определены факторы предтрансплантационной подготовки, ассоциированные с увеличением риска реактивации инфекции.

Resume: the article presents the results of studying the prevalence of reactivation of CMV infection among children and young adults with acute leukemia who underwent allo-HSCT in the BRCPOHI. The factors of pre-transplant preparation associated with increased risk of CMV reactivation were determined.

Актуальность. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является общепризнанным методом лечения детей очень высокой группы риска острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и высокой группы острого миелобластного лейкоза (ОМЛ). Применение алло-ТГСК у этих групп пациентов значительно улучшает их выживаемость по сравнению с химиотерапевтическими режимами [1]. Однако состояние иммуносупрессии после трансплантации, вызванное миелотоксическим действием режима кондиционирования, необходимость использования иммуносупрессивных препаратов приводят к реактивации латентных инфекций, в том числе и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Актуальность ЦМВИ обусловлена высоким риском возникновения тяжелых жизнеугрожающих органных нарушений и повышению летальности у иммунокомпрометированных пациентов [3]. По данным литературы, частота реактивации ЦМВИ у пациентов после алло-ТГСК составляет 50-70%, манифестной формы инфекции (ЦМВ-болезни) – от 10 до 40%; уровень смертности, обусловленной ЦМВ - ассоциированной пневмонией, может достигать 70% [2].

Как указывают исследования, к главным факторам риска реактивации ЦМВИ у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток относятся следующие особенности предтрансплантационной подготовки реципиента:

- 1) использование миелоаблативного режима кондиционирования (МАК);
- 2) серопозитивность пациента, сочетание серологического статуса донора и реципиента (Д/Р) «Д-/Р+» и «Д+/Р+»;
- 3) использование неродственного/HLA-частично совместимого донора;
- 4) трансплантация с Т-деплецией, применение антиtimoцитарного глобулина (АТГ), тотальное облучение тела (ТОТ);
- 5) применение высоких доз иммуносупрессивных препаратов [2,4].

Цель: изучить влияние факторов риска, связанных с особенностями предтрансплантационной подготовки, на частоту реактивации ЦМВИ после алло-ТГСК у детей и молодых взрослых с острыми лейкозами.

Задачи:

1. Изучить частоту реактивации ЦМВИ после алло-ТГСК;
2. Определить факторы, влияющие на частоту реактивации ЦМВИ у детей и молодых взрослых, перенесших алло-ТГСК на базе ГУ «РНПЦ ДОГИ».

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного пациента 28 детей и молодых взрослых (18-29 лет); медиана возраста - 14,0 (2...29) лет, которым на базе ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» с сентября 2018 г. по сентябрь 2020 г. было выполнено 29 алло-ТГСК по поводу различных форм острого лейкоза. У одного пациента была проведена повторная трансплантация в связи с недостаточностью трансплантата.

Для определения ЦМВ-статуса донора применялись следующие методы лабораторной диагностики: иммуноферментный анализ (ИФА) с целью обнаружения специфических иммуноглобулинов класса G (IgG); статуса реципиента – ИФА (IgM, IgG), полимеразная цепная реакция (ПЦР; ДНК ЦМВ). В качестве субстрата исследования использовалась плазма крови.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью непараметрических методов статистики с использованием программного обеспечения StatSoft Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде медианы и размаха, категориальные в виде количества и процента от численности в группе. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Из 29 трансплантаций 15 были выполнены пациентам мужского пола (52%) и 14 - женского (48%). По поводу ОЛЛ произведено 16 трансплантаций (55%), ОМЛ – 11(38%), острого бифенотипического лейкоза – 2 (7%). Средний возраст на момент алло-ТГСК составил 14,0 (2...29) лет.

Частота реактивации ЦМВИ в нашем исследовании составила 38% (n=11) с медианой реактивации +60 (4...235) дней. Медиана возраста у пациентов данной группы - 18,5 (6...29) лет, причем 72% всех случаев приходится на пациентов старше 14 лет. Распределение по полу показало незначительное преобладание пациентов мужского пола (1,2:1). Наиболее уязвимым периодом по реактивации инфекции стал 1-й месяц после трансплантации. В этом периоде наблюдали репликацию вируса в 63,6% всех случаев ЦМВ-реактивации (n=7).

Успех аллогенной трансплантации во многом определяется подбором наиболее совместимого донора, эффективностью профилактических схем препаратов в отношении иммунологических осложнений трансплантации и сопроводительной профилактической терапии инфекционных осложнений.

Активная профилактика ЦМВИ с использованием ганцикловира у исследуемой группы пациентов перед трансплантацией (при наличии серопозитивности; IgG+) не проводилась в связи с миелотоксичностью препарата в отношении трансплантата. Применение противовирусных препаратов (в соответствии с рекомендациями 7-й Европейской конференции по инфекциям у пациентов с лейкозами (ESIL-7, 2017)), учитывая специфичность трансплантации, может быть оправдано только в рамках упреждающей терапии (при наличии ПЦР+) для снижения риска развития ЦМВ-

болезни. Упреждающую терапию получили все ПЦР-положительные реципиенты (n=11).

Наибольшие проблемы алло-ТГСК связаны с тем, что только около 25% пациентов имеют HLA-совместимого родственного донора, и в ряде случаев единственным методом выбора терапии заболевания является трансплантация от неродственного или гаплоидентичного донора.

В модель унивариантного факторного анализа нами были включены факторы, связанные со следующими характеристиками подбора донора и реципиента: возраст реципиента на момент трансплантации, источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК; CD34), родственное отношение (тип) донора, HLA-совместимость и серологический ЦМВ-статус донора и реципиента. Характеристика последних представлена в таблице 1. Было установлено значительное увеличение риска реактивации инфекции у пациентов старше 14 лет (p=0,05), что, очевидно, связано с тенденцией к увеличению ЦМВ-серопозитивности с возрастом, и при использовании периферических стволовых кроветворных клеток (ПСКК) в качестве источника ГСК (p=0,002), что, вероятнее всего, связано с увеличением ЦМВ-инфицирующей дозы, поскольку, как указывают исследования, гемопоэтические предшественники могут являться резервуаром инфекции и передавать вирусный геном периферическим стволовым клеткам [5].

Несмотря на тенденцию к увеличению риска реактивации ЦМВИ при использовании гаплоидентичных и неродственных доноров (55,5% и 35,7% соответственно), а также при ЦМВ-статусе «Д-/P+» (67%), статистически значимых различий в частоте инфекции выявлено не было.

Таблица 1 – Характеристика реципиентов и доноров

Исследуемый фактор риска	Реактивация ЦМВ, n (%)	p
1. Возраст (годы)		
≤14 лет (n=14)	3 (21.4)	p=0,05
>14 лет (n=15)	8 (53.3)	
2. Источник ГСК		
Костный мозг (n=10)	-	p=0,002
Периферические стволовые кроветворные клетки (ПСКК); (n=19)	11 (57.8)	
3. Тип донора		
Родственный HLA-совместимый (n=5)	1 (20)	p= 0,181
Гаплоидентичный (n=9) *	5 (55.5)	
Неродственный HLA-совместимый (n=14)	5 (35.7)	
Неродственный HLA - частично совместимый (n=1)	-	
4. ЦМВ-статус донора и реципиента (Д/Р)		
Д+/P+ (n=21)	7 (33)	p= 0,124
Д-/P+ (n=6)**	4 (67)	
Д-/P- (n= 1)	-	
Д+/P- (n=1)	-	

Примечание – 1 * – по отношению к неродственным и родственным HLA-совместимым донорам; 2 ** – Д-/P+ в сравнении с Д+/P+; Д-/P-; Д+/P-

Поскольку алло-ТГСК сопряжена с высоким уровнем развития тяжелых иммунологических осложнений, к которым в первую очередь относится реакция «трансплантат против хозяина»: острая (oРТПХ) и хроническая хРТПХ (>100 дней после трансплантации), все реципиенты получали базовые иммуносупрессивные схемы на основе ингибиторов кальциневрина (CNI), метотрексата (MTX) и микофенолата мофетила (MMF). Кроме того, при гаплоидентичной трансплантации все пациенты (n=9) с целью профилактики oРТПХ получали посттрансплантационный циклофосфамид (ptCY). Характеристика методов предтрансплантационной подготовки реципиентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика методов предтрансплантационной подготовки реципиентов

Исследуемый фактор риска	Реактивация ЦМВ, n (%)	p
1. Режим кондиционирования		
МАК (n=28)	10 (35.7)	p= 0,606
Редуцированная интенсивность (РИК) (n=1)	1 (100)	
2. Использование АТГ		
Да (n=16)	6 (37.5)	p= 0,628
Нет (n=13)	5 (38.5)	
3. Тотальное облучение тела (TOT)*		
Да (n=12)	5 (41.6)	p= 0,513
Нет (n=17)	6 (35.3)	
4. Профилактика oРТПХ (ptCY¹)		
Да (n=9)	5 (55.5)	p= 0,164
Нет (n=20)	6 (30)	
5. Базисная иммуносупрессивная терапия		
CNI ² (n=6)	2 (33.3)	p= 0,092
CNI+MTX ³ (n=14)	4 (28.5)	
CNI+MMF ⁴ +ptCY (n=8)	5 (62.5)	
CNI+ ptCY (n=1)	-	

Примечание – 1 * – применялось у пациентов старше 10 лет; 2 ¹–Посттрансплантационный циклофосфамид; 3 ²– Ингибитор кальциневрина; 4 ³– Метотрексат; 5 ⁴–Микофенолата мофетил

В результате анализа статистически значимых данных об увеличении частоты ЦМВ-реактивации при использовании вышеназванных схем нами получено не было (p>0,05). Однако наблюдалась тенденция к повышению частоты реактивации при применении 3-ней иммуносупрессивной схемы (CNI+MMF+ptCY) (p=0,092). Данную схему получали 89% (n=8) реципиентов после гаплоидентичной трансплантации. Статистически значимых различий в реактивации инфекции у реципиентов алло-ГСК при использовании миелоаблативного режима кондиционирования, АТГ и TOT получено не было (p>0,05).

Выводы:

1. Частота реактивация ЦМВИ у детей и молодых взрослых с острыми лейкозами ниже мировых значений;

2. Риск реактивации цитомегаловирусной инфекции увеличивается с возрастом реципиента (>14 лет), при использовании в качестве источника ГСК периферических стволовых кроветворных клеток;

3. Отмечена тенденция к увеличению частоты инфекции после гаплоидентичной трансплантации при использовании 3-ной схемы иммуносупрессантов (CNI+MMF+ptCY).

Литература

1. Алейникова О.В., Янушкевич П.Г., Марейко Ю.Е. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах у детей, подростков и молодых взрослых в Республике Беларусь // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(2):62-70.
2. Boeckh M. New insights into cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplant // Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2017; 15(7):515-517.
3. Green M., Leisenring W., Xie H. et Al. CMV viral load and mortality after hematopoietic cell transplantation: a cohort study in the era of preemptive therapy // Lancet Hematology. 2016; 3(3):119-127.
4. Sousa H., Boutolleau D., Ribeiro J. et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review // Biology of blood and marrow transplantation. 2014; (20):1958-1967.
5. Zhuravskaya T., Maciewski J. P., Netski D. M. et al. Spread of human cytomegalovirus (HCMV) after infection of human hematopoietic progenitor cells: model of HCMV latency // Blood 1997; 90(6):2481-2491.