



## РЕАКТИВАЦИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА И ЭПШТЕЙНА – БАРР, ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ

Т.В. Антонова<sup>1</sup>, О.Е. Побегалова<sup>1</sup>, О.В. Горчакова<sup>1</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>1</sup>, О.С. Юдинцева<sup>1</sup>, Д.А. Лиознов<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

### Reactivation of cytomegalovirus, human herpes virus 6, and Epstein-Barr virus infections after hemapoietic stem cell transplantation in children

T.V. Antonova<sup>1</sup>, O.E. Pobegalova<sup>1</sup>, O.V. Gorchakova<sup>1</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, O.S. Yudinceva<sup>1</sup>, D.A. Lioznov<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

**Цель:** оценить частоту реактивации цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6 типа, вируса Эпштейна – Барр у детей в течение 60 дней после трансплантации.

**Материалы и методы:** исследование выполнено на базе клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. Проанализированы 95 историй болезни пациентов детского возраста, которым в 2021 г. была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Изучены данные инфицированности герпес-вирусами до трансплантации, частота и сроки реактивации вирусов после трансплантации. В проспективной части обследованы 35 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Перед трансплантацией обследовали на маркеры цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6 типа и вируса Эпштейна – Барр IgM, IgG методом иммуноферментного анализа, наличие вiremии методом полимеразной цепной реакции. Методом количественной полимеразной цепной реакции в крови определяли ДНК герпес-вирусов в день трансплантации, через 10, 20, 30 и 60 дней после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Количество копий ДНК вируса рассчитывали на 10<sup>5</sup> клеток. Результаты обработаны с помощью пакета программы SPSS Statistics 22.

**Результаты:** из 95 детей перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток оказались инфицированы цитомегаловирусом 36 из 47, вирусом Эпштейна – Барр 17 из 27 обследованных. У 3 из 25 детей обнаружена ДНК вируса герпеса человека 6 типа.

Реактивация герпес-вирусов происходила преимущественно в ранние сроки до 60 дней в сравнении со 100 днями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Реактивация вируса герпеса чело-

#### Abstract

**Study objective:** to evaluate frequency of CMV, HHV-6, and EBV reactivation in children within 60 days after HSCT.

**Materials and methods:** The study was carried out in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology, and Transplantation of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. We analyzed 95 medical records of pediatric patients who underwent HSCT in 2021. Pretransplant serostatus for CMV, EBV, HHV-6 was studied, as well as the frequency and timing of virus reactivation after transplantation. In the prospective part, 35 children aged from 1 to 17 years were enrolled. The pretransplant evaluation included detection of anti-CMV, anti-HHV-6, and anti-EBV IgM and IgG by ELISA, and blood PCR for viremia. DNA of herpes viruses was identified by quantitative blood PCR on the day of HSCT, and then 10, 20, 30 and 60 days after HSCT. The number of viral DNA copies was calculated per 10<sup>5</sup> cells. Statistical analysis was carried out using SPSS Statistics 22 software package.

**Results:** On pre-transplant evaluation, 47 of 95 pediatric patients were tested for CMV with positive result in 36 children, 27 patients were tested for EBV and 17 were positive. HHV-6 DNA was detected in 3 of 25 patients.

Mostly, reactivation of herpes viruses occurred in the early period up to 60 days. HHV-6 reactivation was observed on average 25 ± 4 days after transplantation, significantly earlier than for CMV and EBV.

In a prospective study, reactivation of CMV, HHV-6, and EBV was revealed in 28 (80 %) patients within 60 days of transplantation, with a maximum number of patients in 20 days after HSCT.

A trend toward an increase in CMV and HHV-6 concentration in blood was observed on days 10 and 20 after HSCT, with a maximum viral load of HHV-6 and minimal EBV replicative activity. Clinically significant manifestations of herpesvirus infection were diagnosed in 19 (54.3 %) patients.

века 6 типа в среднем наблюдалась на  $25 \pm 4$  день после трансплантации, что достоверно раньше, чем цитомегаловируса и вируса Эпштейна — Барр.

В проспективном исследовании реактивация цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6 типа и вируса Эпштейна — Барр обнаружена у 28 (80 %) пациентов в течение 60 дней после трансплантации, максимально через 20 дней.

Тенденция к повышению концентрации цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6 типа в крови отмечена на 10-й и 20-й дни после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, с максимальной вирусной нагрузкой вируса герпеса человека 6 типа, при минимальной репликативной активности вируса Эпштейна — Барр. Клинически значимые проявления герпес-вирусной инфекции за время наблюдения диагностированы у 19 (54,3 %) пациентов.

**Заключение:** выявлена высокая серопозитивность у детей к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна — Барр до проведения трансплантации. Реактивация герпес-вирусов происходит в ранние сроки — на 20-й день после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, преобладает вирус герпеса человека 6 типа моно- и микст-инфекция с тенденцией к увеличению вирусной нагрузки.

**Ключевые слова:** герпес-вирусные инфекции, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6 типа, вирус Эпштейна — Барр у детей, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, посттрансплантационный период до 60 дней.

## Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК) представляет собой метод лечения гематологических, онкологических и других заболеваний. Широкое применение этого метода в педиатрической практике обусловлено увеличением онкологической заболеваемости в детском возрасте. В 2020 г. среди заболеваний лимфатической и кроветворной ткани доля детей составила 6,5%. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями детского населения гемобластозы выявлены в 48,6% случаев; причем в младших возрастных группах (0 — 4 года — 46,9%, 5 — 9 лет — 54,3% случаев) [1].

С применением ТГСК связано повышение эффективности лечения онкогематологических и ряда других заболеваний как взрослых, так и детей. Одновременно эта процедура сопровождается высоким риском в отношении неинфекционных и инфекционных осложнений. Среди последних особое место занимают герпес-вирусные инфекции в связи с глобальным распространением, множественными путями передачи, пожизненной персистенцией вирусов в организме человека.

Важно отметить, что первичное инфицирование герпес-вирусами происходит преимущественно в детстве, в том числе еще до рождения или во время родов [2]. По мере взросления число серопо-

*Conclusion: High seropositivity for CMV and EBV was revealed in children before transplantation. Herpes viruses reactivation occurs early in post-transplant period, on the 20th day after HSCT, HHV-6 in forms of mono- and mixed infection predominates with a trend toward increasing viral load.*

**Key words:** herpesvirus infections, CMV, HHV-6, EBV in children, hematopoietic stem cell transplantation, post-transplantation period up to 60 days.

зитивных увеличивается. На примере цитомегаловируса (ЦМВ) продемонстрировано, что в возрастной группе 10 — 12 лет инфицированы 68% детей, среди подростков в возрасте 14 — 16 лет — 73%, практически совпадая с показателем у взрослых [3].

Актуальность герпес-вирусных инфекций при ТГСК у детей подтверждается данными литературы. Так, показана высокая частота их реактивации у серопозитивных детей после ТГСК: 30 — 80% для вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) [4], до 80% для ЦМВ [5]. При этом регистрируют как манифестные заболевания с клиническими проявлениями, так и лишь лабораторные признаки реактивации, включая микст-инфекции (виремия, антигенемия) [2].

Реактивация происходит преимущественно в раннем посттрансплантационном периоде и связана с развитием разнообразных клинических проявлений — неприживание трансплантата, риск развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), гипопункция трансплантата и др. [6 — 8]. Кроме того, реактивация вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) ассоциирована с развитием специфического осложнения — лимфопролиферативного заболевания после трансплантации от аллогенного донора (алло-ТГСК) [9, 10, 11], что также требует контроля уровня виремии и прове-

дения терапии с целью профилактики даже в отсутствие клинической манифестации инфекции.

Обсуждается влияние ВГЧ-6 на течение посттрансплантационного периода. Реактивация ВГЧ-6 на 30-й день после ТГСК рассматривается как прогностический фактор развития острой реакцией «Трансплантат против хозяина» РТПХ [12]. Несмотря на то, что реактивация ВГЧ-6 происходит у 30–50% пациентов после ТГСК, при анализе 100-дневного периода после трансплантации у детей реактивация ВГЧ-6 не была ассоциирована с общей выживаемостью, безрецидивной выживаемостью, безрецидивной смертностью, не влияла на время приживления трансплантата. Вместе с тем, ВГЧ-6-виремия была значимо ассоциирована с РТПХ [13], осложнениями со стороны ЦНС [14].

Помимо факта реактивации инфекции, представляет интерес оценка уровня виремии и его связь с развитием клинических проявлений.

Среди факторов риска выделяют вид трансплантации (наиболее высокий риск при трансплантации клеток пуповинной крови [4], трансплантация от серонегативного донора серопозитивному реципиенту, трансплантация от неродственного или не полностью совместимого донора [15], синдром быстрого приживления трансплантата (pre-engraftment syndrome) [16].

В настоящее время существует несколько вариантов терапии ЦМВ-инфекции (противовирусные препараты, ЦМВ-гипериммунный глобулин) [17], однако сохраняется проблема отсутствия эффективных препаратов в отношении ВГЧ-6 и ВЭБ. Еще одну проблему для реципиентов ТГСК детского возраста представляют ограничения к назначению противовирусных препаратов детям [18]. Так, доказавший свою эффективность в качестве профилактики и превентивной терапии ЦМВ-инфекции у взрослых летефовир может применяться у детей только «off-label», однако клинические исследования демонстрируют его безопасность и эффективность у детей [19].

**Цель исследования** – оценить частоту реактивации инфекций, вызванных ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ, у детей в течение 60 дней посттрансплантационного периода.

#### Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплатнологии (НИИ ДОГиТ) им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. академика И.П. Павлова. В ретроспективной части исследования проанализированы 95 историй болезни пациентов детского возраста, которым в 2021 г. была выполнена

ТГСК. Изучены данные предтрансплантационного обследования в отношении герпес-вирусных инфекций, имеющих наибольшее значение в развитии осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, а также частота и сроки реактивации вирусов после выполнения ТГСК.

В проспективной части исследования обследованы 35 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, которым ТГСК выполнена в 2023 г. Перед трансплантацией проводили серологическое обследование на наличие маркеров ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ с определением IgM и IgG методом ИФА, наличие виремии определяли методом ПЦР в крови. В раннем посттрансплантационном периоде всем пациентам методом количественной ПЦР определяли ДНК возбудителей герпес-вирусных инфекций в крови по графику: в день трансплантации ( $\Delta - 0$ ), затем через 10 ( $\Delta - 10$ ), 20 ( $\Delta - 20$ ), 30 ( $\Delta - 30$ ) и 60 ( $\Delta - 60$ ) дней после ТГСК. Количество копий ДНК вируса в крови рассчитывали на  $10^5$  клеток.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программы SPSS Statistics 22.

#### Результаты исследования

В ретроспективной части обследованы 95 пациентов, из них 57 (60%) мужского пола, средний возраст –  $7,6 \pm 0,4$  лет.

Как видно на рисунке 1, в спектре диагнозов, по поводу которых проведена ТГСК, преобладали острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, нейробластома.

Миелоаблативный режим кондиционирования применяли у 70 (73,7%) больных. Аллогенная трансплантация от полностью совместимого родственного донора была выполнена 12 (12,6%) пациентам, гаплоидентичного родственного донора – 44 (46,3%), аутологичная трансплантация – 28 (29,5%), аллогенная неродственная трансплантация – 11 (11,6%) больным.

При обследовании перед выполнением ТГСК оказались инфицированы ЦМВ 36 пациентов (из 47 обследованных), у 1 из них имелись лабораторные признаки реактивации (IgM + к ЦМВ). Серопозитивны к ВЭБ (по наличию IgG) 17 пациентов из 27 обследованных, у 1 была реактивация ВЭБ инфекции (ПЦР +). Серологическое обследование на ВГЧ-6 выполнено лишь 2 пациентам, с отрицательным результатом. Методом ПЦР репликация ВГЧ-6 обнаружена у 3 детей из 25 обследованных (12%).

В течение 100 дней после ТГСК (ранний посттрансплантационный период) методом ПЦР были обследованы 68 пациентов на ЦМВ, 40 пациентов на ВГЧ-6 и 41 пациент на ВЭБ.

В связи с целью исследования проанализированы также результаты обследования детей методом ПЦР в течение первых 60 дней после ТГСК, результаты представлены в таблице 1.

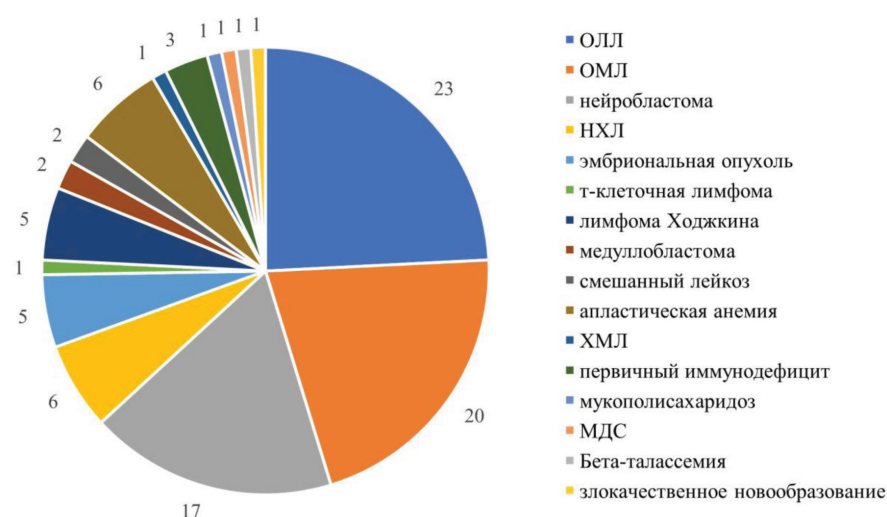


Рис. 1. Клинические диагнозы у детей, которым проведена ТГСК

Таблица 1

**Число пациентов с реактивацией герпес-вирусов (абс., n) и % от числа обследованных (nn) в период до 60-го дня и до 100-го дня после ТГСК**

Период после ТГСК	ЦМВ		ВГЧ-6		ВЭБ	
	n / nn	%	n / nn	%	n / nn	%
До 60 дней	28 / 67	41,8	17 / 39	43,6	12 / 39	30,8
До 100 дней	29 / 68	42,6	19 / 40	47,5	17 / 41	41,5

Как видно из данных таблицы 1, преимущественно реактивация ЦМВ и ВГЧ-6 происходила в период до 60 дней от момента трансплантации.

Частота реактивации различных герпес-вирусов в виде моно- и микст-инфекции представлена на рисунке 2; преимущественно регистрировали моно- и сочетанную инфекцию ЦМВ и ВГЧ-6 (всего у 27 человек, 69,2%).

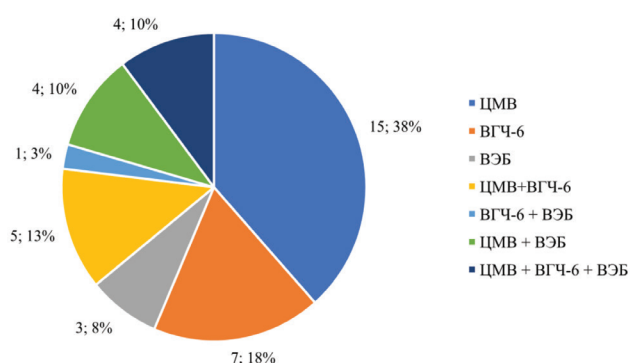


Рис. 2. Частота реактивации различных герпес-вирусов в виде моно- и микст-инфекции в период до 60 дней после ТГСК

Средний срок от выполнения ТГСК до реактивации герпес-вирусов составил  $31 \pm 2$  дня, при этом для ВГЧ-6 данный показатель составил  $25 \pm 4$  дней, что

было достоверно раньше, чем для ЦМВ ( $41 \pm 5$  дней,  $p = 0,002$ ) и для ВЭБ ( $43 \pm 3$  дня,  $p = 0,001$ ).

На частоту реактивации герпес-вирусной инфекции не оказывали влияние режим кондиционирования, вид ТГСК и наличие гематологического заболевания. Возраст также не влиял на реактивацию герпес-вирусов (средний возраст пациентов с реактивацией и без реактивации вирусов составил  $8,2 \pm 5,2$  лет и  $7,7 \pm 4,9$  лет соответственно,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что до трансплантации преимущественно выявлена инфицированность детей ЦМВ. В отношении ВГЧ-6 недостаточно данных. Реактивация в посттрансплантационном периоде ЦМВ и ВГЧ-6 в основном происходила в период до 60 дней от ТГСК. Ранняя реактивация зарегистрирована для ВГЧ-6 (в среднем на 25-й день от трансплантации).

В проспективную часть исследования включены 35 пациентов, из них 22 мальчика (62,9%). Средний возраст на момент трансплантации составил  $9,7 \pm 0,9$  лет, средний возраст впервые установленного онкологического и гематологического диагноза —  $7,5 \pm 0,9$  лет. У 28 пациентов (80%) ТГСК была выполнена впервые, повторно — у 7 человек.

Среди диагнозов, по поводу которых выполнена трансплантация, преобладали заболевания онкогематологического профиля (26 из 35, 74%): острый лимфобластный лейкоз, острый миелоид-



ный лейкоз, острый лейкоз смешанного фенотипа, Т-клеточная лимфома, кроме того, единичные случаи — нейробластома, апластическая анемия и др.

Миелоаблативный режим кондиционирования получили 26 пациентов (74%). Преимущественно была выполнена родственная алло-ТГСК, в том числе гапло-ТГСК (у 32 из 35 пациентов — 89%).

В период наблюдения (до 60 дней после ТГСК) у пациентов выявлены следующие осложнения. Фебрильная нейтропения у 25 (71,4%) больных, медиана времени ее появления составила 3 дня (1; 13 дней); мукозит ротовой полости наблюдался у 20 больных (57,1%), медиана времени появления — 7 дней (4; 14) и мукозит ЖКТ — у 10 (28,6%) больных, медиана времени возникновения — 5 дней (3; 6). Веноокклюзионная болезнь печени развилась у 4 (11,4%) больных в более поздние сроки (медиана 23 (16; 29) дней), острая РТПХ — у 11 (31,4%) больных через 27 (25; 49) дней. Обращает на себя внимание развитие большинства осложнений в сроки до 20 дней после ТГСК.

Как видно из данных таблицы 2, серопревалентность к ЦМВ составила 100% у 28 обследованных, признаки реактивации (наличие IgM) были обнаружены лишь в 2 случаях. Наличие маркеров ВЭБ-инфекции позволило судить о большой частоте серопревалентности — у 18 из 19 обследованных пациентов, из них в 1 случае обнаружены признаки активации (наличие IgM). Обращает на себя внимание крайне низкая частота серологического обследования на ВГЧ-6, в связи с чем трудно судить о частоте предшествующей ТГСК инфицированности данным возбудителем.

По результатам обследования в посттрансплантационном периоде (до 60 дней после ТГСК) лабораторные признаки реактивации герпес-вирусных инфекций (положительная ПЦР) были обнаружены у 28 (80%) пациентов. При оценке частоты реактивации герпес-вирусов в каждой временной точке (рис. 3) максимальное число реактиваций (30), включая микст-инфекции, зарегистрировано через 20 дней после трансплантации у 23 пациентов.

Прослеживая частоту репликации ЦМВ, следует отметить, что в 3 случаях выявлена положительная ПЦР в день ТГСК, затем на 10-й и 20-й дни после трансплантации число пациентов с репликативной активностью ЦМВ увеличивалось соответ-

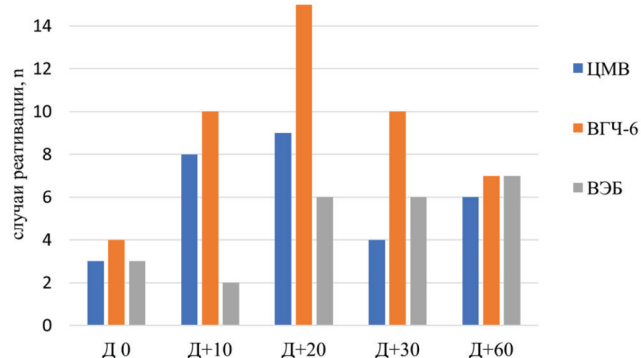


Рис. 3. Динамика регистрации случаев реактивации ЦМВ, ВГЧ-6 и ВЭБ в посттрансплантационном периоде

ственно на 6 и 4 новых случаев. На 30-й день у 3 пациентов сохранялась реактивация вируса, в 1 случае была впервые выявлена репликация вируса, при этом у 4 пациентов ПЦР стала отрицательной. Через 60 дней обнаружен 1 новый случай реактивации ЦМВ. Виремия ЦМВ на протяжении всего периода наблюдения зарегистрирована у 1 пациента, при этом максимальная вирусная нагрузка 3070 копий/10<sup>5</sup> клеток наблюдалась через 20 дней после ТГСК.

В каждой временной точке прослеживалось максимальное число случаев репликации ВГЧ-6 (см. рис. 3), которая обнаружена у 4 пациентов в день трансплантации, причем через 10 дней после ТГСК выявлены еще 8 пациентов и через 20 дней впервые репликация обнаружена у 9 пациентов. Через 30 дней у 7 пациентов сохранялась репликация ВГЧ-6 и у 2 пациентов была впервые выявлена. Через 60 дней у 4 пациентов репликация ВГЧ-6 сохранялась, у 1 выявлена впервые.

Обращает на себя внимание обнаружение реактивации одновременно нескольких герпес-вирусов (табл. 3). Реактивация моноинфекций выявлена у 17 пациентов и сочетанных инфекций у 11 пациентов. Наиболее частой была реактивация ВГЧ-6 в виде как моно-, так и микст-инфекции (у 8 и 10 пациентов соответственно).

Клинически значимые проявления герпес-вирусной инфекции за время наблюдения встречались у 19 (54,3%) пациентов (рис. 4). С наибольшей частотой регистрировали поражение легких, ви-

Таблица 2

#### Результаты обследования на маркеры герпес-вирусов перед ТГСК

Маркеры вирусов	IgM	IgG	ПЦР	Инфицированы/реактивация
	выявлены у пациентов / из числа обследованных (n)			
ЦМВ	2 / 28	28 / 28	1 / 30	28 / 2
ВГЧ-6	0 / 2	1 / 4	1 / 26	1
ВЭБ	1 / 24	18 / 19	0 / 30	18 / 1

Таблица 3

**Реактивация моно- и микст-инфекций (положительная ПЦР) в течение 60 дней после трансплантации (число пациентов)**

Положительная ПЦР	Δ+0	Δ+10	Δ+20	Δ+30	Δ+60	Всего
ЦМВ	1	5	4	1	0	5
ВГЧ-6	3	5	8	5	0	8
ВЭБ	2	0	4	3	1	4
ЦМВ + ВГЧ-6	1	3	5	2	2	5
ЦМВ + ВЭБ	1	0	0	0	1	1
ВГЧ-6 + ВЭБ	0	2	2	2	2	2
ЦМВ + ВГЧ-6 + ВЭБ	0	0	0	1	3	3
Всего						28

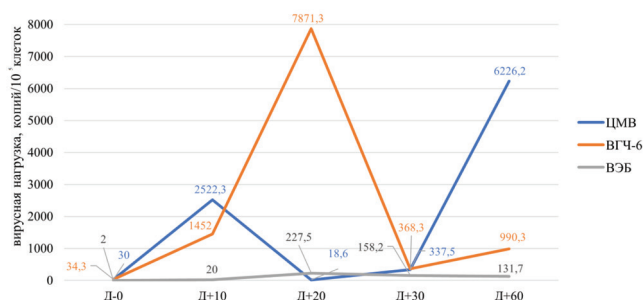


**Рис. 4.** Клинические проявления герпес-вирусных инфекций у детей в посттрансплантационном периоде (до 60 дней после ТГСК)

рус-ассоциированный геморрагический цистит (каждое проявление у 8 пациентов), поражение костного мозга, проявившееся двух-/трехростковой цитопенией.

В этиологии геморрагического цистита преобладала ЦМВ-инфекция (5 пациентов, в том числе 1 с микст-инфекцией ЦМВ + ВГЧ-6), в этиологии поражения легких — ВГЧ-6 (6 пациентов, 1 из них в сочетании ВГЧ-6 + ВЭБ). У 3 пациентов отмечалось поражение костного мозга вследствие активации ВГЧ-6 (подтверждено по результатам ПЦР костного мозга).

На рисунке 5 представлена динамика средних показателей вирусной нагрузки ЦМВ, ВГЧ-6 и ВЭБ в течение 60 дней после ТГСК.



**Рис. 5.** Динамика вирусной нагрузки герпес-вирусов

Как видно из рисунка 5, тенденция к повышению концентрации ДНК ЦМВ и ВГЧ-6 отмечена на 10-й и 20-й дни после ТГСК соответственно, с максимальной вирусной нагрузкой ВГЧ-6 и минимальной репликативной активности ВЭБ.

### Заключение

В детском возрасте регистрируют высокую инфицированность представителями герпес-вирусов, серопревалентность к ЦМВ в ретроспективной и проспективной группах реципиентов трансплантата составила 76,6% и 100% соответственно. Реактивация в посттрансплантационном периоде ЦМВ и ВГЧ-6 преимущественно происходила в период до 60 дней от ТГСК. Ранняя реактивация зарегистрирована для ВГЧ-6 — в среднем на  $25 \pm 4$  день после трансплантации, что достоверно раньше, чем ЦМВ и ВЭБ. Ранняя реактивация ВГЧ-6 согласуется с данными, опубликованными G. Haidar et al. (2020) [4], которые обнаружили реактивацию ВГЧ-6 у 30–80% реципиентов в первые 2–6 недель после ТГСК.

Эти данные подтверждают результаты по проспективной части исследования. По результатам обследования в посттрансплантационном периоде (до 60 дней после ТГСК) лабораторные признаки реактивации герпес-вирусных инфекций (положительная ПЦР) были обнаружены у 28 (80%) пациентов. Максимальное число — 23 пациента с реактивацией вирусов зарегистрированы через 20 дней после трансплантации. Тенденция к повышению концентрации вирусов ЦМВ и ВГЧ-6 в крови отмечена на 10-й и 20-й дни после ТГСК, с максимальной вирусной нагрузкой ВГЧ-6, при минимальной репликативной активности ВЭБ. Наиболее частой была реактивация ВГЧ-6 в виде как моно-, так и микст-инфекции (у 8 и 10 пациентов соответственно). Клинически значимые проявления герпес-вирусной инфекции за время наблюдения встречались у 19 (54,3%) пациентов.

Широкая распространенность персистенции ЦМВ, ВГЧ-6 и ВЭБ у детей и высокая частота их реактивации в посттрансплантационном периоде ТГСК определяют необходимость совершенствования тактики ведения онкогематологических больных. К таким подходам следует отнести оценку серопозитивности к герпес-вирусам до проведения трансплантации, с обязательным обследованием на наличие маркеров ВГЧ-6, и проведение мониторинга реактивации этих возбудителей после ТГСК. Отдельного решения требует вопрос противовирусной терапии ЦМВ-, ВГЧ-6- и ВЭБ-инфекций у детей.

# 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.
- Викулов, Г.Х. Герпес-вирусные инфекции у детей: распространенность, заболеваемость, клинические формы и алгоритм ведения / Г.Х. Викулов, И.В. Орадовская, Л.В. Колобухина // Вопросы практической педиатрии. — 2022. — Т.17, № 6. — С. 126 — 140.
- Дубоносова, Е.Ю. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди подростков в Российской Федерации: результаты одномоментного популяционного анализа серопревалентности / Е.Ю. Дубоносова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2021. — Т.18, №6. — С. 451 — 459.
- Haidar G, Morris M, Kotton C, et al. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: Forgotten Viruses in Transplantation. *Emerging Transplant Infections*. 2020 Jan; 1-27.
- Şeflek B, Gümüş H, Çimentepe M, et al. Monitoring of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cukurova Medical Journal*. 2023; 48 (2): 432-440.
- Ширяев, С.Н. Факторы риска реактивации цитомегаловирусной инфекции у детей и подростков после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / С.Н. Ширяев [и др.] // Онкогематология. — 2014. — № 2. — С. 45 — 52.
- 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.
- Gomez-Centurión I, Rojas RMM, Bailén R, et al. Poor graft function after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *transplantation of cyclophosphamide*. *Ann Hematol*. 2023 Jun; 102(6): 1561-1567.
- Kim BK, Kang HJ, Hong KT, et al. Successful preemptive therapy with single-dose rituximab for Epstein-Barr virus infection to prevent post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2020 Aug; 22(4): e13370.
- Gross TG, Rubinstein JD. Post-transplant lymphoproliferative disease in children, adolescents, and young adults. *Hematol Oncol*. 2023 Jun; 41(1): 48-56.
- Quintanilla-Martinez L, Swerdlow S, Toussaint T, et al. New concepts in EBV-associated B, T and NK-cell lymphoproliferative diseases. *The Virchow Archive*. 2023 Jan; 482 (1): 227-244.
- Goto M., Yoshizawa S., Katagiri S. et al., Reactivation of human herpes virus 6 on the 30th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can predict acute graft versus host disease of 2-4 degrees. *Transpl Infect Dis*. 2014 Jun;16(3):440-9.
- Pawlowska AB, Karras NA, Liu H, et al. Reactivation of human herpesvirus 6 in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2021; 23(1): e13453.
- Yoshimoto G, Mori U, Kato K, et al. 6-encephalitis/myelitis associated with the human herpes virus, simulating pain syndrome caused by a calcineurin inhibitor, recipients of allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 Dec; 24 (12): 2540-2548.
- Jaing TH, Chang TY, Chen SH, et al. Factors associated with cytomegalovirus infection in children undergoing allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 8(4): e14172.
- Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019; 104(11): 2155-2163.
- Chen GL, Shpal EJ. Another agent against cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2023 May; 133 (10): e170282
- Heston SM, Young RR, Tanaka JS, et al. Risk Factors for CMV Viremia and Treatment-Associated Adverse Events Among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Dec; 9(2): ofab639.
- Styczyński T, Sadlok J, Richert-Przygońska M, Czyżewski K. Letemovir use in children after hematopoietic cell transplantation: summary of reported. *Acta Haematologica Polonica*. 2023 Feb; 54(1): 31-35.

# 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).
- Vikulov G.Kh., Oradovskaya I.V., Kolobukhina L.V. *Voprosy-prakticheskoy-pediatrii*. 2022, volume 17, No 6, p. 126 — 140 (in Russian).
- Dubonosova E.Yu., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., et al. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2021; 18(6): 451 — 459 (In Russian).
- Haidar G, Morris M, Kotton C, et al. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: Forgotten Viruses in Transplantation. *Emerging Transplant Infections*. 2020 Jan; 1-27.
- Şeflek B, Gümüş H, Çimentepe M, et al. Monitoring of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cukurova Medical Journal*. 2023; 48 (2): 432-440.
- Shiryaev S.N., Stancheva N.V., Morozova E.V., et al. *Onkogematologiya*. 2014. — №2. — С. 45-52 (In Russian).
- Dmitrova A.A., Drokov M. Yu., Tupoleva T.A., Savchenko V.G. *Transplantologiya*. 2022. — Т. 14, №2. — С. 210-225. (In Russian).
- Gomez-Centurión I, Rojas RMM, Bailén R, et al. Poor graft function after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *transplantation of cyclophosphamide*. *Ann Hematol*. 2023 Jun; 102(6): 1561-1567.
- Kim BK, Kang HJ, Hong KT, et al. Successful preemptive therapy with single-dose rituximab for Epstein-Barr virus infection to prevent post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2020 Aug; 22(4): e13370.

10. Gross TG, Rubinstein JD. Post-transplant lymphoproliferative disease in children, adolescents, and young adults. *Hematol Oncol*. 2023 Jun; 41(1): 48-56.
11. Quintanilla-Martinez L, Swerdlow S, Toussaint T, et al. New concepts in EBV-associated B, T and NK-cell lymphoproliferative diseases. *The Virchow Archive*. 2023 Jan; 482 (1): 227-244.
12. Goto M, Yoshizawa S, Katagiri S, et al. Reactivation of human herpes virus 6 on the 30th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can predict acute graft versus host disease of 2-4 degrees. *Transpl Infect Dis*. 2014 Jun; 16(3): 440-9.
13. Pawlowska AB, Karras NA, Liu H, et al. Reactivation of human herpesvirus 6 in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2021; 23(1): e13453.
14. Yoshimoto G, Mori U, Kato K, et al. 6-encephalitis/myelitis associated with the human herpes virus, simulating pain syndrome caused by a calcineurin inhibitor, recipients of allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 Dec; 24 (12): 2540-2548.
15. Jaing TH, Chang TY, Chen SH, et al. Factors associated with cytomegalovirus infection in children undergoing allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 8(4): e14172.
16. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019; 104(11): 2155-2163.
17. Chen GL, Shpal EJ. Another agent against cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2023 May; 133 (10): e170282
18. Heston SM, Young RR, Tanaka JS, et al. Risk Factors for CMV Viremia and Treatment-Associated Adverse Events Among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Dec; 9(2): ofab639.
19. Styczyński T, Sadlok J, Richert-Przygońska M, Czyżewski K. Letermovir use in children after hematopoietic cell transplantation: summary of reported. *Acta Haematologica Polonica*. 2023 Feb; 54(1): 31-35.

---

*Авторский коллектив:*

*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

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

*Зубаровская Людмила Степановна* — руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)3386224, e-mail zubarovskaya\_ls@mail.ru

*Югинцева Олеся Сергеевна* — аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева, врач-педиатр отделения трансплантации костного мозга № 1 для детей Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)3386224; E-mail olesyayudinceva@gmail.com

*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