



ВЛИЯНИЕ РЕАКТИВАЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА ТИПА 6 НА ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Т.В. Антонова¹, М.С. Ножкин¹, О.Е. Побегалова¹, О.В. Горчакова¹, Н.В. Сабадаш¹, Д.А. Лиознов^{1,2}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

An impact of CMV and HHV-6 reactivation on the course of early period after hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies

T.V. Antonova¹, M.S. Nozhkin¹, O.E. Pobegalova¹, O.V. Gorchakova¹, N.V. Sabadash¹, D.A. Lioznov^{1,2}

¹First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить влияние реактивации инфекций цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6 типа на течение раннего посттрансплантационного периода у онкогематологических пациентов.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 339 онкогематологических пациентов, которым выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и выявлены маркеры инфицированности цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6 типа (специфические IgG методом иммуноферментного анализа). У реципиентов в ранний период (до 100-го дня) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток исследовали дезоксирибонуклеиновую кислоту вирусов в крови и биологических материалах (полимеразная цепная реакция).

Результаты. Реактивация инфекций после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток обнаружена у 177 пациентов (52,2%), из них цитомегаловирусной инфекции — у 23%, вируса герпеса человека 6 типа — у 17,4% и сочетанная инфекция — у 11,6% реципиентов. Дезоксирибонуклеиновую кислоту цитомегаловируса преимущественно обнаруживали в крови, дезоксирибонуклеиновую кислоту вируса герпеса человека 6 типа чаще выявляли в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта и костном мозге. Из 99 пациентов с реактивацией вируса герпеса человека 6 типа в 40% случаев была сочетанная реактивация цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6 типа. В этой группе пациентов значимо чаще регистрировали манифестацию инфекций.

Из осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток чаще фебрильная нейтропения была выявлена у пациентов с CMV-инфекцией, сепсис и гипопункцию трансплантата чаще диагностировали при реактивации вируса герпеса человека 6 типа, преимущественно сочетанной инфекции цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6 типа.

Abstract

Objective. To assess the impact of CMV and HHV-6 reactivation on the course of early post-transplant period in patients with hematologic malignancies.

Materials. Retrospective analysis of medical records of 339 patients with hematologic malignancies who received hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was performed, and markers of CMV and HHV-6 infections were detected (specific IgG, EIA). Blood and other materials from HSCT recipients were tested (PCR) for viral DNA in early post-transplant period (up to Day 100).

Results. Reactivation of viral infections after HSCT was discovered in 177 patients (52,2%): CMV-infection was detected in 23%, HHV-6 in 17,4%, CMV+HHV-6 in 11,6% of HSCT recipients. CMV DNA was predominantly identified in blood, while HHV-6 DNA was more frequently discovered in GIT mucosa and bone marrow. 40% of 99 patients with HHV-6 reactivation had concomitant CMV+HHV-6 reactivation. In this group, the clinical manifestation of infections was registered significantly more frequently.

Febrile neutropenia was more frequent in HSCT recipients with CMV reactivation, sepsis and graft hypofunction were diagnosed more frequently in presence of HHV-6 and predominantly HHV-6+CMV infections.

The direct correlation (using Spearman's method) between CMV and HHV-6 reactivation and terms of leukopoiesis recovery, engraftment terms, and transplant hypofunction was revealed. An impact of herpetic infections reactivation on the graft hypofunction and late recovery of leukopoiesis was confirmed using the logistic regression; its impact on the chimerism was revealed. In 72% of cases, the graft failure in early post-transplant period occurred in patients with herpetic infections reactivation.

Conclusion. HHV-6 and CMV reactivation in the early period after HSCT correlates with terms of leukopoiesis recovery, contributes to development of complications, and is an additional factor aggravating the course of the post-transplant period.

Установлена прямая корреляционная связь (метод Спирмена) между реактивацией цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6 типа и сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения, сроками приживления трансплантата и его гипофункцией. Методом логистической регрессии подтверждено влияние реактивации герпетических инфекций на гипофункцию трансплантата и поздние сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения; выявлено влияние на отсутствие химеризма. В 72% случаев у пациентов с реактивацией герпетических инфекций произошло отторжение трансплантата в ранний период после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Заключение. Реактивация инфекций вируса герпеса человека 6 типа и цитомегаловируса в ранний период после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток коррелирует со сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения, участвует в развитии осложнений и служит дополнительным фактором,отягощающим течение посттрансплантационного периода.

Ключевые слова: реактивация цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6 типа, вируса герпеса человека 6 типа и цитомегаловируса, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ранний посттрансплантационный период, онкогематология.

Введение

Онкогематологические заболевания являются одной из серьезных проблем здравоохранения. В Российской Федерации отмечается ежегодный прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями лимфоидной и кроветворной ткани, который за период с 2010 по 2020 г. составил 23%. Доля этой патологии от числа всех выявленных злокачественных новообразований увеличилась с 5,0% в 2020 г. до 5,7% в 2021 г. Анализ результатов оказания медицинской помощи за последнее десятилетие выявил тенденцию к снижению летальности в этой когорте пациентов [1, 2]. Достижения в лечении онкогематологических пациентов в большой степени связаны с масштабным применением метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). F. Pechi et al. (2022) [3] по результатам обзора 97 источников оценивают ТГСК как «спасительный потенциал» для пациентов и как ведущий метод в лечении онкогематологических заболеваний. В то же время накопленный опыт применения ТГСК ассоциируется с тяжелыми осложнениями и смертностью, что имеет многофакторный характер. Общепризнанной причиной неблагоприятного исхода ТГСК являются инфекционные осложнения. При ретроспективном анализе результатов применения алло-ТГСК у 114 491 пациентов с лейкозами (летальность — 48,6%) инфекционные осложнения в ранний период после ТГСК составили 22–30%

Key words: CMV, HHV-6, HHV-6+CMV reactivation, hematopoietic stem cell transplantation, early post-transplant period, hematologic malignancies.

случаев: причинами были бактериальные (14,7%), грибковые (10,6%) и вирусные (9,2%) инфекции, в 54% случаев установить этиологию инфекции не удалось [4].

Несмотря на увеличивающийся объем исследований, взаимосвязь между вирусными инфекциями и алло-ТГСК остается предметом дискуссий. В обзоре С. Annaloro et al. (2021) [5], основанном на анализе 239 источников, представлены разные варианты влияния вирусных инфекций на результаты ТГСК. Не вызывает сомнения, что у большинства реципиентов гемопоэтических стволовых клеток имеется высокий риск заболеваемости (реактивации) и неблагоприятных последствий вирусных инфекций. Существенный фактор — это отсутствие или ограниченные возможности противовирусной терапии. В то же время известно, что вирусы могут влиять на иммунологическое восстановление после ТГСК, возможно, препятствуя контролю основного заболевания и развитию реакции «Трансплантат против хозяина» (РТПХ). Эти положения подтверждаются при цитомегаловирусной (ЦМВ)-инфекции, например, выявленной тенденцией к снижению риска рецидива лейкоза у пациентов с реактивацией ЦМВ в раннем периоде после алло-ТГСК [6, 7].

Для клинической практики, бесспорно, имеет значение повышенный риск неприживления трансплантата, развитие РТПХ и других посттрансплантационных осложнений, ассоциированных

с реактивацией вирусов у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток [8]. Реактивация ЦМВ и вируса простого герпеса после алло-ТГСК служит фактором риска развития тяжелых бактериальных осложнений [9], которые значимо влияют на раннюю летальность после ТГСК [10].

Среди вирусных осложнений ТГСК лидирующее положение занимает ЦМВ-инфекция. В среднем частота реактивации этой инфекции после алло-ТГСК составляет 37%, после ауто-ТГСК — 12% [11]. По данным мета-регрессионного анализа установлено, что ЦМВ-инфекция, выявленная с помощью ПЦР-мониторинга, была достоверно связана с повышенным риском общей и безрецидивной смертности [12]. На результаты ТГСК существенное влияние оказывает серологический статус реципиента по ЦМВ-инфекции, при этом влияние серологического статуса донора у ЦМВ-серопозитивных реципиентов остается спорным. Анализ влияния ЦМВ-статуса донора на большую когорту пациентов (7018 человек) показал, что для серопозитивного пациента предпочтительным может быть серопозитивный донор [13]. В ряде исследований доказана часто встречающаяся и клинически значимая ассоциация ЦМВ с другими вирусами (например, Эпштейна — Барр), ухудшающая прогноз после ТГСК [14, 15].

Все большее внимание привлекает другой представитель герпес-вирусов — вирус герпеса человека типа 6 (ВГЧ-6). По данным ряда исследований, реактивация ВГЧ-6 после ТГСК наблюдается в 40–50% случаях, что требует уточнения, так как реципиенты гемопоэтических стволовых клеток относительно редко обследуются на инфицированность этим вирусом. Реактивация ВГЧ-6 проявляется как бессимптомной виремией, так и поражением различных органов. Основную группу риска представляют пациенты детского возраста и реципиенты стволовых клеток пуповинной крови [16]. По результатам обследования 273 онкогематологических пациентов ДНК ВГЧ-6 и связанные с этим клинические симптомы выявлены лишь у 26 (9,5%), в основном, при ауто-ТГСК [17]. При обследовании 689 взрослых реципиентов алло-ТГСК в 13% случаев была обнаружена ДНК ВГЧ-6, при этом высокая вирусная нагрузка выявлена у 5,5% пациентов, клинические проявления инфекции — в 7,7% случаев [18]. Есть свидетельства связи высокой концентрации ДНК ВГЧ-6 в плазме крови с манифестацией инфекции, в том числе с тяжелыми её проявлениями — высоким риском развития энцефалита [19].

В единичных исследованиях обсуждается сочетанная реактивация ВГЧ-6 и ЦМВ после ТГСК, причем авторы подтверждают связь между реактивацией ВГЧ-6 и повышенным риском реактивации ЦМВ, особенно при высоком уровне виремии

ВГЧ-6 [20]. Это положение было ранее установлено при анализе вирусного статуса 72 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Исследователи выявили в 62,5% случаев ДНК ВГЧ-6 на 14-й (7–63) день после алло-ТГСК, позже у 65,3% пациентов была обнаружена антигенемия ЦМВ. Репликация 2 вирусов была зарегистрирована у 52,8% пациентов, именно в этой группе чаще имела место манифестация герпетических инфекций [21].

Нерешенным вопросом остается эффективность терапии при реактивации герпес-вирусных инфекций у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Более благоприятная ситуация складывается в отношении ЦМВ-инфекции, против возбудителя которой разработан ряд противовирусных препаратов, а также внедряются в практику методы иммунотерапии с использованием сенсibilизированных к вирусу Т-лимфоцитов [5]. В то же время отсутствуют препараты, одобренные для лечения инфекции, вызванной ВГЧ-6 [8], продолжается поиск эффективных стратегий терапии в отношении данного возбудителя.

Цель исследования — оценить влияние реактивации инфекций ЦМВ и ВГЧ-6 на течение раннего посттрансплантационного периода у онкогематологических пациентов.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни онкогематологических пациентов, которым проведена ТГСК в клинике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. И.П. Павлова в периоды с 2014 по 2016 г. и с 2018 по 2019 г. Всего проанализированы 339 историй болезни взрослых реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, у которых выявлена инфицированность ЦМВ и ВГЧ-6. Перед проведением ТГСК пациенты были обследованы методом ИФА, при этом IgG (редко и IgM) к ЦМВ выявлены у 231 больных и IgG к ВГЧ-6 — у 64 человек. В 44 случаях обследование на герпетические инфекции до трансплантации не проведено, но обнаружена реактивация инфекций в посттрансплантационном периоде. Из 339 человек, включенных в исследование, 306 (90,3%) получили профилактику препаратом ацикловир. При наблюдении за реципиентами оценивали реактивацию инфекций по наличию ДНК ЦМВ и/или ДНК ВГЧ-6 (методом ПЦР) на ранних сроках (до 100-го дня) после ТГСК. Учитывали темпы восстановления лейкоцитарного кроветворения, клинические проявления инфекций и осложнения ТГСК.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistic 23.0. Для оценки частоты осложне-

ний использовали точный критерий Фишера для малых выборок (различия считали достоверными при $F \geq 2,310$, соответственно $p \leq 0,05$).

Потенциальные факторы, влияющие на реактивацию инфекций, оценивали методом регрессии Кокса; связь реактивации инфекций и характеристик посттрансплантационного периода — по результатам корреляционного анализа Спирмена и автоматического линейного моделирования.

Результаты исследования и обсуждение

В исследование включены 339 онкогематологических пациентов, которым выполнена ТГСК, из них 189 (56%) мужчин и 150 (44%) женщин. Средний возраст составил 36,8 (16–73) лет. Структура заболеваний: острый миелобластный лейкоз — 153 (45,1%) пациента, острый лимфобластный лейкоз — 79 (23,3%), хронический миелобластный лейкоз — 26 (7,7%), миелодиспластический синдром — 25 (7,3%), лимфома Ходжкина — 25 (7,4%), неходжкинская лимфома — 18 (5,4%), хронический лимфобластный лейкоз — 7 (2,1%), множественная миелома — 6 (1,7%) больных. Перед ТГСК большинство больных (72,8%, 247 чел.), находились в ремиссии, 28 пациентов (8,2%) — в стадии стабилизации заболевания. Стадии прогрессирования заболевания зарегистрирована у 41 больного (12%), у 23 пациентов (7%) оценить стадию не удалось.

В большинстве случаев (60,1%, 204 чел.) при подборе доноров отмечалась полная совместимость с реципиентом, частичная совместимость реципиента и донора обнаружена у 135 человек (39,9%).

Преимущественно применялась алло-ТГСК — у 243 пациентов (71,7%), гаплоидентичная ТГСК (гапло-ТГСК) — у 96 (28,3%) больных.

Миелоаблативный режим кондиционирования был использован у 203 пациентов (59,8%), немиело-

аблативный — у 132 (38,9%), в 4 случаях (1,3%) кондиционирование не проводилось.

После ТГСК восстановление лейкоцитарного кроветворения отмечено у 81,1% пациентов в среднем на 46-й (16–124) день. Донорский химеризм выявлен в 82,3% случаев в среднем на 24-й (5–380) день.

В ранний посттрансплантационный период ДНК ЦМВ и/или ВГЧ-6 были обнаружены в разных биологических материалах у 177 пациентов (52,2%), что свидетельствовало о реактивации инфекции. Как видно из данных таблицы 1, ДНК HHV-6 достоверно чаще выявляли в костном мозге, слизистых оболочках ЖКТ и глотки в сравнении с ДНК ЦМВ. При этом ДНК ЦМВ в большинстве случаев обнаруживали в крови пациентов.

Реактивация ЦМВ-инфекции выявлена у 78 (23%) из 339 пациентов, реактивация HHV-6 отмечена у 59 пациентов (17,4%), у 40 пациентов (11,8%) установлена реактивация двух вирусов — сочетанная ЦМВ + ВГЧ-6, что подтверждено обнаружением ДНК ЦМВ и ДНК ВГЧ-6 (рис.).

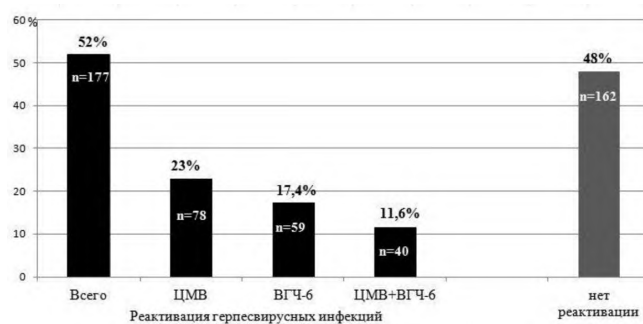


Рис. Частота реактивации ЦМВ, ВГЧ-6 и сочетанной инфекции ЦМВ + ВГЧ-6 в ранний период после ТГСК

Таблица 1

Результаты обнаружения ДНК ЦМВ и ДНК ВГЧ-6 в биологических материалах пациентов (n=177) в период до 100-го дня после ТГСК

Биоматериал	Число образцов, положительных на ДНК вирусов		F (критерий Фишера)
	ЦМВ	ВГЧ-6	
Кровь	85	13	9,524*
Слизистая оболочка глотки	1	9	3,150*
Костный мозг	8	26	3,947*
Бронхоальвеолярный лаваж	7	11	1,343
Моча	4	4	0,236
Слизистые оболочки ЖКТ	12	36	4,640*
Печень	0	1	0,000
Спинномозговая жидкость	1	1	0,155

* — различия значимы $p < 0,05$.

В настоящее время установлено, что при реактивации ВГЧ-6 после ТГСК повышается риск реактивации ЦМВ [20]. Реактивация двух герпес-вирусных инфекций (ЦМВ + ВГЧ-6) в ранний посттрансплантационный период представляет интерес, так как ограниченное число наблюдений не позволяет судить о распространенности сочетанной инфекции и ее влиянии на посттрансплантационный период. В нашем исследовании из 99 пациентов, у которых обнаружена ДНК ВГЧ-6, в 40% случаев выявлена реактивация ЦМВ, что согласуется с результатами, полученными китайскими исследователями, которые диагностировали сочетанную инфекцию ЦМВ + ВГЧ-6 у 52,8% реципиентов гемопоэтических стволовых клеток [21].

Как видно из данных таблицы 2, при сочетанной инфекции, как и при моноинфекции ВГЧ-6, значимо чаще обнаруживали ДНК ВГЧ-6 в кост-

ном мозге и слизистых оболочках ЖКТ, в то же время ДНК ЦМВ преимущественно выявлена в крови. В 85% (34 чел.) оба вируса обнаруживали в нескольких биологических материалах.

Выявление ДНК ЦМВ и ВГЧ-6 в биологических жидкостях и различных тканях предполагает развитие соответствующих клинических проявлений герпетических инфекций, которые осложняют течение посттрансплантационного периода. Клинические варианты ЦМВ и ВГЧ-6 инфекций после ТГСК приведены в таблице 3.

Представленные в таблице 3 данные свидетельствуют о преобладании бессимптомной реактивации (антигенемии) ЦМВ-инфекции. Манифестация сочетанной инфекции ЦМВ + ВГЧ-6 встречалась достоверно чаще, чем моноинфекций ($p < 0,05$). В этой группе пациентов преобладали воспалительные заболевания ЖКТ и пневмонии.

Таблица 2

Результаты обнаружения ДНК ЦМВ и ДНК ВГЧ-6 у реципиентов ТГСК (n=40) в биологических материалах при сочетанной инфекции ЦМВ+ ВГЧ-6

Биоматериал	Число образцов, положительных на ДНК вирусов		F (критерий Фишера)
	ДНК ЦМВ	ДНК ВГЧ-6	
Кровь	25	4	5,273*
Бронхоальвеолярный лаваж	5	9	1,185
Слизистая оболочка глотки	0	1	0,000
Костный мозг	4	14	2,782*
Слизистые оболочки ЖКТ	9	20	2,607*
Моча	2	1	0,595
Спинномозговая жидкость	1	1	0,000

* — различия значимы $p < 0,05$.

Таблица 3

Клинические варианты герпетических инфекций как осложнения раннего посттрансплантационного периода

Осложнения	Число пациентов с реактивацией герпетических инфекций			F
	ЦМВ (1) n = 78	ВГЧ-6 (2) n = 59	ЦМВ + ВГЧ-6 (3) n = 40	
Манифестация инфекции	9	23	38	1 – 2 = 2,809* 1 – 3 = 10,279* 2 – 3 = 6,381*
Гастроэнтерит, колит	5	17	20	1 – 2 = 3,599* 1 – 3 = 5,445* 2 – 3 = 2,139
Пневмония	2	2	14	1 – 2 = 0,272 1 – 3 = 4,844* 2 – 3 = 4,370*
Геморрагический цистит	2	4	3	1 – 2 = 1,182 1 – 3 = 0,132 2 – 3 = 1,188
Энцефалит	0	0	1	1 – 2 = 0,000 1 – 3 = 0,000 2 – 3 = 0,000

* — различия значимы $p < 0,05$.

Кроме того, выявлен случай энцефалита, который рассматривают как наиболее тяжелый вариант инфекции-ВГЧ-6 [19].

Мы проанализировали связь других частых осложнений ТГСК с реактивацией герпетических инфекций (табл. 4).

Как видно из данных таблицы 4, большинство проанализированных осложнений встречались с одинаковой частотой при реактивации как моно-, так и сочетанных инфекций. Между тем фебрильная нейтропения чаще осложняла течение посттрансплантационного периода у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток с реактивацией ЦМВ-инфекции (моно- и сочетанной — 76%). Гипофункцию трансплантата у пациентов с герпетичес-

кими инфекциями чаще обнаруживали при ВГЧ-6 моно- и сочетанной инфекции (68% — 40/59). При герпетических инфекциях у 47 пациентов развился сепсис, из них в 31 случае (66%) также при реактивации моно- и сочетанной инфекции ВГЧ-6.

У пациентов с реактивацией герпетических инфекций отторжение трансплантата выявлено существенно чаще — в 72% от всех случаев отторжения трансплантата в ранний период после ТГСК.

Реактивация ЦМВ и ВГЧ-6 инфекций после ТГСК в среднем происходила на 36-й (5–95) день после ТГСК. Для определения потенциальных факторов риска реактивации ЦМВ и ВГЧ-6 проведен анализ с использованием регрессии Кокса (табл. 5).

Таблица 4

Связь ранних осложнений ТГСК с реактивацией герпетических инфекций

Осложнения	Число пациентов с реактивацией герпетических инфекций			F
	ЦМВ (1) n = 78	ВГЧ-6 (2) n = 59	ЦМВ + ВГЧ-6 (3) n = 40	
Геморрагический синдром	6	8	9	1–2 = 1,267 1–3 = 1,250 2–3 = 0,067
Гепатит токсический	10	2	2	1–2 = 1,976 1–3 = 1,976 2–3 = 0,163
Фебрильная нейтропения	57	28	33	1–2 = 2,883* 1–3 = 3,0478 2–3 = 0,021
Сепсис	16	12	19	1–2 = 0,290 1–3 = 1,250 2–3 = 2,988*
Мукозит	48	27	33	1–2 = 1,498 1–3 = 1,369 2–3 = 0,186
Панцитопения	30	21	19	1–2 = 1,170 1–3 = 1,171 2–3 = 1,072
Гипофункция трансплантата	19	22	18	1–2 = 2,008 1–3 = 0,484 2–3 = 1,484

* — различия значимы $p < 0,05$.

Таблица 5

Оценка факторов риска реактивации ЦМВ-инфекции методом регрессии Кокса

Фактор	Число пациентов	Значение (Exp(B))	p
Миелоаблативный режим кондиционирования	159	1,003	0,992
Отсутствие ремиссии перед ТГСК	26	1,273	0,062
Частичная совместимость донора и реципиента	97	1,043	0,912
Сроки наступления химеризма после ТГСК	227	0,998	0,992
Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения	213	10,005	0,003*

* — достоверные значения $p < 0,05$.

Потенциальным фактором, значимо влияющим на реактивацию ЦМВ-инфекции в раннем посттрансплантационном периоде, были сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения ($p < 0,05$). Оценка факторов риска реактивации ВГЧ-6 и сочетанной инфекции ЦМВ + ВГЧ-6 (регрессия Кок-

са) не позволила установить значимого влияния ни одного из включенных в анализ факторов ($p > 0,05$).

Для оценки связи реактивации герпетических инфекций с характеристиками и осложнениями посттрансплантационного периода использовали корреляционный анализ Спирмена (табл. 6 – 8).

Таблица 6

**Связь реактивации ЦМВ с характеристиками посттрансплантационного периода
(корреляционный анализ Спирмена)**

Показатель		ЦМВ	Сроки приживления трансплантата	Гипофункция	Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения
ЦМВ	Коэффициент корреляции	1,000	0,299*	-0,136	0,171
	Значимость		0,015	0,617	0,176
	n	78	66	16	64
Сроки приживления	Коэффициент корреляции	0,299*	1,000	-0,101	0,624**
	Значимость	0,015		0,721	0,000
	n	66	66	15	63
Гипофункция	Коэффициент корреляции	-0,136	-0,101	1,000	-0,039
	Значимость	0,617	0,721		0,905
	n	16	15	19	12
Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения	Коэффициент корреляции	0,171	0,624**	-0,039	1,000
	Значимость	0,176	0,000	0,905	
	n	64	63	12	64

* — значимость $p < 0,05$; ** — значимость $p < 0,01$.

Таблица 7

**Связь реактивации ВГЧ-6 с характеристиками посттрансплантационного периода
(корреляционный анализ Спирмена)**

Показатель		ВГЧ-6	Сроки приживления трансплантата	Гипофункция	Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения
ВГЧ-6	Коэффициент корреляции	1,000	-0,004	-0,120	0,341*
	Значимость		0,978	0,658	0,039
	n	59	43	16	37
Сроки приживления трансплантата	Коэффициент корреляции	-0,004	1,000	0,540*	0,326*
	Значимость	0,978		0,046	0,049
	n	43	43	14	37
Гипофункция трансплантата	Коэффициент корреляции	-0,120	0,540*	1,000	0,188
	Значимость	0,658	0,046		0,580
	n	16	14	22	11
Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения	Коэффициент корреляции	0,341*	0,326*	0,188	1,000
	Значимость	0,039	0,049	0,580	
	n	37	37	11	37

* — значимость $p < 0,05$.

Таблица 8

**Связь реактивации ЦМВ+ВГЧ-6 с характеристиками посттрансплантационного периода
(корреляционный анализ Спирмена)**

Показатель		ЦМВ + ВГЧ-6	Сроки приживления	Гипофункция	Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения
ЦМВ + ВГЧ-6	Коэффициент корреляции	1,000	0,208	0,791	0,391**
	Значимость		0,161	0,073	0,009
	n	40	37	11	34
Сроки приживления	Коэффициент корреляции	0,208	1,000	-0,255	0,208
	Значимость	0,161		0,449	0,180
	n	37	37	11	33
Гипофункция	Коэффициент корреляции	-0,531	-0,255	1,000	0,083
	Значимость	0,073	0,449		0,893
	n	11	11	18	10
Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения	Коэффициент корреляции	0,391**	0,208	-0,083	1,000
	Значимость	0,009	0,083	0,893	
	n	34	33	10	34

** — значимость $p < 0,01$.

В таблице 6 приведены данные о прямой корреляционной связи между реактивацией ЦМВ-инфекции и сроками приживления трансплантата ($p < 0,05$), сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения ($p < 0,01$).

Из данных таблицы 7 следует, что имеется прямая корреляционная связь между реактивацией ВГЧ-6 и сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения ($p < 0,05$). Кроме того, прослеживаются прямые связи сроков восстановления лейкоцитарного кроветворения со сроками приживления и гипофункцией трансплантата ($p < 0,05$). Частое обнаружение ДНК ВГЧ-6 в костном мозге, возможно, оказывает влияние на гипофункцию и сроки приживления трансплантата.

При реактивации сочетанной ЦМВ + ВГЧ-6 инфекции также имеется прямая корреляционная связь со сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения ($p < 0,01$). Ранее A. Quintela et al. [16] показано, что инфекция ВГЧ-6 в период до 6 месяцев после алло-ТГСК приводит к задержке восстановления CD8 + Т-клеток, что сопровождается худшим исходом. Возможно, выявленное нами увеличение сроков восстановления лейкоцитарного кроветворения у пациентов с реактивацией ВГЧ-6 может способствовать развитию тяжелых бактериальных осложнений (сепсиса).

Для оценки влияния реактивации герпетических инфекций на течение раннего посттрансплантационного периода был проведен анализ с построением модели логистической регрессии. В итоговой модели реактивация герпетических ин-

фекций ($n = 177$) статистически значимо оказала влияние на факт отсутствия химеризма (ОШ 4,616 [95% ДИ (2,155; 9,889) $p = 0,001$]), развитие гипофункции трансплантата (ОШ 2,470 [95% ДИ (1,370; 4,452) $p = 0,003$]), на восстановление лейкоцитарного кроветворения после 30-го дня ТГСК (ОШ 2,768 [95% ДИ (1,147; 6,678) $p = 0,023$]).

Заключение

Анализ течения раннего периода (до 100-го дня) после ТГСК у 339 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток с признаками инфицированности ЦМВ и ВГЧ-6 подтверждает высокий риск реактивации герпес-вирусных инфекций — в 52,2% случаев (177 пациентов). О реактивации инфекций свидетельствовало обнаружение ДНК ЦМВ и ДНК ВГЧ-6 в различных биологических материалах реципиентов. Если ЦМВ существенно чаще обнаруживали в крови, то HHV-6 — в слизистых оболочках ЖКТ и костном мозге. Обращает на себя внимание частое выявление реактивации ВГЧ-6 — у 99 пациентов, причем в 40 случаях имел место сочетанный процесс ЦМВ + ВГЧ-6, при котором чаще, чем при моноинфекциях, регистрировали клинические проявления.

Осложнения ТГСК у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток с реактивацией ЦМВ и ВГЧ-6 преимущественно не имели различий. Однако чаще фебрильная нейтропения была выявлена у пациентов с ЦМВ-инфекцией, сепсис и гипофункцию трансплантата чаще диагностировали при реактивации ВГЧ-6, преимущественно сочетанной ЦМВ + ВГЧ-6-инфекции.

Установлена прямая корреляционная связь между реактивацией ЦМВ и ВГЧ-6 со сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения, а также сроками приживления трансплантата и его гипофункцией. Кроме того, методом логистической регрессии у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток подтверждено влияние реактивации герпетических инфекций на факт отсутствия химеризма, развитие гипофункции трансплантата и поздние сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения. У пациентов с реактивацией ЦМВ и ВГЧ-6 отторжение трансплантата в ранний период после ТГСК встречается существенно чаще — в 72% от всех случаев.

Таким образом, реактивация ВГЧ-6 и ЦМВ в ранний период после ТГСК коррелирует со сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения, участвует в развитии осложнений и служит дополнительным фактором, отягощающими течение посттрансплантационного периода.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают, что потенциальные и явные конфликты интересов отсутствуют.

Литература

- Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252 с.
- Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 239 с.
- Pechi F, Dekker L, Pagliaro A, et al. Cellular composition and function of the bone marrow niche after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2022 Sep; 57 (9):1357-1364
- Styczynski J, Tridello G, Koster L, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections, and associated factors. *Bone Marrow Transplant*. 2020Jan;55(1):126-136.
- Annaloro C, Serpenti F, Saporiti G, et al. Viral Infections in HSCT: Detection, Monitoring, Clinical Management, and Immunologic Implications. *Frontiers in immunology*. 2021 Jan; 11: 1-23
- Дмитрова, А.А. Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: основное клиническое значение и определения / А.А. Дмитрова [и др.] // *Трансплантология*. — 2022. — Т. 14, № 2. — С. 210 — 225.
- Ширияев, С.Н. Факторы риска реактивации цитомегаловирусной инфекции у детей и подростков после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / С.Н. Ширияев [и др.] // *Онкогематология*. — 2014. — № 2. — С. 45 — 52
- Wang X, Patel SA, Haddadin M, Cerny J. Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovirus. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2021 May; 24(8): 20499361211018027. <https://doi.org/10.1177/20499361211018027> (дата обращения 14.11.2022)
- Аверьянова, М.Ю. Бактериальные инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: этиология, структура, факторы риска / М.Ю. Аверьянова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 35.
- Осипов, Ю.С. Инфекционные осложнения после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей высокого риска: опыт одного центра / Ю.С. Осипов [и др.] // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2019. — Т.12, № 4. — С. 46 — 55..
- Styczynski J. Who is a patient at risk of CMV recurrence: a review of current scientific data with an emphasis on hematopoietic cell transplantation. *Infectious diseases dispensary*. 2018 Mar; 7 (1):1-16.
- Giménez E, Torres I, Albert E, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Am J Transplant*. 2019;19(9):2479-2494.
- Ljungman P, Brand R, Einsele H, et al. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafail analysis. *Blood*. 2003; 102(13): 4255 — 4260.
- Anderson-Smith S, Baker ER, Hirji I. Indicators of coinfection and data on clinical outcomes of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients after transplantation: a systematic review of the literature. *Transplantation infect Dis*. December. 2020; 22(6): e13396. <https://doi.org/10.1111/tid.13396> (дата обращения 14.11.2022)
- Zhou JR, Shi DY, Wei R, et al. Co-Reactivation of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Was Associated With Poor Prognosis After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in immunology*. 2021 Feb; 11, 620891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.620891> (дата обращения 14.11.2022)
- Quintela A, Escouret V, Roux S, et al. HHV-6 infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: from chromosomal integration to viral concomitant infections and T-cell repair patterns. *J Infect*. 2016 Feb; 72(2):214-22.
- Лобанова, Т.И. Герпес-вирусные инфекции 6-го типа у больных с заболеваниями системы крови при проведении химиотерапии и после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток / Т.И. Лобанова [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. — 2017. — Т. 62, № 4. — С. 211 — 217.
- Berneking L, Both A, Langebrake C, et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. *Transplant infectious disease*. 2022 Jun; 24(3): e13836. <https://doi.org/10.1111/tid.13836> (дата обращения 14.11.2022)
- Ogata M, Sato T, Kadota J, et al. Reactivation of human herpes virus 6 (HHV-6) and encephalitis HHV-6 after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter prospective study. *Clinical Infectious dis*. 2013 Sep; 57(5):671-81.
- Zerr DM, Beck M, Delaney S, et al. HHV-6 reactivation and related consequences after hematopoietic cell transplantation. *Biol Bone marrow transplantation*. 2012 Nov; 18 (11):1700-8.
- Wang LR, Don LJ, Lu DP. Prevalence of human herpes virus-6 in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in correlation with cytomegalovirus infection. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2006 Dec; 14(6):1204-9

References

- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow, 2021. — 252 p. (In Russian)

2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A. O. The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Moscow, 2020 — 239 p. (In Russian)
3. Pechi F, Dekker L, Pagliaro A, et al. Cellular composition and function of the bone marrow niche after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2022 Sep; 57 (9):1357-1364
4. Styczyński J, Tridello G, Koster L, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections, and associated factors. Bone Marrow Transplant. 2020Jan;55(1):126-136.
5. Annaloro C, Serpenti F, Saporiti G, et al. Viral Infections in HSCT: Detection, Monitoring, Clinical Management, and Immunologic Implications. Frontiers in immunology. 2021 Jan; 11: 1-23
6. Dmitrova A.A., Drovok M.Yu., Tupoleva T.A., Savchenko V.G. Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation. 2022;14(2):210-225 (in Russian).
7. Shiriaev S.N., Stancheva N.V., Morozova Y.V., Barkhatov I.M., Averianova M.Yu., Razumova S.V., Goloshchapov O.V., Chukhlov A.B., Zubarovskaya L.S., Afanasiev B.V. Oncohematology. 2014;9(2):45-52. (In Russian).
8. Wang X, Patel SA, Haddadin M, Cerny J. Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovirus. Therapeutic advances in infectious disease. 2021 May; 24(8): 20499361211018027. <https://doi.org/10.1177/20499361211018027> (as of 14.11.2022)
9. Averyanova M.Yu., Vavilov V.N., Bondarenko S.N., Uspenskaya O.S., Stancheva N.V., Semenova E.V., Volkova A.G., Smirnov B.I., Baranova I.B., Zubarovskaya L.S., Klimko N.N., Afanasyev B.V. Journal Infectology. 2013;5(1):35-43. (In Russian).
10. Osipov Yu.S., Bessmeltsev S.S., Salogub G.N., Ivanov V.V., Mikhailov E.S., Zhukova N.A., Chechetkin A.V. Clinical oncohematology. 2019;12(4):406 — 15 (In Russian).
11. Styczyński J. Who is a patient at risk of CMV recurrence: a review of current scientific data with an emphasis on hematopoietic cell transplantation. Infectious diseases dispensary. 2018 Mar; 7 (1):1-16.
12. Giménez E, Torres I, Albert E, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. Am J Transplant. 2019;19(9):2479-2494.
13. Ljungman P, Brand R, Einsele H, et al. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. Blood. 2003; 102(13): 4255-4260.
14. Anderson-Smith S, Baker ER, Hirji I. Indicators of coinfection and data on clinical outcomes of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients after transplantation: a systematic review of the literature. Transplantation infect Dis. December. 2020; 22(6): e13396. <https://doi.org/10.1111/tid.13396> (as of 14.11.2022)
15. Zhou JR, Shi DY, Wei R, et al. Co-Reactivation of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Was Associated With Poor Prognosis After Allogeneic Stem Cell Transplantation. Frontiers in immunology. 2021 Feb; 11, 620891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.620891> (as of 14.11.2022)
16. Quintela A, Escouret V, Roux S, et al. HHV-6 infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: from chromosomal integration to viral concomitant infections and T-cell repair patterns. J Infect. 2016 Feb; 72(2):214-22.
17. Lobanova T.I., Parovichenkova E.N., Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Troitskaya V.V., Mikhailova E.A., Fidarova Z.T., Savchenko V.G. Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2017; 62(4): 211-217. (In Russian).
18. Berneking L, Both A, Langebrake C, et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. Transplant infectious disease. 2022 Jun; 24(3): e13836. <https://doi.org/10.1111/tid.13836> (as of 14.11.2022)
19. Ogata M, Sato T, Kadota J, et al. Reactivation of human herpes virus 6 (HHV-6) and encephalitis HHV-6 after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter prospective study. Clinical Infectious dis. 2013 Sep; 57(5):671-81.
20. Zerr DM, Beck M, Delaney S, et al. HHV-6 reactivation and related consequences after hematopoietic cell transplantation. Biol Bone marrow transplantation. 2012 Nov; 18 (11):1700-8.
21. Wang LR, Don LJ, Lu DP. [Prevalence of human herpes virus-6 in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in correlation with cytomegalovirus infection]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2006 Dec; 14(6):1204-9

Сведения об авторах:

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: antonovavt28@yandex.ru

Ножкин Михаил Сергеевич — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: misha-nojkin@yandex.ru

Побегалова Ольга Евгеньевна — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: pobegalova@e@gmail.com

Горчакова Ольга Владимировна — научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: gorchakova-spmu@yandex.ru

Сабаш Надежда Васильевна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: nsabadash@mail.ru

Лиознов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: dlioznov@yandex.ru