

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Сайдуллаева Инара Санджаровна

**Инфекции, вызванные вирусами герпеса человека 6А и 6В, у пациентов  
после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток**

3.1.28. – Гематология и переливание крови

1.5.10. – Вирусология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

кандидат медицинских наук Дроков Михаил Юрьевич,

доктор медицинских наук Туполева Татьяна Алексеевна

Москва, 2025

## Оглавление

Оглавление .....	2
Введение .....	5
Актуальность исследования .....	5
Степень разработанности темы исследования .....	5
Цель исследования .....	6
Задачи исследования .....	6
Научная новизна и практическая значимость работы .....	7
Методология и методы исследования .....	7
Положения, выносимые на защиту .....	8
Степень достоверности и апробация результатов .....	8
Публикации .....	9
Объем и структура работы .....	10
Глава 1 Обзор литературы .....	11
1.1 Вирусы герпеса человека 6 А/В .....	11
1.2 Эпидемиология и пути передачи ВГЧ-6А/В .....	14
1.3 ВГЧ-6 и хромосомная интеграция .....	15
1.4 Критерии диагностики ВГЧ-6-инфекции .....	17
1.5 Реактивация ВГЧ-6 .....	20
1.6 Факторы риска реактивации вируса герпеса человека 6 у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток .....	22
1.7 Осложнения, ассоциированные с инфекцией, вызванной вирусом герпеса человека 6, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток .....	23
1.7.1 Повреждение слизистых оболочек .....	23
1.7.2 Влияние ВГЧ-6-инфекции на развитие РТПХ .....	25
1.7.3 ВГЧ-6-инфекция и несостоятельность трансплантата .....	28
1.7.4 Неврологические нарушения, ассоциированные с ВГЧ-6 .....	29
1.7.5 Влияние ВГЧ-6 на развитие пневмонии .....	30
1.7.6 ВГЧ-6 и поражение желудочно-кишечного тракта .....	31
1.7.7 Влияние ВГЧ-6-инфекции на развитие геморрагического цистита .....	32

1.7.8 Развитие ВГЧ-6-инфекции в зависимости от типа донора, режима предтрансплантационного кондиционирования и режима профилактики РТПХ. ....	33
1.8 Методы профилактики и лечения ВГЧ-6-инфекции .....	35
1.9 Определение порога начала и критериев прекращения терапии .....	37
1.10 Заключение по обзору литературы .....	37
Глава 2 Материалы и методы.....	39
2.1 Дизайн исследования.....	39
2.2 Характеристика пациентов .....	42
2.3 Сбор материала у донора и реципиента .....	45
2.4 Методы исследования.....	46
2.5 Статистическая обработка данных.....	51
Глава 3 Результаты исследования .....	53
3.1 Выявление ВГЧ-6 в различных локусах у доноров костного мозга.....	53
3.2 Обнаружение ВГЧ-6 после алло-ТГСК во всех исследуемых образцах.....	54
3.3 Влияние клинических характеристик пациентов на вероятность развития ВГЧ-6-инфекции.....	54
3.3.1. Влияние пола на вероятность развития ВГЧ-6-инфекции.....	54
3.3.2 Вероятность развития ВГЧ-6-инфекции в зависимости от вида донора .	55
3.3.3 Развитие ВГЧ-6-инфекции на фоне внедрения новых протоколов профилактики развития РТПХ в клиническую практику.....	56
3.4 Выявление ВГЧ-6 в различных локусах у пациентов до и после алло-ТГСК и развитие осложнений.....	58
3.4.1 Обнаружение ВГЧ-6 в крови .....	58
3.4.2 Обнаружение ВГЧ-6 в слюне.....	61
3.4.3 Обнаружение ВГЧ-6 в соскобе слизистой ротовой полости.....	63
3.4.4 Обнаружение ВГЧ-6 в моче.....	65
3.5 Генотипирование ВГЧ-6.....	68
3.6 Обнаружение ВГЧ-6 в слюне и соскобе слизистой ротовой полости и развитие мукозита ротовой полости .....	69
3.7 Обнаружение ВГЧ-6 в моче и развитие цистита .....	73
3.8 ВГЧ-6 и поражение желудочно-кишечного тракта .....	77

3.9 Обнаружение ВГЧ-6 и развитие острой РТПХ.....	79
3.10 Обнаружение ВГЧ-6 и развитие несостоятельности трансплантата.....	82
3.11 Общая и бессобытийная выживаемость.....	85
3.12 Влияние ВГЧ-6-инфекции на сроки восстановления лейкоцитарного, тромбоцитарного и эритроцитарного ростков кроветворения.....	87
3.13 Неврологические нарушения у пациентов после алло-ТГСК.....	88
3.14 ВГЧ-6 и кожные высыпания.....	89
3.15 Профилактика и лечение.....	90
Глава 4. Обсуждение.....	92
Заключение.....	96
Выводы.....	98
Практические рекомендации.....	99
Список сокращений и условных обозначений.....	100
Список литературы.....	103
Список иллюстративного материала.....	118
Приложение.....	122

## **Введение**

### **Актуальность исследования**

Наряду с ежегодным увеличением количества выполняемых трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), растет и частота посттрансплантационных осложнений. Успешное и устойчивое восстановление CD4<sup>+</sup>-Т-клеток ассоциируется с улучшением показателей общей выживаемости после алло-ТГСК. Однако оппортунистические инфекции, в том числе инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 (ВГЧ-6), могут негативно влиять на время и степень восстановления иммунитета.

В настоящее время изучение ВГЧ-6А/В в трансплантологии стало актуальной задачей в связи с накоплением данных об их возможном влиянии на результаты алло-ТГСК, об их роли в патогенезе посттрансплантационных осложнений, улучшении методов их диагностики, профилактики и лечения.

ВГЧ-6А/В имеют повсеместное распространение и могут поражать многие клетки организма человека, затем переходить в латентную форму, а при изменениях иммунной системы – реактивироваться [14].

Повторное заражение данными вирусами экзогенно, либо реактивация эндогенного вируса, происходит у иммунокомпрометированных лиц, к которым относятся и реципиенты аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), и пациенты после пересадки солидных органов, и ВИЧ-инфицированные пациенты, вызывая различные клинические проявления, включая лихорадку, тромбоцитопению, энцефалит и др.

### **Степень разработанности темы исследования**

По данным зарубежной литературы развитие вирусной инфекции, вызванной ВГЧ-6, происходит у 30–70% пациентов после алло-ТГСК [14]. В настоящий

момент в отечественной литературе встречаются единичные исследования по изучению ВГЧ-6А/В-инфекции у реципиентов алло-ТГСК.

Несмотря на широкое распространение ВГЧ-6 на сегодняшний день нет четко обозначенных критериев для начала лечения ВГЧ-6-инфекции и его продолжительности. Также нет понимания того, как интерпретировать выделение ВГЧ-6 из биологических материалов, являющихся «депо» вируса, а именно слюны и мочи.

### **Цель исследования**

Изучить связь между выявлением ВГЧ-6А/В в биологических образцах, полученных от пациентов в ранние сроки после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, и развитием у них ранних посттрансплантационных осложнений.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту выявления ВГЧ-6А/В у пациентов до и после алло-ТГСК в биологических образцах (кровь, слюна, соскоб слизистой ротовой полости, моча).
2. Выявить связь между обнаружением ВГЧ-6А/В у пациентов до и после алло-ТГСК и развитием осложнений (мукозит, цистит, колит, реакция «трансплантат против хозяина» - РТПХ) в ранние сроки (до +42 дня) после алло-ТГСК.
3. Оценить связь между выявлением ВГЧ-6А/В в крови, моче, слюне, соскобе слизистой ротовой полости, костном мозге и развитием первичной несостоятельности и первичной гипофункции трансплантата.
4. Определить ассоциацию между выявлением ВГЧ-6А/В в отделяемом слизистой оболочки прямой кишки и биоптатах ЖКТ и развитием диареи в раннем

посттрансплантационном периоде (в том числе и связанной с развитием острой РТПХ с поражением кишечника).

5. На основании полученных данных оценить целесообразность рутинного скрининга пациентов на наличие ДНК ВГЧ-6А/В в различных биологических образцах у пациентов после алло-ТГСК.

### **Научная новизна и практическая значимость работы**

Впервые в России изучена связь между выявлением ВГЧ-6А/В на разных сроках (до алло-ТГСК, день 0, +7, +14, +21, +28, +35, +42) алло-ТГСК и развитием посттрансплантационных осложнений в ранние сроки после алло-ТГСК, в том числе мукозита, цистита, колита, РТПХ и несостоятельности трансплантата.

Впервые в России изучена целесообразность проведения рутинного скрининга биологических материалов на ВГЧ-6А/В у реципиентов алло-ГСК до +42 дня.

Полученные данные позволяют рационально подходить к диагностике ВГЧ-6А/В-инфекции и оценке результатов исследований у реципиентов алло-ГСК до +42 дня.

### **Методология и методы исследования**

Перед началом проведения исследования было выполнено планирование работы, создана электронная база данных для сбора информации о пациентах. В ходе исследования было собрано и изучено большое количество научных работ, как отечественных, так и зарубежных авторов. В работе были применены молекулярно-биологические и микробиологические методы исследования. Собранные данные проанализированы с помощью статистических методов обработки результатов.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. При анализе связи между выявлением ДНК ВГЧ-6 в биологических образцах и посттрансплантационными осложнениями до +42 дня не обнаружено значимой ассоциации. Не рекомендуется рутинный скрининг слюны, соскоба слизистой ротовой полости, крови, мочи на ВГЧ-6 у пациентов без клинических признаков инфекции.

2. Частота выявления ВГЧ-6-инфекции значимо выше у реципиентов алло-ГСК мужского пола.

3. Кумулятивное выявление ВГЧ-6 до +42 дня в одном из локусов (кровь, моча, слюна, соскоб слизистой ротовой полости) значимо ассоциировано с развитием острой РТПХ после +42 дня. Наличие ВГЧ-6-инфекции до +42 дня значимо не ассоциировано с развитием острой РТПХ, первичной несостоятельности и первичной гипофункции трансплантата до +42 дня.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения диссертации представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на конференциях и конгрессах:

1. VI конгресс гематологов России и III конгресс трансфузиологов России с международным участием, 21—23 апреля 2022г. (г. Москва, Россия);

2. Конференция «Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению несостоятельности/отторжения трансплантата и других осложнений при трансплантации аллогенных органов и гемопоэтических стволовых клеток», 2–3 февраля 2023г. (г. Москва, Россия);

3. XVII международный симпозиум "Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия", 14–16 сентября 2023г. (г. Санкт-Петербург, Россия);

4. VII конгресс гематологов России и IV конгресс трансфузиологов России с международным участием, 11–13 апреля 2024г. (г. Москва, Россия);

5. XVIII Международный симпозиум памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» 19–21 сентября 2024г. (г. Санкт-Петербург, Россия);

6. III-я научно-практическая конференция имени академика В.Г.Савченко, 26 сентября 2024г. (г. Москва, Россия);

7. V Московская международная гематологическая школа. Московская международная школа молодых ученых по гематологии имени С. П. Боткина, 28 февраля — 1 марта 2025г. (г. Москва, Россия);

8. 12th International Conference on NHV-6 & NHV-7, 25-27 марта 2025г. (г. Химедзи, Япония);

9. Школа для врачей-гематологов с международным участием «Актуальные вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: фокус на терапии осложнений», 5–6 июня 2025г. (г. Санкт-Петербург, Россия).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 14.07.2025 (протокол №11).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

## Объем и структура работы

Диссертационная работа включает следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы», «Список иллюстративного материала» и «Приложение». Текст диссертации изложен на 124 страницах, содержит 48 рисунков и 9 таблиц. Список литературы включает 139 источников, из них русскоязычных - 18, иностранных - 121.

## Глава 1 Обзор литературы<sup>1</sup>

### 1.1 Вирусы герпеса человека 6 А/В

В 1986 году Salahuddin и соавт. впервые обнаружили вирус герпеса человека 6-го (ВГЧ-6) у взрослых пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Новый вирус назвали В-лимфотропным вирусом человека (human B-lymphotropic virus, HBLV) [1]. Однако, через два года этот же патоген был выделен Yamanishi et al. из крови четырех младенцев с врожденной розеолой [2]. Позже выяснилось, что данный вирус также связан с Т-лимфоцитами, в связи с чем его первоначальное название было изменено на ВГЧ-6 [3,4].

До 2012 года ВГЧ-6 считался одним видом, однако, ввиду различий по клеточному тропизму *in vitro*, рестрикционному эндонуклеазному профилю, нуклеотидной последовательности, реактивности с моноклональными антителами и причастности к различным заболеваниям, было выделено два самостоятельных вида: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В [5,6].

В 2016 г. в соответствии с рекомендациями международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses) ВГЧ-6А и ВГЧ-6В были отнесены к семейству *Orthoherpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, также им были присвоены новые названия: *Roseolovirus humanbeta 6A* и *Roseolovirus humanbeta 6B* соответственно [7].

Вирионы ВГЧ-6 состоят из нуклеокапсида икосаэдрической формы, окруженного аморфным тегументом и липидной оболочкой с гликопротеинами. Диаметр капсида составляет около 200 нм. Геном вирусов представлен двухцепочечной ДНК длиной около 180 тысяч нуклеотидов [8].

---

<sup>1</sup> Материалы из этого раздела частично опубликованы в статье: Сайдуллаева И.С., Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю., Туполева Т.А. Вирус герпеса человека 6-го типа (Orthoherpesviridae: Roseolovirus): особенности эпидемиологии и диагностики. Вопросы вирусологии. 2024; 69(1): 22–30. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-208>

Во время острой ВГЧ-6-инфекции геном вируса может присутствовать в виде трех форм: кольцевой в составе вириона, в виде эписомы в ядре и конкатемеров – линейных форм ДНК, образованных во время репликации возбудителя [9].

К. Уао и соавт. указывают, что между геномами ВГЧ-6 и цитомегаловируса (ЦМВ) установлена более высокая степень гомологии, чем между геномом ВГЧ-6 и геномами других герпесвирусов, что предполагает высокую степень сосуществования ВГЧ-6 и ЦМВ [11]. Репликативный цикл занимает 4–5 суток.

Для проникновения в клетку используют разные рецепторы. Так, ВГЧ-6В использует рецептор CD134, также известный как OX40 (член суперсемейства рецептора фактора некроза опухоли, который экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах) [12]. Основным рецептором для ВГЧ-6А является CD46, который присутствует на всех ядродержащих клетках человека [13].

ВГЧ-6А/В способны инфицировать и переходить в латентную форму в CD4+, CD8+ Т-лимфоцитах, НК-клетках, моноцитах, эндотелиальных клетках почечных канальцев, слюнных железах, бронхиальных железах, клетках щитовидной железы и ткани центральной нервной системы (ЦНС), клетках эндометрия и синцитиотрофобласта [14,15,16,17,119,121].

Как правило, первичное инфицирование вирусом протекает в виде внезапной экзантемы (*roseola infantum*, шестая болезнь) в первые два года жизни с пиком заболеваемости от 6 до 12 месяцев [18,19]. В работе отечественного автора Е.В.Новосад была доказана роль ВГЧ-6 в развитии инфекционного мононуклеоза у детей. В этиологической структуре инфекционного мононуклеоза у детей ВГЧ-6 вместе с микст-инфекцией занимает почти половину всех нозологических форм [20,21].

В то же время спектр клинических проявлений у пациентов старшего возраста достаточно широк. Описаны случаи развития фульминантного миокардита у иммунокомпетентных пациентов [22], острого гепатита [23], аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [24,113], синдрома Стивенса-Джонсона [26], рассеянного склероза [27,28]. Персистирующая ВГЧ-6-инфекция может оказывать влияние на патогенез синдрома лекарственной

гиперчувствительности (DIHS - drug induced hypersensitivity syndrome/DRESS - Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, лекарственные высыпания с эозинофилией и системными симптомами) и может быть вовлечена в развитие хронических воспалительных осложнений после него, в том числе сахарного диабета 1 типа, интерстициального нефрита, диффузной алопеции и витилиго [25,122].

Также отмечена связь между клиническими проявлениями и видом вируса. Так, с ВГЧ-6А связывают развитие синдрома хронической усталости, энцефалита, а с ВГЧ-6В - развитие внезапной экзантемы, мононуклеозоподобного синдрома [29].

Как правило, первичные ВГЧ-6-инфекции у иммунокомпетентных лиц доброкачественны и заканчиваются спонтанным выздоровлением [30]. Установлено, что большинство регистрируемых заболеваний ассоциировано с ВГЧ-6В [18].

ВГЧ-6 может являться одной из причин развития тяжелых форм воспалительной патологии роговицы, а также послеоперационных осложнений при кератопластике. Заболевания глаз, ассоциированные с ВГЧ-6, составляют от 1% до 4% среди больных с увеитами и достигают 64% при кератитах. Наличие ДНК ВГЧ-6 в роговице донора ухудшает результаты кератопластики высокого риска [31,32].

Среди реципиентов солидных органов, например, печени чаще выявляется ВГЧ-6В, который может привести как к дисфункции трансплантата, так и к развитию лихорадки, сыпи, пневмонии, энцефалита, синтициального гигантоклеточного гепатита [33,34,35]. У пациентов после трансплантации почек ВГЧ-6В также часто обнаруживается в желудочно-кишечном тракте пациентов, при этом у каждого пятого реципиента ВГЧ-6 обнаруживался одновременно с ЦМВ [116].

Растет число доказательств, что более значимое влияние реактивации ВГЧ-6 на результаты трансплантации печени, а также почек, может быть косвенно связано со взаимодействием с другим герпесвирусом - ЦМВ, о чем свидетельствует

повышенная предрасположенность к оппортунистическим инфекциям [34,35,36,37].

## 1.2 Эпидемиология и пути передачи ВГЧ-6А/В

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются убиквитарными вирусами, то есть характеризуются повсеместным распространением. Обязательный статистический учет инфицированности данными патогенами в Российской Федерации не ведется.

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют ссылки на проведение многоцентровых исследований инфицированности населения ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, аналогичных исследованиям, проведенным под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по изучению инфицированности населения мира ВПГ-1 и ВПГ-2, результаты которых представлены на сайте ВОЗ.

Группой исследователей из Санкт-Петербурга в 2016 г. было проведено многоцентровое исследование с целью определения варианта возбудителя ВГЧ-6-инфекции на территории Российской Федерации, результаты которого показали абсолютное превалирование среди вирусов ВГЧ-6В [38]. Частота инфицирования ВГЧ-6А изучена недостаточно [5].

Вирус может передаваться не только воздушно-капельным путем, но также вертикальным и половым путями [39]. Источником инфекции являются больные и вирусоносители, а средний инкубационный период продолжается 9–10 дней [40].

Результаты исследований показали, что от 60 до 96% здоровых взрослых имеют антитела к ВГЧ-6. Противовирусные антитела выявляются у 80% здоровых доноров, у 65% ВИЧ-инфицированных и 73% онкологических больных, а также у большинства новорожденных за счет передачи материнских антител трансплацентарно. Несмотря на то, что титр антител к ВГЧ-6 у новорожденных снижается к 5-му месяцу жизни, уже к году он достигает уровня, сравнимого с таковым у более старших детей и взрослых, благодаря развитию адаптивного иммунитета [29,39].

Для инфекции, вызванной ВГЧ-6, в основном характерна спорадическая заболеваемость. Однако регистрируются и вспышки заболевания в детских коллективах [41]. Развитие вирусной инфекции, вызванной ВГЧ-6, происходит у 30–70% пациентов после алло-ТГСК [42].

### 1.3 ВГЧ-6 и хромосомная интеграция

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются уникальными среди всех представителей семейства *Orthoherpesviridae*, патогенных для человека, поскольку они способны интегрироваться в теломерные участки хромосом клетки-хозяина как *in vivo*, так и *in vitro* и вызывать так называемую хромосомно-интегрированную ВГЧ-6-инфекцию (хиВГЧ-6). Это происходит за счет особенностей организации генома ВГЧ-6 посредством гомологичной рекомбинации с хромосомами инфицированной клетки. При этом, в отличие от других представителей вирусного семейства *Orthoherpesviridae*, ВГЧ-6 чаще всего использует именно этот механизм при становлении латентной фазы инфекции. Процесс не сайтоспецифичен и может возникнуть после первичного инфицирования, и тогда геном вируса будет встроен в определенный пул соматических клеток. Однако если произойдет встройка вирусного генома в половые клетки, то при слиянии гамет в процессе эмбриогенеза может произойти передача и вирусного генома. У такого зародыша, а впоследствии организма, геном ВГЧ-6 будет содержаться во всех соматических клетках. Такую форму называют наследуемой хромосомно-интегрированной формой ВГЧ-6-инфекции (нхиВГЧ-6) [43].

Распространенность нхиВГЧ-6 у людей варьирует от 0,6% до 2%, в зависимости от географического региона [44,45].

В настоящее время интеграция ВГЧ-6 идентифицирована в теломере X-хромосомы и 11 аутосомных хромосом: 1, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 22. Среди европейских стран доминировала интеграция в 17р, а среди стран Азии - в 22р [46].

Клинические последствия хиВГЧ-6А/В еще не полностью изучены. Интеграция в область теломер может нанести вред клетке-хозяину. Так, например, она может привести к укорочению теломер или способствовать неправильной идентификации хромосомного конца [47].

Диагностика такого состояния затруднена из-за необходимости проведения дифференциальной диагностики с активной ВГЧ-6А/В-инфекцией. В случае нхи-ВГЧ-6А/В результаты исследования наличия вирусной ДНК, например, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), всегда будут показывать высокую вирусную нагрузку, что может трактоваться как активная вирусная репликация, вследствие чего требуются особые подходы к диагностике заболевания и интерпретации данных. Первый случай лабораторного выявления нхиВГЧ-6А и нхиВГЧ-6В в РФ был зарегистрирован в ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Лабораторно была подтверждена наследственная передача хиВГЧ-6А в трех поколениях, а также проведено полногеномное секвенирование двух клинических изолятов хиВГЧ-6А с использованием технологии коротких прочтений [44,48].

У 6 из 1909 (0,3%) пациентов с вирусемией ВГЧ-6, проходящих лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, была заподозрена нхиВГЧ-6. Исследование материала ногтевых пластин и волосяных фолликулов подтвердило наличие нхиВГЧ-6 [49].

В настоящее время нет определенного ответа о значимости нхиВГЧ-6 для здоровья человека, но некоторые исследования показали возможность активации вируса при различных инфекциях, приеме лекарственных средств, суперинфекции экзогенным вирусом у пациентов с нхиВГЧ-6. На текущий момент нет однозначных надежных данных о развитии генетических аномалий или аутоиммунных заболеваний, связанных с нхиВГЧ-6, но такая возможность теоретически существует [10].

Действительно, учитывая низкую частоту хиВГЧ-6, существующие знания в основном основаны на отчетах о клинических случаях, которые чаще всего не предоставляют конкретных доказательств реактивации хиВГЧ-6 и последующих эффектов на трансплантат или реципиента. Тем не менее сообщалось, что наличие

хиВГЧ-6 у реципиентов алло-ТГСК и солидных органов ассоциировалось с повышенным риском развития острой РТПХ, бактериальных инфекций и холангита [125,126,127].

Обширные популяционные исследования указывают на то, что нхиВГЧ-6 может являться фактором риска для некоторых состояний, включая стенокардию, повышенную частоту спонтанных аборт, преэклампсию, а также системную красную волчанку [123,124,130,131].

Исследователями из Тюбингенского университета (Германия) был проведен ретроспективный анализ историй болезни 689 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в период с января 2015 г. по декабрь 2018 г. У 4 из 89 случаев ВГЧ-6 (4,5% положительных случаев, 0,6% от всех 689 человек) был установлен хиВГЧ-6 (количество ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР составило от  $2 \times 10^5$  до  $2,5 \times 10^5$  копий на 1 мл крови). Из 4 случаев хиВГЧ-6 серийные исследования вирусной нагрузки до и после трансплантации показали, что в 2 случаях источника хиВГЧ-6 были реципиенты, а в 2 – доноры. Конечно, такое небольшое количество случаев хиВГЧ-6 не позволяет сделать вывод о том, насколько часто хиВГЧ-6 передается от донора. Исследователи предлагают проводить исследование на хиВГЧ-6 как у пациентов, так и у доноров до выполнения алло-ТГСК с целью облегчить принятие решений о противовирусном лечении в дальнейшем [50].

#### **1.4 Критерии диагностики ВГЧ-6-инфекции**

Согласно рекомендациям, представленным на Европейской конференции 2017 года по лечению ВГЧ-6-инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, выделены три формы ВГЧ-6-инфекции [14]:

*Первичная ВГЧ-6-инфекция* констатируется в случае выявления ВГЧ-6 у человека без признаков предыдущей инфекции. Обычно в ответ на инфекцию

вырабатываются антитела, но у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) с тяжелым иммунодефицитом они могут отсутствовать.

*Реактивация ВГЧ-6* - обнаружение ДНК ВГЧ-6 у лиц с признаками предыдущей инфекции. Различают реактивацию эндогенного (латентного) вируса и повторное инфицирование (экзогенно).

*Болезнь, вызванная ВГЧ-6* – обнаружение ДНК ВГЧ-6 в пораженном органе и/или образцах биологических жидкостей (бронхоальвеолярная лаважная жидкость, спинномозговая жидкость (СМЖ)) при наличии симптомов и/или признаков поражения органа.

Для ВГЧ-6 отсутствуют понятия вероятной и доказанной инфекции.

При подозрении на первичную или рецидивирующую инфекцию следует исключить нхиВГЧ-6.

Для нхиВГЧ-6 характерны высокие концентрации вирусной ДНК в цельной крови, эквивалентные по меньшей мере 1 копии геном-эквивалент (копии)/лейкоцит.

Для лабораторной диагностики ВГЧ-6-инфекции используют вирусологические (выделение вируса на чувствительных культурах клеток), молекулярно-биологические (выявление нуклеиновых кислот вируса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР)) и иммунохимические (выявление вирусных антигенов с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ) и специфических антител в крови пациента с помощью РИФ и иммуноферментного анализа (ИФА)) методы [29].

Серологическая диагностика, как правило, осуществляется методом ИФА. Сочетание наличия/отсутствия иммуноглобулинов М (IgM) и иммуноглобулинов G (IgG) позволяет предположить фазу инфекции. Преимуществом метода является возможность определения анамнестических антител, доказывающих факт инфицирования вирусом. Недостатком данного метода является то, что возможно получение «ложноположительных» результатов из-за антигенной близости ВГЧ-6А, ВГЧ-6В к ВГЧ-7 и ЦМВ. Использование этого метода у пациентов с

гематологическими заболеваниями ограничено при различных ситуациях, таких как гипогаммаглобулинемия, состояние после плазмафереза, ранний посттрансплантационный период, дефицит В-клеточного звена, применение таргетных препаратов и др.

При серологической диагностике следует брать во внимание тот факт, что, хотя появление IgM к ВГЧ-6 обычно связывается с острой инфекцией, их продукция не всегда может отмечаться у детей при первичном инфицировании, и, с другой стороны, эти антитела выявляются примерно у 5% здоровых взрослых лиц, что может быть объяснено бессимптомной формой инфекции. Кроме того, возможно выявление перекрестно реагирующих антител к другим герпесвирусам, особенно к ВГЧ-7 [27]. Все это указывает на низкую специфичность серологических данных при ВГЧ-6-инфекции.

Чаще лабораторная диагностика инфекции, вызванной ВГЧ-6, опирается на молекулярно-биологические методы исследования, как правило, на ПЦР с детекцией продуктов реакции в режиме реального времени. В этом случае в качестве вирусной мишени выступает участок вирусной ДНК. Преимуществом данного метода является высокая чувствительность и практически 100-процентная специфичность. К другим достоинствам можно отнести доступность, быстроту проведения исследования, возможность стандартизации и автоматизации. К недостаткам можно отнести неспособность метода оценить жизнеспособность и вирулентность патогена. Также метод требователен к четкости выполнения всех этапов лабораторных процедур.

Мононуклеарные клетки могут использоваться для культивирования ВГЧ-6А/В. С целью дифференцировки вирусов, а также для обнаружения их в тканях могут быть использованы моноклональные антитела к специфичным антигенам и поликлональные антитела к U90 белку ВГЧ-6, но эти методы являются достаточно сложными и дорогостоящими в использовании [51]. Метод используется в основном для фундаментальных исследований.

Обнаружение ДНК ВГЧ-6 в крови говорит о репликации, но у лиц с нхиВГЧ-6 в латентной форме постоянно обнаруживается высокая концентрация вируса в

цельной крови, плазме, спинномозговой жидкости, биоптатах тканей и др. ДНК ВГЧ-6 присутствует в волосяных фолликулах и ногтевых пластинах исключительно у пациентов с нхиВГЧ-6А [52,53].

Если донор костного мозга имеет хиВГЧ-6, то вирусная нагрузка в крови у реципиента алло-ТГСК после трансплантации будет увеличиваться параллельно с восстановлением лейкоцитов, а противовирусные препараты не будут влиять на количество вирусной ДНК. В случае, если реципиент имеет хиВГЧ-6, высокий уровень ДНК ВГЧ-6 будет обнаружен в крови до проведения алло-ТГСК и снизится параллельно с развитием агранулоцитоза после трансплантации [14].

Takano et al. провели сравнительный анализ обнаружения ДНК ВГЧ-6 в плазме и цельной крови. В общей сложности был собран 721 образец от 68 реципиентов алло-ТГСК. В связи с частыми ложноположительными результатами (вероятно, вследствие способности ВГЧ-6 переходить в латентную фазу в мононуклеарных клетках периферической крови) при исследовании цельной крови исследователи рекомендуют использовать плазму для мониторинга ДНК ВГЧ-6 с целью контроля противовирусной терапии [59].

### **1.5 Реактивация ВГЧ-6**

Реактивация ВГЧ-6 у иммунокомпрометированных пациентов (реципиенты алло-ТГСК, пациенты после пересадки солидных органов, ВИЧ-инфицированные пациенты и пр.) может вызвать различные клинические проявления, включая лихорадку, сыпь, тромбоцитопению, энцефалит, пневмонию, гепатит, миокардит, РТПХ, реактивацию ЦМВ-инфекции [14,112]. Также выявлена корреляционная связь между реактивацией ВГЧ-6 в сочетании с ЦМВ и сроками восстановления лейкопоза после алло-ТГСК [54].

Реактивация ВГЧ-6 в раннем посттрансплантационном периоде, особенно в сочетании с ЦМВ-инфекцией, может приводить к повреждению эндотелия сосудов,

повышая уровень тромбомодулина (ТМ) и ингибитора активатора плазминогена типа 1 (РАI-1), и играть роль в патогенезе тромботической микроангиопатии [55].

В литературе описан случай развития ВГЧ-6В ассоциированного миелита после проведения CD-19 CAR-T-клеточной терапии [56]. Также сообщалось о развитии ВГЧ-6В ассоциированного энцефалита после CAR-T-клеточной терапии [128]. Lareau et al. выявили редкую популяцию «суперэкспрессоров» ВГЧ-6 (около 1 на 300 – 10 000 клеток), которые обладают высокой вирусной транскрипционной активностью, среди CAR-T клеток. Исследователи выдвинули гипотезу о том, что одним из источников ВГЧ-6В, реактивирующегося во время терапии, могут быть сами CAR-T-клетки. Процесс разработки и культивирования клеток *ex vivo* перед их введением может способствовать реактивации и репликации вируса. Таким образом, CAR-T-клетки могут выступать в роли «троянского коня», через который вирус попадает в организм пациента [129].

Зарегистрированы случаи реактивации ВГЧ-6 на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 [57]. Показано, что у пациентов с COVID-19 значительно увеличивается экспрессия OX40 на CD4+ Т-клетках, который является специфичным рецептором для проникновения в клетку для ВГЧ-6В [58].

Ogata et al. проанализировали кинетику и клиническое значение выделения ДНК ВГЧ-6 в слюне после алло-ТГСК [60]. Авторы оценивали количество вирусной ДНК в последовательно собранных образцах плазмы и слюны у реципиентов алло-ТГСК до 70-го дня после трансплантации. Была проанализирована связь между обнаружением ДНК ВГЧ-6 и развитием энцефалита, депрессивного расстройства и РТПХ с поражением слизистой полости рта. Образцы плазмы собирали рутинно 1–2 раза в неделю, а слюну регулярно один раз в неделю. Далее проводили ПЦР в реальном времени. Предел обнаружения ДНК ВГЧ-6 составлял примерно 50 копий/мл. В исследование было включено 56 реципиентов алло-ТГСК. В общей сложности было проанализировано 787 образцов плазмы и 434 образца слюны. Кумулятивная частота выявления ДНК ВГЧ-6 в плазме и слюне через 60 дней после трансплантации составила 51,8% и 83,9% соответственно. Пиковый уровень концентрации ДНК ВГЧ-6 в слюне был

значительно выше у пациентов, у которых репликация ДНК ВГЧ-6 была обнаружена в плазме (медиана, 51 584 коп против 587 коп;  $p < 0001$ ). Уровни ДНК ВГЧ-6 в слюне увеличились после появления ДНК ВГЧ-6 в плазме и оставались высокими в течение периода наблюдения. Несмотря на частое выявление ДНК ВГЧ-6 в слюне, ни у одного пациента не развилась депрессия. Репликация ВГЧ-6 в слюне не была достоверно связана с развитием энцефалита и РТПХ с поражением слизистой оболочки полости рта.

### **1.6 Факторы риска реактивации вируса герпеса человека 6 у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток**

Зарубежными и отечественными авторами выделен ряд факторов, способствующих реактивации ВГЧ-6А/В:

- использование пуповинной крови в качестве источника стволовых клеток [61,62,63,64];
- алло-ТГСК от гаплоидентичного донора [65];
- алло-ТГСК от неродственного донора [62];
- возраст <45 лет [62];
- использование миелоаблативного режима кондиционирования [64];
- применение глюкокортикостероидов после алло-ТГСК [66];
- применение таргетных иммунных препаратов (анти-CD3 моноклональных антител) [67];
- синдром приживления [68];
- высокое соотношение CD134/CD4 до начала предтрансплантационного кондиционирования [69];

Hentrich et al. показали, что реактивация ВГЧ-6 у реципиентов алло-ГСК может быть ассоциирована с алло-ТГСК от неродственного донора, острой РТПХ, коинфекцией вирусом Эпштейна-Барр [70].

## 1.7 Осложнения, ассоциированные с инфекцией, вызванной вирусом герпеса человека 6, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток<sup>2</sup>

### 1.7.1 Повреждение слизистых оболочек

Мукозит ротовой полости представляет собой воспалительный процесс слизистой оболочки, который часто возникает после высокодозной полихимиотерапии и алло-ТГСК. Это состояние может проявляться различными клиническими симптомами, включая гиперемию, боль, отек, кровотечение десен, нарушение чувствительности и вкуса, язвенные изменения, кровотечения, гиперсаливацию.

Для оценки степени тяжести мукозитов предложено множество различных критериев и шкал. Наиболее часто используют классификацию мукозитов по ВОЗ и шкалу токсичности NCI CTC (National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria). ВОЗ классифицирует мукозит на 5 степеней — от легкой эритемы до тяжелого язвенного разрушения слизистой оболочки (Таблица 1). Сильные изъязвления могут вызвать интенсивные боли при еде или питье. Мукозит существенно ухудшает качество жизни пациентов, способствует развитию инфекционных осложнений и в ряде случаев может быть причиной летального исхода.

Таблица 1 - Классификация мукозита по ВОЗ

Степень	Описание
0	Нет клинических проявлений.
I	Покраснение определенной области на слизистой оболочке ротовой полости, с болевым синдромом, но язвы отсутствуют. Пациент может не ограничивать диету.

<sup>2</sup> Материалы из этого раздела частично опубликованы в статье: Сайдуллаева И. С., Туполева Т. А., Тихомиров Д. С., Дроков М. Ю. Клиническое значение инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6А и 6В, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в посттрансплантационном периоде. Онкогематология 2024;19(3):215–23. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-215-223>

## Продолжение Таблицы 1

Степень	Описание
II	Появление маленьких язв. Жевательные и речевые функции человека не нарушены, может глотать твердую пищу.
III	Язвенные дефекты слизистой, при которых пациенту трудно принимать твердую пищу, рекомендована жидкая пища.
IV	Пациент не способен принимать ни твердую, ни жидкую пищу, рекомендовано парентеральное питание.

Шкала NCI CTC включает клиническую и функциональную оценку (Таблица 2).

Таблица 2 – Шкала NCI CTC для оценки мукозита ротовой полости.

Степень тяжести	Шкала NCI CTC	
	Клиническая	Функциональная
I	Гиперемия слизистой оболочки	Минимальные симптомы; питание не нарушено; минимальные нарушения дыхания, не ограничивающие физическую активность
II	Единичные эрозии слизистой оболочки	Есть симптомы, но возможны прием пищи и глотание, требуется изменение диеты; нарушения дыхания, проявляющиеся при физической нагрузке, но не ограничивающие ежедневную активность
III	Множественные сливающиеся эрозии, легко кровоточащие при минимальной травме	Невозможен адекватный прием пищи и жидкости через рот; нарушения дыхания, ограничивающие ежедневную активность
IV	Некроз тканей; угрожающие жизни спонтанные кровотечения	Симптомы, связанные с опасными для жизни последствиями
V	Смерть	

Мукозит становится клинически актуальным вскоре после трансплантации, достигает максимума через 5—7 дней после ТГСК и спонтанно угасает примерно через 15—22 дня после трансплантации [71,72].

Слюна представляет собой сложную смесь секретов слюнных желез, микроорганизмов, эпителиальных клеток, лейкоцитов, эритроцитов и остатков пищи. При латентной форме инфекции ВГЧ-6 способен депонироваться в слюнных железах. Основным источником лейкоцитов для слюны является десневая щелевая жидкость. Таким образом, слюна может являться естественным резервуаром ВГЧ-6, что было продемонстрировано в исследовании на 28 здоровых донорах крови, проведенном Pereira et al. У всех доноров были взяты образцы слюны, секрета околоушной железы и десневой щелевой жидкости, а также периферической крови. При проведении осмотра у доноров отсутствовали заболевания и повреждения ротовой полости. Репликация ВГЧ-6 была выявлена у 20 исследуемых (71%), в 19 образцах (67,8%) слюны, 4 образцах (14%) десневой щелевой жидкости и 4 образцах секрета околоушной железы (14%) [73]. Также Pereira et al. показали, что пациенты с хронической РТПХ с поражением слизистой ротовой полости и здоровые люди имеют одинаково высокую частоту встречаемости ВГЧ-6 в крови и слюне [74].

О том, что слюнные железы являются естественным резервуаром для ВГЧ-6, необходимо обязательно помнить при назначении противовирусной терапии лишь на основании данных ПЦР-исследования слюны, так как ВГЧ-6 в данном случае не обязательно ассоциирован с развитием инфекции.

### **1.7.2 Влияние ВГЧ-6-инфекции на развитие РТПХ**

РТПХ является одним из основных осложнений алло-ТГСК. Различают острую РТПХ и хроническую РТПХ. Острая РТПХ включает классическую острую РТПХ (до 100 дня) и постоянную, рецидивирующую или позднюю острую РТПХ (после дня 100, часто после отмены ИСТ). Хроническая РТПХ включает

классическую хроническую РТПХ (без признаков острой РТПХ) и синдром перекрёста (присутствуют признаки как острой, так и хронической РТПХ). В развитии РТПХ играют роль CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты [117].

Успешное и устойчивое восстановление CD4<sup>+</sup> Т-клеток ассоциируется с улучшением показателей общей выживаемости после алло-ТГСК. Однако, оппортунистические инфекции, в том числе ВГЧ-6-инфекция, могут негативно влиять на время и степень восстановления иммунитета [75].

CD4<sup>+</sup> Т-клетки и моноциты являются основными мишенями для репликации ВГЧ-6. В исследовании, проведенном Yasukawa et al. было подтверждено, что ВГЧ-6 делает CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты восприимчивыми к апоптозу [76]. У пациентов с активной ВГЧ-6-инфекцией отмечается медленное восстановление количества CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, которое может занимать до шести месяцев после трансплантации, при этом общая выживаемость у данной группы пациентов хуже [115].

Различные иммуномодулирующие эффекты, по-видимому, опосредованы участием CD46<sup>+</sup> (члена регулятора семейства белков активации комплемента). Экспрессируемый на всех ядерных клетках человека, он предотвращает спонтанную активацию комплемента на аутологичных клетках [77]. ВГЧ-6 резко снижает экспрессию CD46 и активность Т-клеток и модулирует экспрессию и секрецию цитокинов и хемокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-10, интерферон альфа), чтобы создать благоприятную среду для своего выживания и латентного состояния на протяжении всей жизни пациента [78].

Как было сказано выше, CD134 является иммуномодулирующей молекулой, которая блокирует активность естественных регуляторных Т-клеток (Treg) и подавляет генерацию адаптивных регуляторных Т-клеток [79]. Также считается, что CD134 играет важную роль в развитии острой РТПХ у реципиентов алло-ТГСК [80,81].

Раннее воздействие на восстанавливающуюся иммунную систему большого количества антигена ВГЧ-6 после алло-ТГСК и иммуномодулирующие эффекты ВГЧ-6 в это время могут значительно повлиять на восстановление иммунитета. В

раннем периоде после алло-ТГСК, когда происходит реактивация ВГЧ-6, большинство реагирующих Т-клеток будут периферическими пролиферирующими Т-клетками. Это может привести не только к специфическим иммунным реакциям, но и из-за провоспалительной среды также к прямой или косвенной пролиферации и активации аллореактивных клонов Т-клеток [82].

Реактивация ВГЧ-6 вызывает переключение Т-хелперов (Th) с Th1- на Th2-профиль, что приводит к увеличению продукции интерлейкина-10 и угнетению интерлейкина-12. Дополнительно реактивация ВГЧ-6А снижает экспрессию человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса I в дендритных клетках. Он также может подавлять рост и дифференциацию костномозговых клеток-предшественниц, что может сказаться на развитии макрофагов и тимоцитов [83].

Appleton et al. обнаружили причинно-следственную связь между реактивацией ВГЧ-6 и возникновением РТПХ. Инфекция, вызванная ВГЧ-6, проявлялась появлением кожных высыпаний. ДНК ВГЧ-6 обнаруживалась в биоптатах кожи и/или прямой кишки чаще у реципиентов алло-ГСК с тяжелой РТПХ (92%), чем у реципиентов с умеренной (55%) или легкой степенью РТПХ (22%). Этот факт позволил предположить, что наличие ДНК ВГЧ-6 в коже или прямой кишке может быть фактором, характеризующим тяжесть РТПХ [84].

Было проведено ретроспективное исследование, включающее 414 пациентов после алло-ТГСК [62]. Клиническими признаками, побуждающими к проведению ПЦР-исследования на ВГЧ-6, были: сыпь с лихорадкой, диарея, нарушения функции печени, неврологические симптомы и пневмония. Среди 365 пациентов, прошедших исследование на выявление ДНК ВГЧ-6, у 239 развилась острая РТПХ (65,5%) и у 100 пациентов произошла реактивация ВГЧ-6 (с 89-го до 120-го дня). У 69 пациентов с ВГЧ-6-реактивацией развилась острая РТПХ (с 64-го по 120-й день после трансплантации). Возникновение острой РТПХ существенно не различалось между пациентами с ВГЧ-6-инфекцией и без неё (69,0% против 64,2%;  $p=0.38$ ), однако у первых наблюдалась более тяжелая степень РТПХ ( $p=0,03$ ) [62].

Исследователями из Японии (Gotoh et al.) было показано, что реактивация ВГЧ-6 ( $\geq 87$  копий/мл) через 30 дней после ТГСК является возможным предиктором развития РТПХ II-IV степени после +13 дня после ТГСК [85].

Использование глюкокортикостероидов для лечения острой РТПХ также может усилить вероятность реактивации ВГЧ-6, что приведет к «эффекту домино» в виде ухудшения течения острой РТПХ (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Участие ВГЧ-6 в модели "порочного круга" патогенеза РТПХ

Ассоциация между приемом глюкокортикостероидов и реактивацией ВГЧ-6 была зафиксирована при алло-ТГСК [66]. Dulery et al. предлагают рассматривать возможность дифференциальной диагностики с ВГЧ-6 у пациентов с атипичными, не угрожающими жизни РТПХ-подобными симптомами [118].

Все исследования подтверждают связь между острой РТПХ и реактивацией ВГЧ-6, однако не дают однозначный ответ об их временной взаимосвязи. Изучение роли специфических иммунных реакций, связанных с ВГЧ-6, после алло-ТГСК может предоставить больше информации о связи РТПХ с реактивацией вируса.

### 1.7.3 ВГЧ-6-инфекция и несостоятельность трансплантата

Несостоятельность трансплантата – группа осложнений, которую характеризует двух- или трёхростковая цитопения в сочетании с гипо/ аплазией костного мозга. Несостоятельность трансплантата является третьей по значимости

причиной смерти (1,5–2,5 %) пациентов после алло-ТГСК - после инфекционных осложнений (6–13 %) и РТПХ (2–6 %) [86].

Imbert-Marcille et al. в одноцентровом проспективном исследовании, включающем 92 реципиента аллогенных и аутологичных ГСК (28 и 64 соответственно), показали, что инфекция, вызванная ВГЧ-6, была связана с несостоятельностью трансплантата независимо от типа донора или источника трансплантата [87].

Исследование Т.В.Антоновой и др. подтвердило прямую связь между реактивацией ЦМВ и ВГЧ-6 и сроками восстановления лейкоцитарного звена кроветворения, приживления трансплантата и его гипофункцией. Методом логистической регрессии было подтверждено влияние реактивации герпесвирусных инфекций на гипофункцию трансплантата и поздние сроки восстановления лейкопоза. В 72% случаев у пациентов с реактивацией герпесвирусных инфекций развилась несостоятельность трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде [54].

#### **1.7.4 Неврологические нарушения, ассоциированные с ВГЧ-6**

По данным зарубежной литературы нередким посттрансплантационным осложнением является энцефалит, вызванный ВГЧ-6, в основном связанный с реактивацией вируса после трансплантации. Наиболее характерными клиническими симптомами ВГЧ-6-энцефалита являются: антероградная амнезия, судороги, бессонница, спутанность сознания, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (синдром Пархона) [88].

К критериям диагностики ВГЧ-6-энцефалита относятся: неврологическая симптоматика, изменения в спинномозговой жидкости (повышение концентрации белка, плеоцитоз), обнаружение ДНК ВГЧ-6 в спинномозговой жидкости методом ПЦР, исключение других этиологических причин. Однако в некоторых исследованиях было показано, что у пациентов с ВГЧ-6-энцефалитом может не

быть изменений в анализе ликвора и ДНК ВГЧ-6 может не обнаруживаться, что в свою очередь значительно затрудняет диагностику. Также усложняет диагностику наличие нхиВГЧ-6, что обуславливает положительные результаты ПЦР-исследования при отсутствии неврологической симптоматики. Описанную ситуацию можно заподозрить по следующим признакам: стабильно высокая вирусная нагрузка ( $10^6$ - $10^7$  копий/мл в цельной крови) при отсутствии явной инфекционной симптоматики, отсутствие отрицательных результатов исследования на ДНК ВГЧ-6 различного клинического материала пациента [14].

Прогноз вирус-ассоциированного энцефалита неблагоприятный, о чем говорит высокие летальность и вероятность тяжелых неврологических осложнений [89]. В обзоре Zerr, посвященном описанию 44 случаев ВГЧ-6-энцефалита, сообщалось о 25-процентной атрибутивной летальности до 28-го дня и общей летальности, равной 39%. Кроме того, 18% пациентов страдали впоследствии затяжными неврологическими нарушениями [90].

В исследовании, проведенном Ogata et al. общая выживаемость на 100-й день после алло-ТГСК среди лиц с энцефалитом, вызванным ВГЧ-6 составила 58,3%, по сравнению с 80% среди пациентов без него. Среди выживших пациентов, завершивших противовирусную терапию, стойкие неврологические осложнения развились у 57%. Наиболее частые среди них – нарушение памяти и височная эпилепсия [60,89].

Результаты работы Shiroshita et al. свидетельствуют о том, что одним из заболеваний ЦНС, ассоциированных с ВГЧ-6, после алло-ТГСК является миелит, наиболее частые симптомы которого – онемение, зуд, боль в конечностях/спине. Прогноз благоприятный при раннем терапевтическом вмешательстве [91].

### **1.7.5 Влияние ВГЧ-6 на развитие пневмонии**

По данным литературы ВГЧ-6 может являться причиной поражения легочной ткани у иммунокомпрометированных пациентов [92,93,94]. Впервые

этиологическая роль ВГЧ-6 в поражении нижних дыхательных путей в посттрансплантационном периоде была показана в работе Carrigan et al. [95]. В одном из исследований в образцах жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), собранных у 69 реципиентов ГСК с диагнозом идиопатической пневмонии, ВГЧ-6 был наиболее часто детектируемым или единственным возбудителем, обнаруженным примерно в 50% случаев. Причем обнаружение ВГЧ-6 ассоциировалось с повышенной летальностью [93,94]. В другом исследовании, включавшем пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями после алло-ТГСК, было показано, что ВГЧ-6 выявлялся в 86% случаев вместе с другими инфекционными агентами [96].

В проспективном многоцентровом исследовании 116 реципиентов алло-ГСК было показано обнаружение ВГЧ-6 в БАЛ в 37% случаев, из которых 49% также продемонстрировали наличие матричной РНК ВГЧ-6В [120].

Jouneau et al. предположили, что ПЦР-исследование БАЛ на наличие ДНК ВГЧ-6 следует проводить всем пациентам с острой дыхательной недостаточностью и/или пациентам с необъяснимым симптомом «матового стекла» по данным компьютерной томографии [97].

### **1.7.6 ВГЧ-6 и поражение желудочно-кишечного тракта**

Поскольку диарея является частым симптомом, Amo et al. предположили, что ВГЧ-6 может быть одной из причин поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов после алло-ТГСК. У 4 пациентов после алло-ТГСК с тяжелой диареей ДНК ВГЧ-6 была обнаружена в биоптате толстой кишки и в мононуклеарных клетках периферической крови. ДНК ВГЧ-6В была обнаружена методом гибридизации *in situ* в ядрах бокаловидных клеток слизистой оболочки, гистиоцитах в подслизистой основе толстой кишки, что позволило предположить, что ВГЧ-6В может инфицировать эти клетки и переходить в латентную форму. У 50% пациентов ДНК ВГЧ-6В была также обнаружена в плазме крови, а результаты

гистологического исследования биоптата толстой кишки указывали на воспаление, а не на РТПХ. В то же время у другой половины пациентов ДНК ВГЧ-6В не была обнаружена в плазме крови, а результаты гистологического исследования биоптата толстой кишки указывали на РТПХ. Авторы рассмотрели возможность существования двух типов диареи, связанной с ВГЧ-6В. Во-первых, ВГЧ-6В может предположительно являться возбудителем диареи, например у пациентов, у которых детектировали ДНК ВГЧ-6В и в других тканях. Во-вторых, ВГЧ-6В предположительно может являться причиной развития РТПХ, например, у пациентов, у которых была обнаружена ДНК ВГЧ-6В только в толстой кишке. Авторы подчеркнули необходимость исследования большего количества образцов, а также важность обследования иммунокомпрометированных пациентов с диареей на наличие ВГЧ-6 с целью определения причины диареи [98].

В то же время другими исследователями было показано, что основным косвенным эффектом ВГЧ-6-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов является увеличение вероятности реактивации и других герпесвирусных инфекций, в частности ЦМВ, а также развития грибковых инфекций [36,99,100,101].

Halme et al. выдвинули предположение о связи ВГЧ-6 с осложнениями со стороны желчевыводящей системы. ВГЧ-6-позитивные клетки были детектированы у 19% пациентов с диспепсическими симптомами и 23% пациентов после трансплантации печени. Среди реципиентов трансплантата с положительными результатами в биоптате желудка у 74% обнаруживали ДНК ВГЧ-6 и в крови [99].

### **1.7.7 Влияние ВГЧ-6-инфекции на развитие геморрагического цистита**

Геморрагический цистит – диффузное воспаление мочевого пузыря с кровотечением из слизистой оболочки вследствие повреждения переходного

эпителия. Геморрагический цистит является частым осложнением после алло-ТГСК.

Основным фактором риска развития геморрагического цистита после первой недели алло-ТГСК является инфицирование полиомавирусом ВК, в то время как другие вирусы, такие как аденовирус, ЦМВ и ВГЧ-6, этиологическим фактором становятся намного реже [102,103].

По данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (В.А. Васильева и соавт.) геморрагический цистит был диагностирован у 14,6% (39/267) пациентов в сроки от 1 до 139 дней после алло-ТГСК (медиана времени развития 39 дней). У 34,4% пациентов герпесвирусы были единственным этиологическим фактором (ДНК ЦМВ определялась у 3 больных, ВГЧ-6 – у 5 больных, ЦМВ + ВГЧ-6 – у 3 больных). Медиана длительности от дня диагностики геморрагического цистита до регрессии клинической симптоматики составила 25 дней (от 6 до 133 дней) [104].

### **1.7.8 Развитие ВГЧ-6-инфекции в зависимости от типа донора, режима предтрансплантационного кондиционирования и режима профилактики РТПХ**

Как уже было сказано выше, алло-ТГСК от гаплоидентичного донора является одним из факторов риска реактивации ВГЧ-6А/В.

Perruccio et al. сообщили о высокой частоте инфекции, вызванной ВГЧ-6, в двух группах пациентов. Все пациенты получили миелоаблативные режимы кондиционирования и 2 различных типа манипуляций с трансплантатом *ex vivo*: селекция CD34+ и инфузия Treg/Tcon (Т-конвенциональных клеток) (n = 13), и CD45RA Т-клеточная деплеция (n = 25). Противовирусная профилактика включала ацикловир у 33 и фоскарнет у 5 пациентов. Схемы кондиционирования в когорте «Treg/Tcon» включали тиотепу, 10 мг/кг, флударабин, 50 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 4

дней, и циклофосфамид, 30 мг/кг/сут в течение 2 дней, у 11 пациентов. Один пациент получал 7,5 мг/кг, а 1 пациент 8 мг/кг тиотепы. Единственный пациент, не получивший тотальное облучение тела, получал тресульфат, 14 г/м<sup>2</sup>/сут в течение 3 дней, и тимоглобулин, 6 мг/кг/сут в течение 3 дней. Кондиционирование пациентов группы «CD45RA-деплеции» включало тотальное облучение тела/тотальное облучение лимфоидной ткани и применение тиотепы, 5 мг/кг/сут в течение 2 дней, флударабин, 30 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней, и мелфалан, 70 мг/м<sup>2</sup>/сутки в течение 2 дней. У всех пациентов после трансплантации довольно рано была обнаружена ДНК ВГЧ-6, у 9 пациентов (24%) развился симптоматический лимбический энцефалит. Все пациенты ответили на противовирусное лечение, и никто из них не умер от инфекции, хотя у 2 пациентов (22%) наблюдались длительные неврологические нарушения. Более того, у 6 пациентов наблюдалось поражение органов при отсутствии других причин: у 1 — гепатит, у 1 — пневмония, у 2 — гастроэнтерит и у 2 — мультиорганные поражения (у 1 — энцефалит, пневмония и гастрит; у 1 — пневмония и энтерит). Частота других вирусных, бактериальных и грибковых заболеваний была ниже в обеих когортах. *In vitro* было установлено, что ВГЧ-6 инфицирует только CD4+ фракцию трансплантата. Культивирование CD4+ Т-клеток совместно с CD56+ естественными киллерными (NK) клетками позволило уничтожить вирус и подтвердить важную роль NK-клеток в иммунной борьбе против вирусов. В когорте «Treg/Tcon» ВГЧ-6-инфекция развивалась в среднем на +9-й день с медианой вирусной нагрузки 14155 копий/мл, а в когорте «CD45RA-деплеция» - в среднем на +13-й день. Развитие острой РТПХ с поражением кожи, кишечника, печени было отмечено у одного пациента, и он получил 3 линии иммуносупрессивной терапии (циклоспорин/такролимус + микофенолата мофетил, глюкокортикостероиды, экстракорпоральный фотоферез), и у 2 пациентов была констатирована несостоятельность трансплантата [65].

Несмотря на высокую частоту (30—70%) возникновения инфекции, вызванной ВГЧ-6, после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, открытым

остается вопрос о том, что больше влияет на вероятность развития инфекции: HLA-совместимость донора и реципиента или иммуносупрессия.

### **1.8 Методы профилактики и лечения ВГЧ-6-инфекции**

На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного препарата исключительно для лечения ВГЧ-6А/В. Стандартизированной терапии инфекции, вызванной ВГЧ-6, также до сих пор не существует.

Пациенты с первичной ВГЧ-6-инфекцией в большинстве случаев не нуждаются в проведении этиотропной терапии. В качестве лекарственных препаратов для терапии инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, применяют хорошо известные антицитомегаловирусные препараты, такие как ганцикловир, валганцикловир, цидофовир, фоскарнет [105,106,107]. Из них только валганцикловир и ганцикловир официально зарегистрированы для использования на территории Российской Федерации. Стоит также отметить, что показания для начала терапии официально не утверждены. По данным литературы, подходы к лечению различаются в разных трансплантационных центрах в зависимости от клинических проявлений, сопутствующей патологии у пациента.

Согласно рекомендациям, представленным на Европейской конференции 2017 года по лечению инфекции, вызванной ВГЧ-6, у пациентов с гематологическими заболеваниями, которым была проведена алло-ТГСК, для лечения ВГЧ-6-энцефалита используют внутривенное введение фоскарнета или ганцикловира. Выбор препарата определяют побочными эффектами и соматическим статусом пациента. Рекомендуемая доза фоскарнета 180 мг/кг/сут, ганцикловира - 10 мг/кг/сут [14]. Дозы препаратов рассчитывают на фактический вес пациента, однако при значении фактической массы тела >120% от идеальной массы рекомендуют использовать дозу препарата на вес, рассчитанный по калькулятору скорректированного веса тела. При наличии у пациента почечной недостаточности дозы препаратов корректируются по клиренсу креатинина.

Для лечения ВГЧ-6-ассоциированного энцефалита Zerr et al. рекомендует продолжать противовирусную терапию до тех пор, пока ДНК ВГЧ-6 не перестанет обнаруживаться в периферической крови методом ПЦР. Авторы использовали плазменную ДНК ВГЧ-6 для мониторинга реактивации. Если использовать цельную кровь для определения ДНК ВГЧ-6, то продолжительность противовирусной терапии может значительно увеличиться (более 56 дней), что в свою очередь сопряжено с серьезными побочными эффектами, такими как почечная недостаточность, вызванная терапией фоскарнетом или миелосуперессия вследствие терапии ганцикловиром [109].

Лобановой Т.И. и др. (2017 г.) было показано, что ДНК ВГЧ-6 выявляется в большинстве случаев у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в период глубокого угнетения иммунитета. В ретроспективном исследовании, проведенном с января 2013 по 2017 г., были проанализированы результаты вирусологического обследования 273 больных из отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) крови была выполнена 25 больным. ДНК ВГЧ-6 обнаружена у 32,9% больных, из них 11 больных после ауто-ТГСК. В ходе исследования было обнаружено, что длительное применение внутривенной формы противовирусного препарата (не менее 1 мес) и продолжение терапии пероральной формой препарата до полного исчезновения ДНК вируса из биологических жидкостей и улучшения клинического состояния являются важными факторами для эффективной терапии. Вовремя приступая к адекватной противовирусной терапии, можно значительно снизить риск тяжелых осложнений и избежать летальных исходов у таких пациентов [110].

Vittayawacharin et al. (2023г.) продемонстрировали хорошие результаты терапии ВГЧ-6-инфекции коротким курсом фоскарнета в дозе от 60 до 90 мг/кг/сут в течение 7 дней, что позволило значительно снизить побочные эффекты от проводимой терапии [111].

## 1.9 Определение порога начала и критериев прекращения терапии

В настоящее время существует разнообразие точек зрения по таким ключевым вопросам, как пороговые значения нагрузки ДНК ВГЧ-6, при которых следует начинать противовирусную терапию, а также критерии прекращения лечения.

Учитывая токсичность доступных в настоящее время противовирусных препаратов и отсутствие снижения заболеваемости энцефалитом, ассоциированным с ВГЧ-6В, при проведении профилактического лечения ганцикловиром или фоскарнетом, не показаны ни рутинное тестирование на ВГЧ-6 в крови, ни профилактическая терапия [14,108].

Принципы лечения ВГЧ-6-инфекции, аналогичны таковым при ЦМВ-инфекции. Назначается ганцикловир, 10 мг/кг/сут в течение 7—14 дней. При резистентном течении возможно назначение фоскарнета, 60 мг/кг 3 раза в сутки. Ацикловир при ВГЧ-6-инфекции не эффективен. Профилактику в отношении ВГЧ-6 не проводят.

## 1.10 Заключение по обзору литературы

Таким образом, ВГЧ-6А и ВГЧ-6В – представители семейства *Orthoherpesviridae*, подсемейства *Betaherpesvirinae*, геном которых представлен двуцепочечной ДНК. Считаются уникальными среди всех герпесвирусов, так как могут интегрироваться в теломерные участки хромосом клетки-хозяина. ВГЧ-6А/В являются одним из частых оппортунистических патогенов у пациентов после алло-ТГСК. Их реактивация может быть ассоциирована с ранними посттрансплантационными осложнениями, в том числе энцефалитом, острой РТПХ, реактивацией ЦМВ и т. д. Несмотря на повсеместное распространение, препаратов для лечения ВГЧ-6А/В-инфекции еще не зарегистрировано. В качестве противовирусной терапии используют антицитомегаловирусные препараты, что в

свою очередь сопряжено с повышенной токсичностью, особенно у реципиентов алло-ГСК.

## Глава 2 Материалы и методы

### 2.1 Дизайн исследования

В проспективное исследование было включено 80 пациентов с гемобластозами и неопухолевыми заболеваниями системы крови, которым была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток за период с октября 2022 года по январь 2024 года. В качестве контрольной группы в исследование было включено 50 доноров костного мозга (20 мужчин и 30 женщин) в период с октября 2023 по январь 2024 года.

В исследование включались реципиенты алло-ГСК с ремиссией заболевания и доноры костного мозга перед донацией стволовых клеток крови.

Перед выполнением исследований все пациенты подписывали информированное согласие на обследование и проведение манипуляций.

Всем донорам костного мозга было выполнено ПЦР исследование крови, слюны, соскоба слизистой ротовой полости, мочи на наличие герпесвирусов до процедуры сбора СКК. Доноры также были осмотрены на наличие симптомов мукозита по критериям ВОЗ, шкале токсичности NCI CTC и опрошены на наличие симптомов цистита по валидизированной русской версии шкалы оценки симптомов острого цистита ACSS. Последняя представлена в Приложении А.

У всех реципиентов алло-ГСК выполнено ПЦР исследование образцов крови, слюны, соскоба слизистой ротовой полости, мочи на следующих контрольных точках: до алло-ТГСК, 0, +7, +14, +21, +28, +35, +42 дни после алло-ТГСК. Также на данных контрольных точках проводилась оценка наличия симптомов мукозита по критериям ВОЗ, шкале NCI CTC и цистита по критериям ACSS.

ВГЧ-6-инфекцию устанавливали при обнаружении ДНК ВГЧ-6 в любом из образцов.

ВГЧ-6-болезнь устанавливали при обнаружении ДНК ВГЧ-6 в биоптатах/биологических жидкостях (СМЖ) при наличии симптомов и/или признаков поражения органа.

При возникновении симптомов цистита также выполнялось микробиологическое (культуральное) исследование мочи.

В случае развития диареи (жидкий стул > 3 раз в сутки) проводилось ПЦР исследование кала на наличие ДНК герпесвирусов, исследование кала на наличие токсинов *Clostridium difficile*, уровня кальпротектина в кале, микробиологическое (культуральное) исследование кала.

При длительно сохраняющейся тошноте, рвоте, а также сохраняющейся диарее и подозрении на острую РТПХ с поражением верхних и нижних отделов кишечника выполнялась ЭГДС с биопсией и/или колоноскопия с биопсией. Проводилось вирусологическое и гистологическое исследование биоптатов.

При появлении неврологической симптоматики пациентам выполнялась спинномозговая пункция, ликвор исследовался на наличие репликации герпесвирусов (ВГЧ-6, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-1,2), а также выполнялось микробиологическое исследование ликвора, определение антигена *Cryptococcus neoformans*, определение антигена *Aspergillus spp*, определение ДНК *Toxoplasma gondii*, цитологическое и биохимическое исследование ликвора.

При подозрении на первичную несостоятельность трансплантата выполняли пункцию костного мозга, проводилось цитологическое исследование мазка костного мозга, молекулярно-генетическое исследование химеризма кроветворения, ПЦР исследование костного мозга на наличие репликации герпесвирусов (ВГЧ-6, ЦМВ, ВЭБ).

Первичную несостоятельность устанавливали в случае отсутствия приживления трансплантата к +28 дню после алло-ТГСК на фоне отсутствия донорского кроветворения и при условии отсутствия рецидива заболевания.

Гипофункцию трансплантата констатировали при наличии двух-/трехростковой цитопении не менее двух недель и полного донорского химеризма

(95-100% донорского кровотока) на фоне гипоплазии/аплазии в костном мозге и при условии рецидива заболевания.

Днем приживления трансплантата считали первый из трех последовательных дней восстановления абсолютного числа нейтрофилов  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ .

Восстановление тромбоцитарного ростка констатировали в первый из трех последовательных дней с количеством тромбоцитов  $> 20 \times 10^9/\text{л}$ . При отсутствии трансфузий тромбоконцентрата на протяжении семи дней подряд.

Восстановление эритроцитарного ростка констатировали в первый из семи последовательных дней с содержанием гемоглобина  $> 70 \text{ г/л}$  без трансфузий эритроцитарной взвеси.

Ремиссией при острых лейкозах считали количество бластных клеток менее 5% в костном мозге; при лимфопролиферативных заболеваниях - отсутствие остаточных активных очагов заболевания по данным инструментальных исследований (ПЭТ-КТ или КТ).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

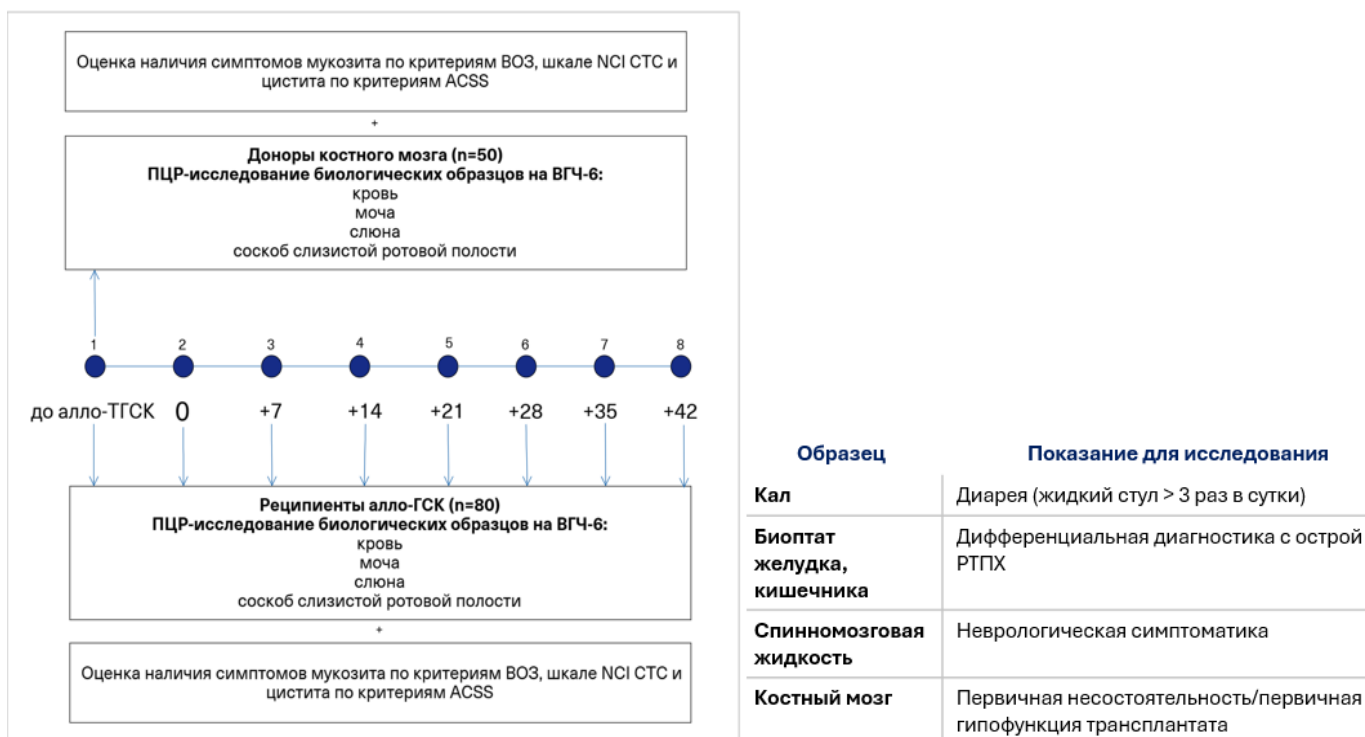


Рисунок 2 - Дизайн исследования

## 2.2 Характеристика пациентов

Все пациенты были обсуждены на комиссии по отбору на алло-ТГСК. Решение о необходимости проведения алло-ТГСК принималось на основании наличия показаний к алло-ТГСК, наличия донора, статуса заболевания, возраста и коморбидности пациента и отсутствия противопоказаний к проведению процедуры. У всех пациентов было подписано информированное добровольное согласие на проведение химиотерапии и алло-ТГСК.

Медиана возраста составила 39 лет (28–48). У 33 (41,3%) пациентов был диагностирован острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), у 21 (26,3%) - острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), у 9 (11,3%) – миелодиспластический синдром (МДС), у 8 (10,0%) – хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), у 2 (2,5%) – апластическая анемия (АА), у 1 (1,3%) – лимфома Ходжкина (ЛХ), у 3 (3,8%) – неходжкинские лимфомы, у 1 (1,3%) - системный мастоцитоз, у 1 (1,3%) - первичный миелофиброз, у 1 (1,3%) - бластная опухоль из плазмацитоидных дендритных клеток.

Соотношение женщин и мужчин было приблизительно одинаковым: 43 (53,8%) против 37 (46,3 %).

Всем пациентам было выполнено кондиционирование в режиме пониженной интенсивности (reduced intensity conditioning - RIC).

Самым частым режимом пониженной интенсивности был режим флударабин 180 мг/м<sup>2</sup> + бусульфан 8 мг/кг (FluBu) – он применялся у 73 из 80 пациентов (91,25%), 5 пациентов (6,25%) в качестве RIC получили флударабин 150 мг/м<sup>2</sup> + треосульфан 36 г/м<sup>2</sup>; 2 пациента (2,5%) - флударабин 150 мг/м<sup>2</sup> + бусульфан 8 мг/кг с последующим применением антитимоцитарного глобулина.

Все пациенты в качестве противовирусной профилактики получали препарат валацикловир в дозе 500 мг 2 раза в сутки внутрь с первого дня предтрансплантационного кондиционирования и до окончания ИСТ или до начала лечебной противовирусной терапии. При невозможности приема таблетированной

формы препарата проводилась смена на внутривенную форму (ацикловир 10 мг/кг/сут).

Всем пациентам после окончания предтрансплантационного кондиционирования выполняли трансфузию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

В качестве донора у большинства пациентов выступал родственный гаплоидентичный донор – 30 из 80 (37,5%). Алло-ТГСК от неродственного совместимого донора была выполнена 24 пациентам (30%), от родственного НЛА-идентичного донора – 17 (21,3%), от неродственного частично совместимого донора – 9 (11,3%).

Большинство пациентов – 64 (80%) – в качестве профилактики развития РТПХ получили лечение по схемам, основанным на применении циклофосфида (ЦФ) в дозе 50 мг/кг/сут в дни +3 и +4 в сочетании с циклоспорином (ЦСА) в дозе 3 мг/кг/сут и микофенолата мофетилом (ММФ) в дозе 30-45 мг/кг/сут с +5 дня.

Часть пациентов – 16 (20%) – ввиду перенесенных тяжелых инфекционных осложнений или отягощенного соматического статуса, или рандомизации на протокол «ЦФ25», получили ЦФ в сниженной дозе – 25 мг/кг/сут в дни +3 и +4 дни в сочетании с ЦСА в дозе 3 мг/кг/сут и ММФ в дозе 30-45 мг/кг/сут с +5 дня

Более подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Количество пациентов N=80
Пол, n (%)	
Женщина	43 (53,8)
Мужчина	37 (46,3)
Возраст, медиана (диапазон)	39 (28 – 48)
Диагноз, n (%)	
Апластическая анемия (АА)	2 (2,5)
Лимфома Ходжкина (ЛХ)	1 (1,3)
Миелодиспластический синдром (МДС)	9 (11,3)
Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)	21 (26,3)
Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)	33 (41,3)
Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ)	8 (10,0)
Неходжкинские лимфомы (НХЛ)	3 (3,8)
Другие	3 (3,8)
Вид кондиционирования, n (%)	
RIC	80 (100)
Источник трансплантата, n (%)	
ГСКК	80 (100)
Вид донора, n (%)	
Родственный совместимый	17 (21,3)
Неродственный совместимый	24 (30,0)
Неродственный частично совместимый	9 (11,3)
Гаплоидентичный	30 (37,5)

Продолжение таблицы 3

Параметры	Количество пациентов N=80
Статус заболевания на момент алло-ТГСК, n (%)	
Полная ремиссия 1	60 (75,0)
Полная ремиссия 2 и более	17 (21,3)
Хроническая фаза 1	3 (3,8)
Иммуносупрессивная терапия, n (%)	
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 50+50 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ – 30–45 мг/кг/сут)	64 (80,0)
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 25+25 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ – 30-45мг/кг/сут)	16 (20,0)

Примечание: другие диагнозы – системный мастоцитоз (n=1), первичный миелофиброз (n=1), бластная опухоль из плазмацитоидных дендритных клеток (n=1)

### 2.3 Сбор материала у донора и реципиента

Взятие крови проводилось натощак в пробирку с антикоагулянтом (двузамещенной калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты – К<sub>2</sub>ЭДТА).

Сбор слюны проводился в одноразовую стерильную пробирку в объеме не менее 1 мл слюны.

Взятие соскоба слизистой ротовой полости проводилось с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки с помощью одноразового стерильного тупфера.

Для анализа мочи собирали первую порцию утренней мочи в количестве 15–25 мл в специальную емкость из полипропилена для сбора биологического

материала объемом до 150 мл, с завинчивающейся крышкой. Сбор мочи проводился после тщательного туалета наружных половых органов.

Спинально-мозговую жидкость (ликвор) собирали с помощью одноразовых игл в одноразовые стерильные пробирки в количестве не менее 1,0 мл.

Биоптат желудка и/или кишечника забирали во время проведения ЭГДС и/или колоноскопии в месте предполагаемого местонахождения возбудителя инфекции, из поврежденной ткани или из пограничного с поврежденным местом участка в пробирку объемом 1,5 мл типа эппендорф.

Для сбора кала использовался одноразовый стерильный полипропиленовый контейнер. Объем материала примерно 1–3 г (1–3 мл).

Аспират костного мозга в объеме не менее 1,0 мл собирали в стерильную пробирку с ЭДТА при проведении пункции костного мозга.

## 2.4 Методы исследования

В работе использовались следующие приборы:

1. Автоматизированная дозирующая станция для выделения нуклеиновых кислот Microlab STARlet
2. Амплификатор Rotor-Gene Q брех для амплификации нуклеиновых кислот и детекции продуктов амплификации в режиме реального времени.

### *Принцип метода*

Метод мультиплексной ПЦР основан на проведении одновременной реакции амплификации участков ДНК выявляемых вирусов, внутреннего контрольного образца (ВКО, контролирует наличие ингибиторов) и ДНК  $\beta$ -глобинового гена человека (контролирует качество взятия материала, позволяет нормировать полученные результаты) с помощью специфичных к этим участкам праймеров и

фермента Taq-полимеразы. Детекция продуктов амплификации происходит путем измерения флуоресцентного сигнала в режиме реального времени за счет использования в составе реакционной смеси флуоресцентно-меченых олигонуклеотидов (зондов). Эти зонды гибридизуются с комплементарным участком амплифицируемой ДНК-мишени. При наличии ДНК-мишени в результате реакции происходит увеличение числа копий амплифицируемых участков ДНК и, как следствие, нарастание интенсивности флуоресценции. Это позволяет регистрировать накопление специфического продукта амплификации путем измерения интенсивности флуоресцентного сигнала с помощью амплификатора с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени. Количественное определение ДНК выявляемых вирусов базировано на существовании прямой зависимости между исходной концентрацией ДНК-мишени в исследуемом образце и циклом начала экспоненциального увеличения флуоресцентного сигнала (Ct). При проведении количественного теста амплификация ДНК из исследуемых образцов проводится одновременно с калибраторами K1 HS и K2 HS – образцами с известной концентрацией ДНК-мишеней. По данным амплификации строится калибровочная линия, по которой происходит определение концентрации ДНК-мишени в исследуемых образцах. Все расчеты проводятся автоматически с помощью программы FRT-manager. Полученное значение концентрации ДНК нормируется на 100 000 ядродержащих клеток человека для оценки качества забора материала. Набор содержит систему защиты от контаминации ампликонами за счет применения фермента урацил-ДНК-гликозилазы (УДГ) и трифосфата дезоксиуридина. Фермент УДГ распознает и катализирует разрушение цепей ДНК, содержащих дезоксиуридин, но не ДНК, содержащей дезокситимидин. Дезоксиуридин отсутствует в природной ДНК, но всегда присутствует в ампликонах, поскольку трифосфат дезоксиуридина входит в состав смеси дНТФ в реагентах для амплификации. Дезоксиуридин делает контаминирующие ампликоны восприимчивыми к разрушению ферментом УДГ до начала амплификации ДНК-мишени, и, следовательно, они не могут быть в дальнейшем амплифицированы. Фермент УДГ термолабилен и инактивируется

при нагревании выше 50 °С и поэтому не разрушает ампликоны мишени, нарабатываемые в процессе ПЦР. На этапе амплификации в одной пробирке одновременно амплифицируются участки ДНК выявляемых возбудителей, ДНК β-глобинового гена человека (эндогенный ВКО) и последовательность ВКО-FL (экзогенный ВКО). Результаты амплификации регистрируются по пяти различным каналам флуоресцентной детекции (Таблица 4).

Таблица 4 - Соответствие ДНК-мишеней и каналов флуоресцентной детекции

Канал для флуорофора	FAM	R6G	ROX	Cy5	Cy5.5
ДНК-мишень	ДНК EBV	ДНК HHV6	ДНК CMV	ДНК Glob	ВКО-FL
Область амплификации	Белок LMP1	ДНК полимеразы	ДНК полимеразы	ДНК β-глобинового гена человека (эндогенный ВКО)	Искусственно синтезированная последовательность

### Преаналитическая обработка биологических материалов

#### *Цельная кровь*

Пробирку с цельной кровью аккуратно перемешивали двукратным переворачиванием. Затем отбирали 500 мкл цельной крови с использованием наконечника с фильтром в стерильные пробирки объемом 1,5 мл.

#### *Моча*

Флакон с мочой перемешивали покачиванием, переносили 10 мл мочи, используя наконечник с фильтром, в стерильную одноразовую пробирку объемом 13

мл. Центрифугировали 10 мин при 3 000 оборотов в мин. Затем удаляли 8 мл супернатанта, используя наконечник с фильтром, не захватывая осадок. Пипетировали осадок и остатки жидкости. Отбирали 500 мкл с использованием наконечника с фильтром в стерильные пробирки объемом 1,5 мл.

#### *Биоптаты желудочно-кишечного тракта*

Биоптаты желудочно-кишечного тракта измельчали стерильными ножницами, добавляли 1 мл лизирующего раствора, содержащего тиоизоцианат. Помещали в термостат на 65°C на 16 часов. После лизиса центрифугировали 10 мин при 3 000 оборотов в мин. Переносили 500 мкл надосадочной жидкости наконечником с фильтром в стерильные пробирки объемом 1,5 мл.

#### *Кал*

К образцу кала объемом 100 мкл (если консистенция была ближе к жидкой) или приблизительно 0,5 см<sup>3</sup> добавляли 1 мл реагента Муколизин производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, перемешивали на вортексе и оставляли при комнатной температуре на 30-60 мин, перемешивая повторно на вортексе каждые 5 мин. Центрифугировали 10 мин при 8 тыс. оборотов на микроцентрифуге. Отбирали 500 мкл супернатанта.

### **Экстракция ДНК из исследуемого материала**

Экстракцию ДНК проводили с помощью станции для выделения НК Miscrolab STARlet Hamilton, наборов реагентов АмплиПрайм «МагноПрайм ЮНИ» производства ООО «НекстБио» и реагента для внутреннего контроля экстракции НК (ВКО-FL). Использовали протокол выделения НК из 100 мкл образца, объем элюента – 100 мкл, скапка выделенной ДНК в пробирки типа эппендорф на 1,5 мл. Каждая группа экстрагируемых образцов сопровождалась постановкой

контрольных образцов этапа выделения – отрицательного контрольного образца (ОКО) и положительного контрольного образца (ПКО) в одном повторе.

### Подготовка реагентов для амплификации

Для амплификации ДНК исследуемых и контрольных образцов использовали набор реагентов АмплиПрайм «EBV / CMV / HHV6» производства ООО «НекстБио». В данном наборе в качестве контроля правильности взятия образца использованы праймеры, комплементарные к участкам β-глобинового гена человека. Также в нем использованы праймеры к последовательностям ВКО-FL для контроля этапа экстракции и амплификации ДНК.

Рассчитывали объемы ПЦР-смеси ВЭБ/ЦМВ/ВГЧ-6 и ПЦР-буфера-Н, требующиеся для приготовления реакционной смеси (Таблица 5). Смесь готовили на общее число исследуемых и контрольных образцов плюс запас не менее чем на одну реакцию для смачивания стенок пробирки.

Таблица 5 - Расчет объемов компонентов для одной реакционной смеси

Реагент	Объем, мкл	Обозначения
ПЦР-смесь ВЭБ/ЦМВ/ВГЧ-6	$10,0*(N+1)$	N – количество амплифицируемых образцов, включая контроли
ПЦР-буфер-Н	$5,0*(N+1)$	

Содержимое пробирок с ПЦР-смесью ВЭБ/ЦМВ/ВГЧ-6 и ПЦР-буфером-Н перемешивали, далее осаждали капли на вортексе.

Следующим этапом отбирали необходимое количество пробирок или стрипов для амплификации ДНК исследуемых и контрольных образцов. В пробирки вносили по 15 мкл приготовленной реакционной смеси.

В пробирки с реакционной смесью вносили по 10 мкл проб ДНК, полученных в результате экстракции, и контрольных образцов.

Далее запускали программу амплификации с детекцией флуоресцентного сигнала в режиме реального времени с помощью программы FRT-manager.

### **Анализ и интерпретация результатов**

Обработка и расчет результатов проводились в автоматическом режиме программой FRT-manager.

Возможны следующие варианты результатов определения ДНК ВЭБ/ЦМВ/ВГЧ6: невалидный результат (если получены некорректные сигналы от ВКО-FL и/или ВКО  $\beta$ -глобинового гена), отрицательный валидный результат (если получены корректные сигналы от ВКО-FL и ВКО  $\beta$ -глобинового гена, а также отсутствие сигнала от специфических мишеней) и положительный результат (если получены корректные сигналы от ВКО-FL и ВКО  $\beta$ -глобинового гена, а также сигналы от специфических мишеней – ВЭБ и/или ЦМВ и/или ВГЧ-6). Концентрация вирусной ДНК рассчитывалась либо на  $10^5$  ядродержащих клеток человека, либо на 1 мл в зависимости от типа образца.

### **2.5 Статистическая обработка данных**

Обработка данных проводилась с помощью статистических программ «SAS 9.4» (Sas institute inc., Cary, NC, США), R 3.4.2 (США) и GraphPad 8 (США). Результаты считали достоверными при значении  $p < 0,05$ .

Для проверки нормальности распределения исследуемых выборок использовался критерий Шапиро-Уилка. Параметрические данные представлены посредством медианы, межквартильного интервала – разницы между 1-м и 3-м квартилями (то есть между 25-м и 75-м перцентилями). Графические данные представлены в виде графиков, где указана медиана, «усами» показаны значения 25-го и 75-го перцентиля. Для анализа результатов использовали классические

методы описательной статистики, частотный и корреляционный анализы. Для анализа таблиц сопряжённости использовался критерий хи-квадрат, а для таблиц 2 x 2 применялся точный тест Фишера. Для анализа непрерывных параметров применяли критерий Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, для анализа различий между тремя и более независимыми выборками применялся критерий Краскела — Уоллиса, для двух независимых выборок - U-критерий Манна-Уитни.

Временную динамику оценивали с помощью процедур многомерного ковариационного анализа и регрессионного анализа повторных измерений.

Событийный анализ проводили по методу Каплана-Майера с применением Log-Rank критерия.

## Глава 3 Результаты исследования

### 3.1 Выявление ВГЧ-6 в различных локусах у доноров костного мозга

Среди контрольной группы ДНК ВГЧ-6 была выявлена только в слюне. Вероятность обнаружения ВГЧ-6 в слюне составила 12 %, что показано на рисунке 2. На основании оценки наличия симптомов мукозита по критериям ВОЗ, а также шкале токсичности NCI CTC, ни у одного донора не было мукозита ротовой полости. По данным опроса на наличие симптомов цистита по шкале ACSS, ни у одного донора не было цистита на момент исследования.

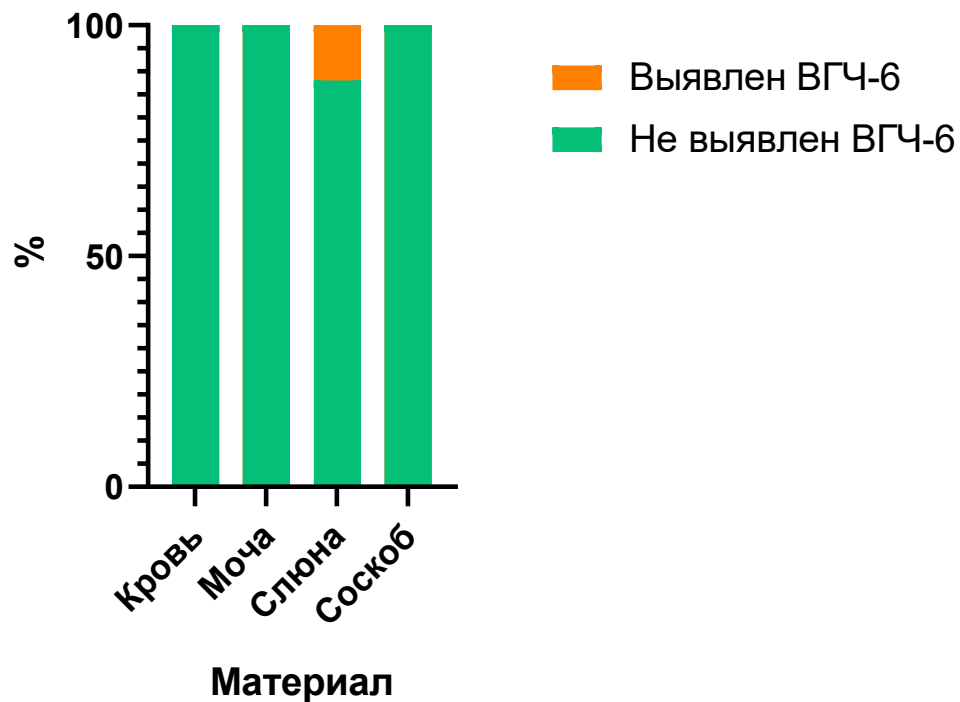


Рисунок 3 - Выявление ВГЧ-6 у доноров костного мозга

### 3.2 Обнаружение ВГЧ-6 после алло-ТГСК во всех исследуемых образцах

Вероятность обнаружения ВГЧ-6 в любом из локусов (кровь, слюна, соскоб слизистой ротовой полости, моча) составила 64,4 %, а медиана выявления составила 24 дня после алло-ТГСК.

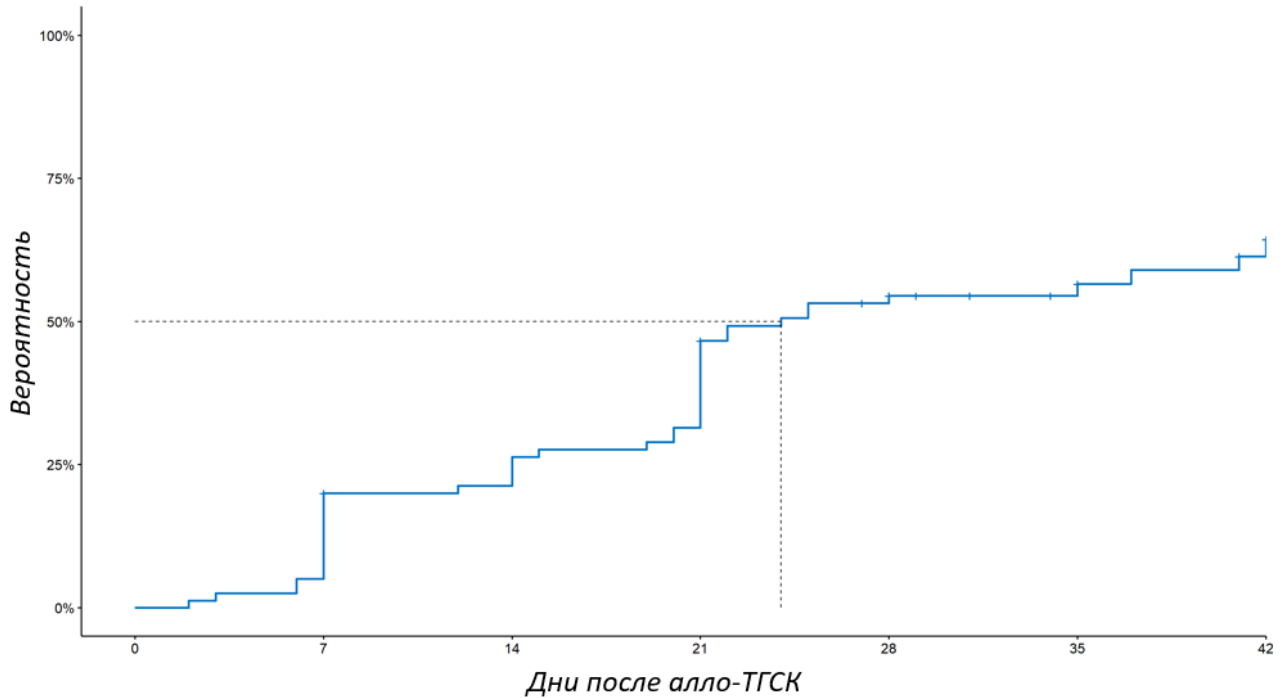


Рисунок 4 - Вероятность обнаружения ВГЧ-6 во всех исследуемых локусах до +42 дня

### 3.3 Влияние клинических характеристик пациентов на вероятность развития ВГЧ-6-инфекции

#### 3.3.1. Влияние пола на вероятность развития ВГЧ-6-инфекции

Была обнаружена значимая ассоциация пола и вероятности выявления вируса (в любом из локусов) – у мужчин чаще выявлялась ДНК ВГЧ-6 на сроках до +42

дня алло-ТГСК (критерий Log-Rank  $p=0.088$ , критерий Wilcoxon  $p=0.048$ , отношение рисков HR = 1.33(0.85–2.07). Данные представлены на рисунке 5.

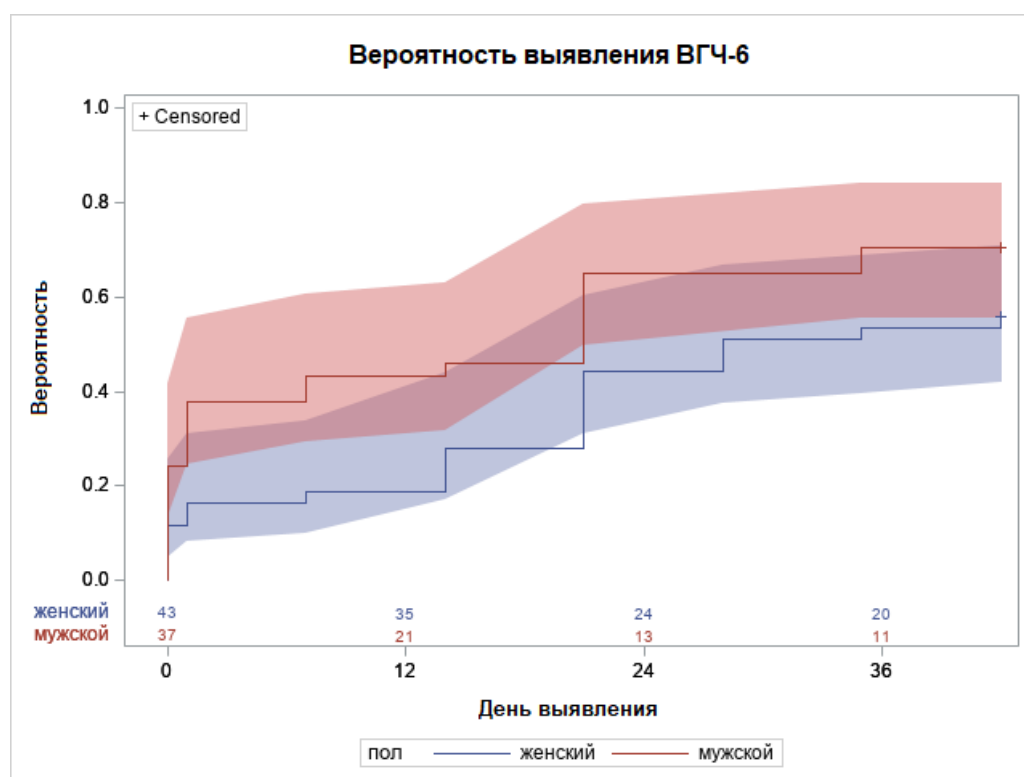


Рисунок 5 – Вероятность выявления ВГЧ-6 в зависимости от пола пациента

### 3.3.2 Вероятность развития ВГЧ-6-инфекции в зависимости от вида донора

В 2018 году Perruccio et al. отметили повышенный риск ВГЧ-6-инфекции у реципиентов после гапло-ТГСК [65]. В нашем исследовании мы получили противоречивые данные. Не было выявлено статистически значимых различий в вероятности развития ВГЧ-6-инфекции до +42 дня в зависимости от вида донора ( $p=0,65$ ) (Рисунок 6). Так, вероятность развития ВГЧ-6-инфекции при родственном совместимом доноре составила 84,3%, при неродственном HLA-идентичном доноре – 58,4 %, при неродственном частично совместимом доноре – 44,4 %, при гаплоидентичном – 66,7 %.

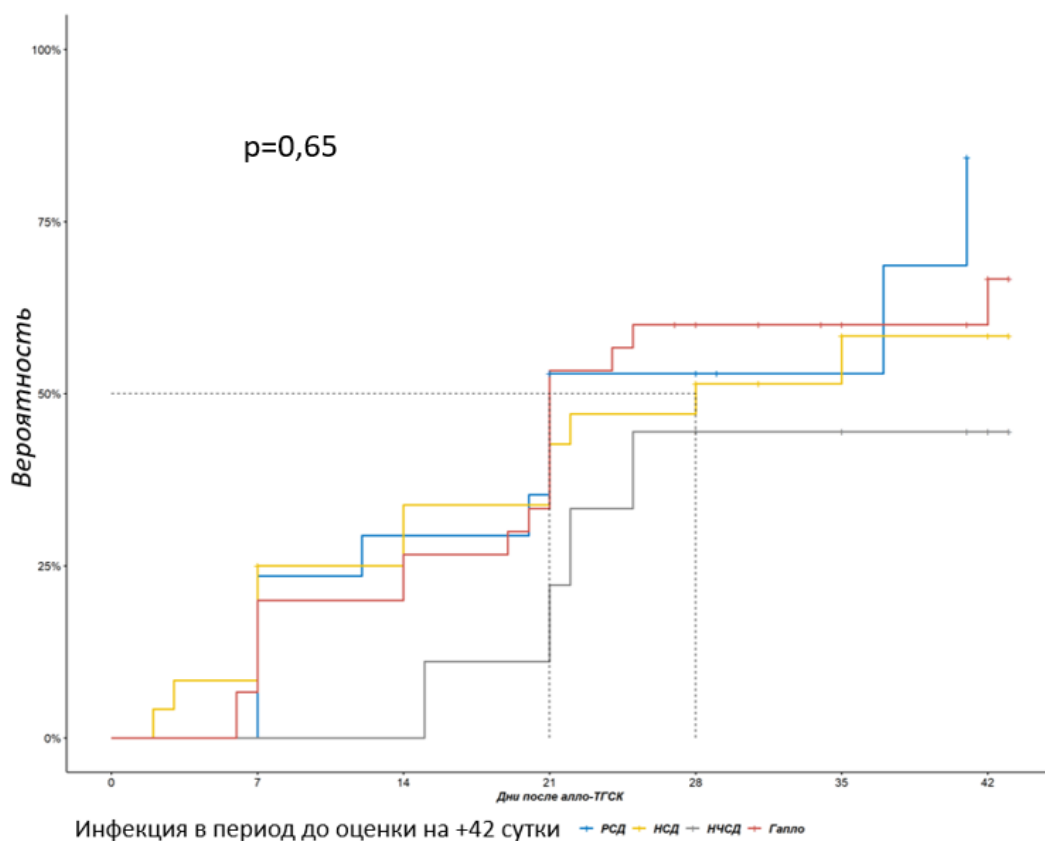


Рисунок 6 – Вероятность развития ВГЧ-6-инфекции в зависимости от вида донора

### 3.3.3 Развитие ВГЧ-6-инфекции на фоне внедрения новых протоколов профилактики развития РТПХ в клиническую практику

Как было сказано выше, большинство пациентов ( $n=64$ , 80%) в качестве профилактики развития РТПХ получили лечение по схемам, основанным на применении циклофосфида ЦФ 50 мг/кг/сут +3 и +4 дни, в сочетании с циклоспорином в дозе 3 мг/кг/сут и микофенолата мофетиллом в дозе 30-45мг/кг/сут с +5 дня, а другая часть ( $n=16$ , 20%) – ЦФ 25 мг/кг/сут +3 и +4 дни в сочетании с циклоспорином в дозе 3 мг/кг/сут и микофенолата мофетиллом в дозе 30-45мг/кг/сут с +5 дня.

Медиана развития ВГЧ-6-инфекции в группе ЦФ50 составила 25 дней, а в группе ЦФ25 - 22 дня (Рисунок 7). Вероятно, это связано с тем, что пациенты в группе ЦФ25 были в более тяжелом коморбидном статусе.

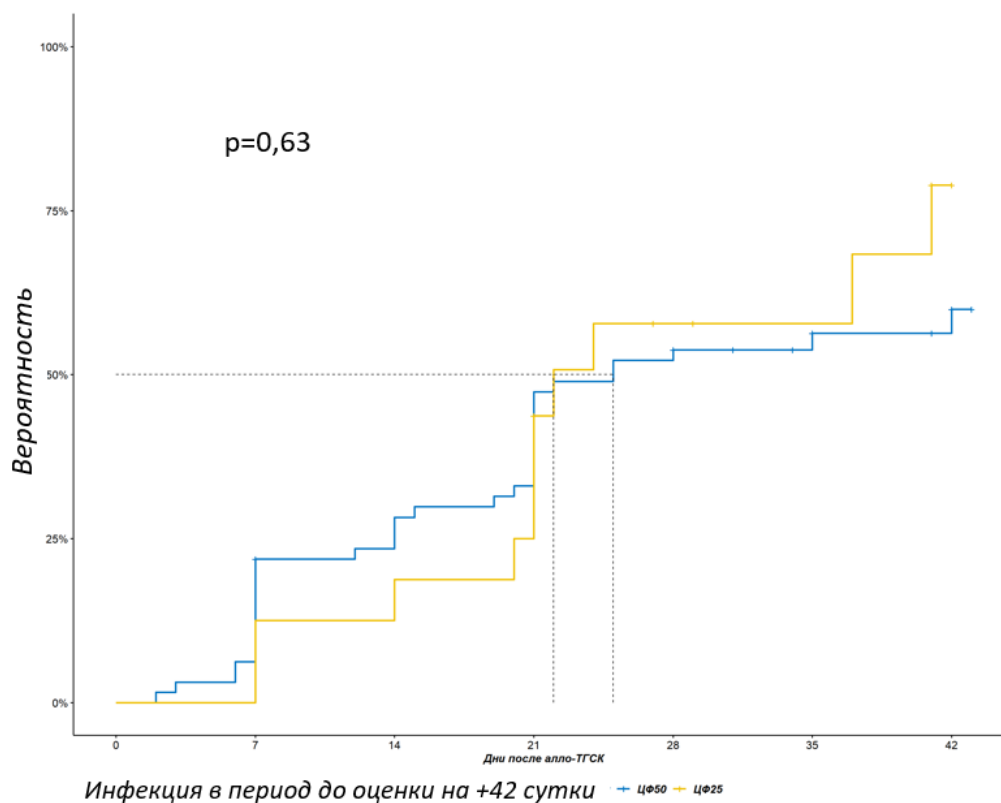


Рисунок 7 - Вероятность развития ВГЧ-6 инфекции в зависимости от режима профилактики РТПХ

Медиана восстановления лейкоцитов у реципиентов алло-ГСК, получивших дозу ЦФ50, составила 23 дня (22–26), а при использовании ЦФ25 – 20 дней (18-24) (Рисунок 8). У пациентов, получивших ЦФ25, раньше восстанавливался лейкоцитарный росток ( $p=0,02$ ).

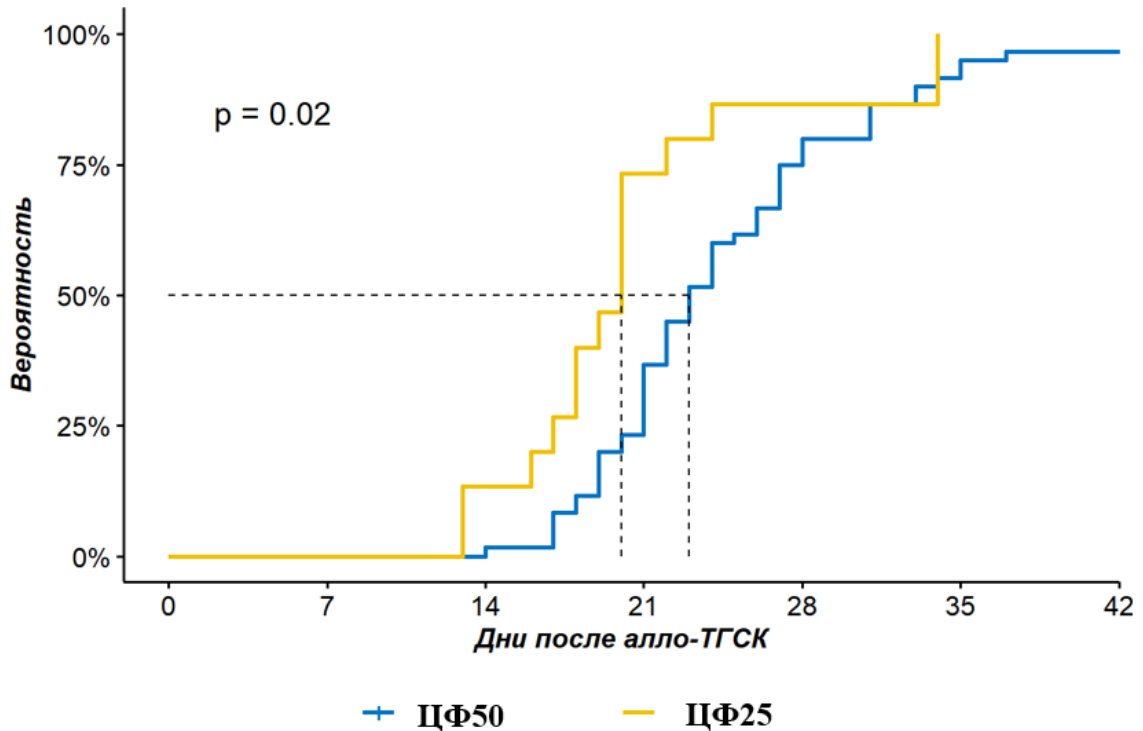


Рисунок 8 - Сроки восстановления лейкоцитов в зависимости от дозы посттрансплантационного циклофосфида

### 3.4 Выявление ВГЧ-6 в различных локусах у пациентов до и после алло-ТГСК и развитие осложнений

#### 3.4.1 Обнаружение ВГЧ-6 в крови

Максимальная частота выявления ВГЧ-6 в крови, как продемонстрировано на рисунке 9, составила 16,7 % (на +21 день алло-ТГСК). Среди 80 пациентов у 23 (28,75%) хотя бы один раз в крови выявлялась ДНК ВГЧ-6.

При этом ВГЧ-6 выявляли на всех контрольных точках, начиная с +14 дня.

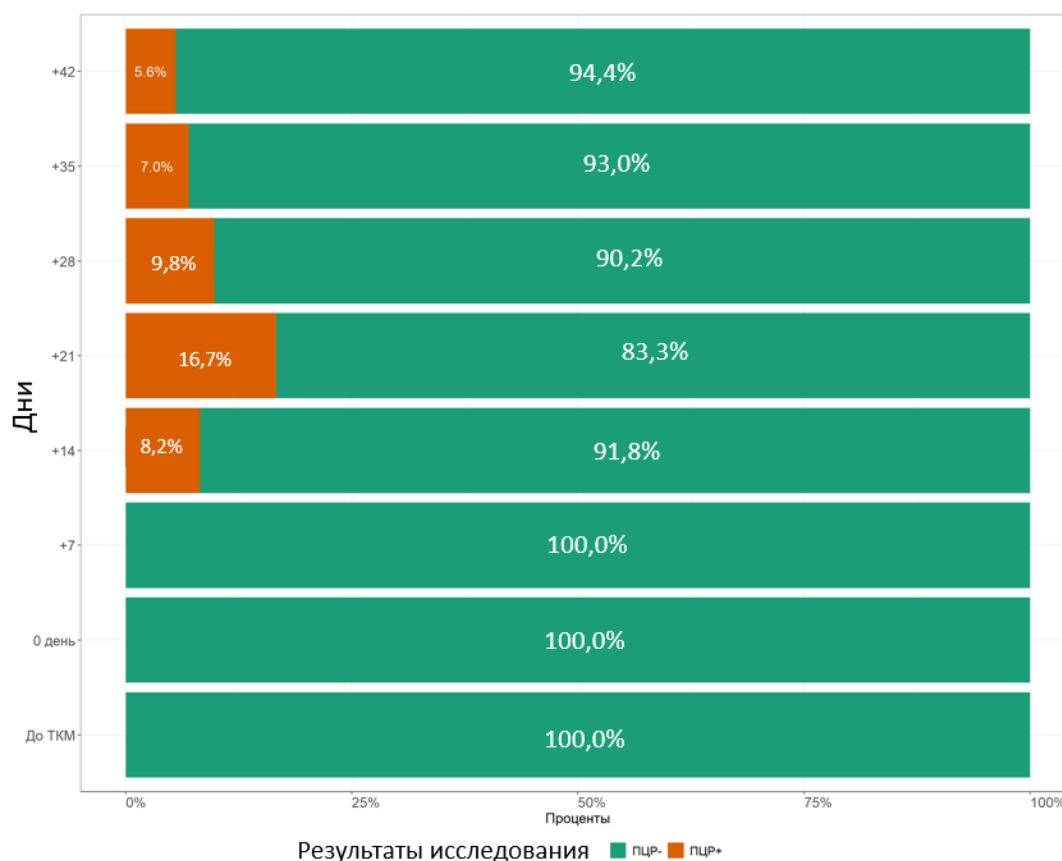


Рисунок 9 - Частота выявления ВГЧ-6 в крови у реципиентов алло-ГСК до +42 дня

Мы проанализировали связь между обнаружением ДНК ВГЧ-6 в крови до +42 дня у реципиентов алло-ГСК и их клиническими характеристиками, и было отмечено, что выявление этого маркера у пациентов на сроке до +42 дня не было ассоциировано ни с видом донора ( $p=0,52$ ), ни с режимом профилактики РТПХ ( $p=0,77$ ) (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика пациентов с обнаружением ВГЧ-6 в крови и без обнаружения ВГЧ-6 в крови до +42 дня

Характеристика	ВГЧ-6 (+) N = 23	ВГЧ-6 (-) N=57	p
Возраст, медиана (диапазон)	39 (30–48)	41 (28–48)	0,94
Диагнозы, n (%)			0,20
АА	1 (4,3)	1 (1,8)	
ЛХ	1 (4,3)	2 (3,5)	

Продолжение Таблицы 6

Характеристика	ВГЧ-6 (+) N = 23	ВГЧ-6 (-) N=57	p
МДС	1 (4,3)	8 (14,0)	
НХЛ	1 (4,3)	2 (3,5)	
ОЛЛ	6 (26,1)	15 (26,3)	
ОМЛ	12 (52,2)	21 (36,8)	
ХМЛ	0 (0,0)	8 (14,0)	
Другие	1 (4,3)	2 (3,5)	
Статус заболевания, n (%)			0,058
Полная ремиссия 1	14 (60,9)	46 (80,7)	
Полная ремиссия 2 и более	9 (39,1)	8 (14,0)	
Хроническая фаза 1	0 (0,0)	3 (5,3)	
Вид кондиционирования, n (%)			-
RIC	23 (100,0)	57 (100,0)	
Донор, n (%)			0,52
Родственный совместимый	3 (13,0)	14 (24,6)	
Неродственный совместимый	6 (26,1)	18 (31,6)	
Неродственный частично совместимый	3 (13,0)	6 (10,5)	
Родственный гаплоидентичный	11 (47,8)	19 (33,3)	
Источник трансплантата, n (%)			-
ГСКК	23 (100,0)	57 (100,0)	
Иммуносупрессивная терапия, n (%)			0,77
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 50+50 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ – 30–45 мг/кг/сут)	18 (78,3)	46 (80,7)	
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 25+25 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ – 30-45мг/кг/сут)	5 (21,7)	11 (19,3)	

### 3.4.2 Обнаружение ВГЧ-6 в слюне

В исследовании было отмечено, что ДНК ВГЧ-6 встречается в слюне у реципиентов без признаков мукозита ротовой полости и до алло-ТГСК (17,6 %). Максимальная частота выявления ДНК ВГЧ-6 в слюне была зафиксирована на +7 день (22,4%) (рисунок 10).

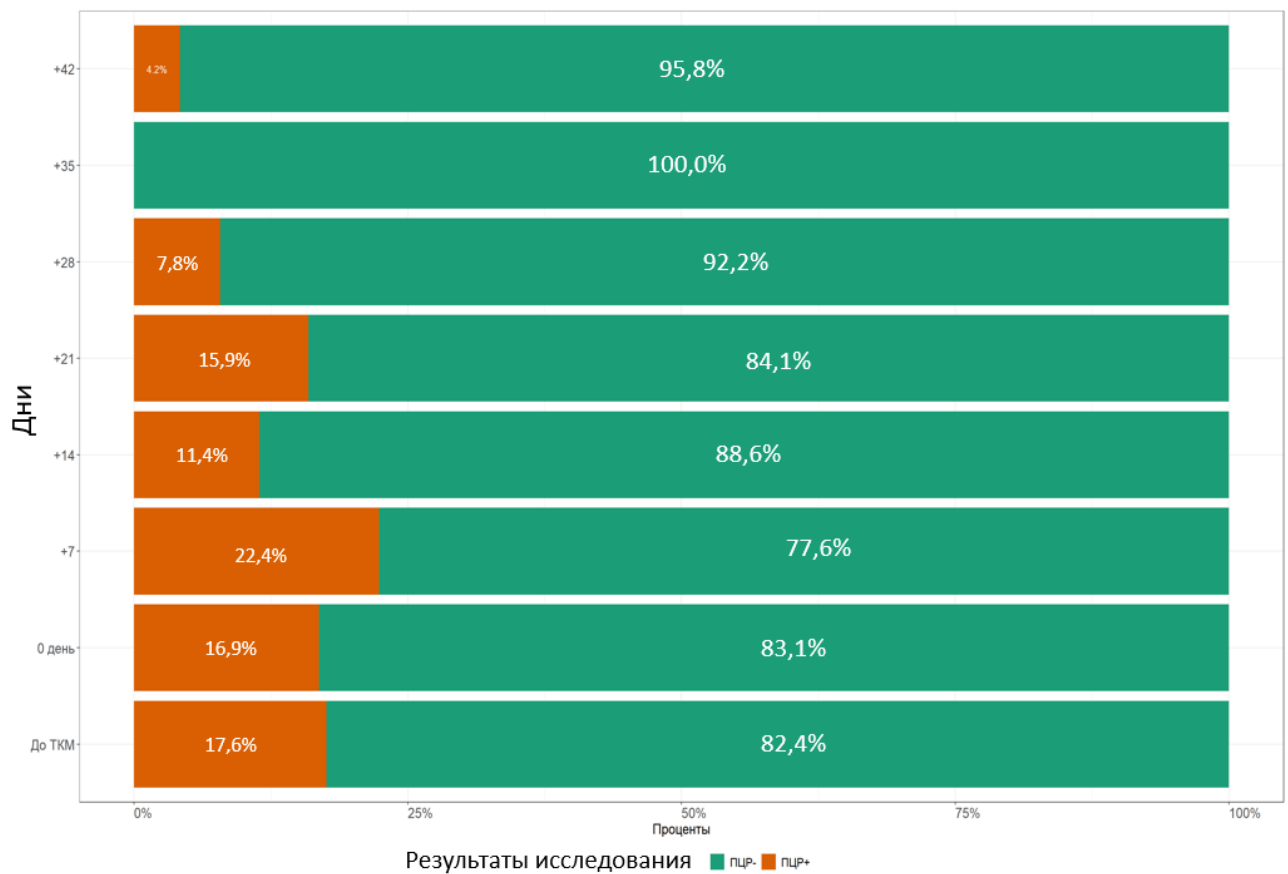


Рисунок 10 - Частота выявления ВГЧ-6 у реципиентов алло-ТГСК в слюне

Среди 80 пациентов у 29 (36,25%) хотя бы раз выявлялась ДНК ВГЧ-6 в слюне. При сравнении клинических характеристик пациентов с «обнаружением ВГЧ-6» и «без обнаружения ВГЧ-6» не было выявлено статистически значимых различий. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от выявления ВГЧ-6 в слюне приведена в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристика пациентов в зависимости от выявления ДНК ВГЧ-6 в слюне

Характеристика	ДНК ВГЧ-6 (+) N = 29	ДНК ВГЧ-6 (-) N=51	p
Возраст, медиана (диапазон)	34 (26–45)	42 (31–52)	0,12
Диагнозы, n (%)			0,81
АА	0 (0,0)	2 (3,9)	
ЛХ	0 (0,0)	1 (2,0)	
МДС	3 (10,3)	6 (11,8)	
НХЛ	0 (0,0)	3 (5,9)	
ОЛЛ	9 (31,0)	12 (23,5)	
ОМЛ	12 (41,4)	21 (41,2)	
ХМЛ	3 (10,3)	5 (9,8)	
Другие	2 (6,9)	1 (2,0)	
АА	1 (4,3)	1 (1,8)	
ЛХ	0 (0,0)	1 (2,0)	
МДС	3 (10,3)	6 (11,8)	
Статус заболевания, n (%)			0,19
Полная ремиссия 1	25 (86,2)	35 (68,6)	
Полная ремиссия 2 и более	4 (13,8)	13 (25,5)	
Хроническая фаза 1	0 (0,0)	3 (5,9)	
Вид кондиционирования, n (%)			-
RIC	29 (100,0)	51 (100,0)	
Донор, n (%)			0,16
Родственный совместимый	9 (31,0)	8 (15,7)	
Неродственный совместимый	7 (24,1)	17 (33,3)	
Неродственный частично совместимый	1 (3,4)	8 (15,7)	
Родственный гаплоидентичный	12 (41,4)	18 (35,3)	
Источник трансплантата, n (%)			-
ГСКК	29 (100,0)	51 (100,0)	

## Продолжение Таблицы 7

Характеристика	ДНК ВГЧ-6 (+) N = 29	ДНК ВГЧ-6 (-) N=51	p
Иммуносупрессивная терапия, n (%)			0,64
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 50+50 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ – 30–45 мг/кг/сут)	24 (82,8)	40 (78,4)	
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 25+25 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ – 30- 45мг/кг/сут)	5 (17,2)	11 (21,6)	

**3.4.3 Обнаружение ВГЧ-6 в соскобе слизистой ротовой полости**

Максимальная частота обнаружения ВГЧ-6 в соскобе слизистой ротовой полости составила 7,6% - на +21 день. Частота обнаружения ВГЧ-6 в соскобе ротовой полости до алло-ТГСК была равна 5,4% (Рисунок 11).

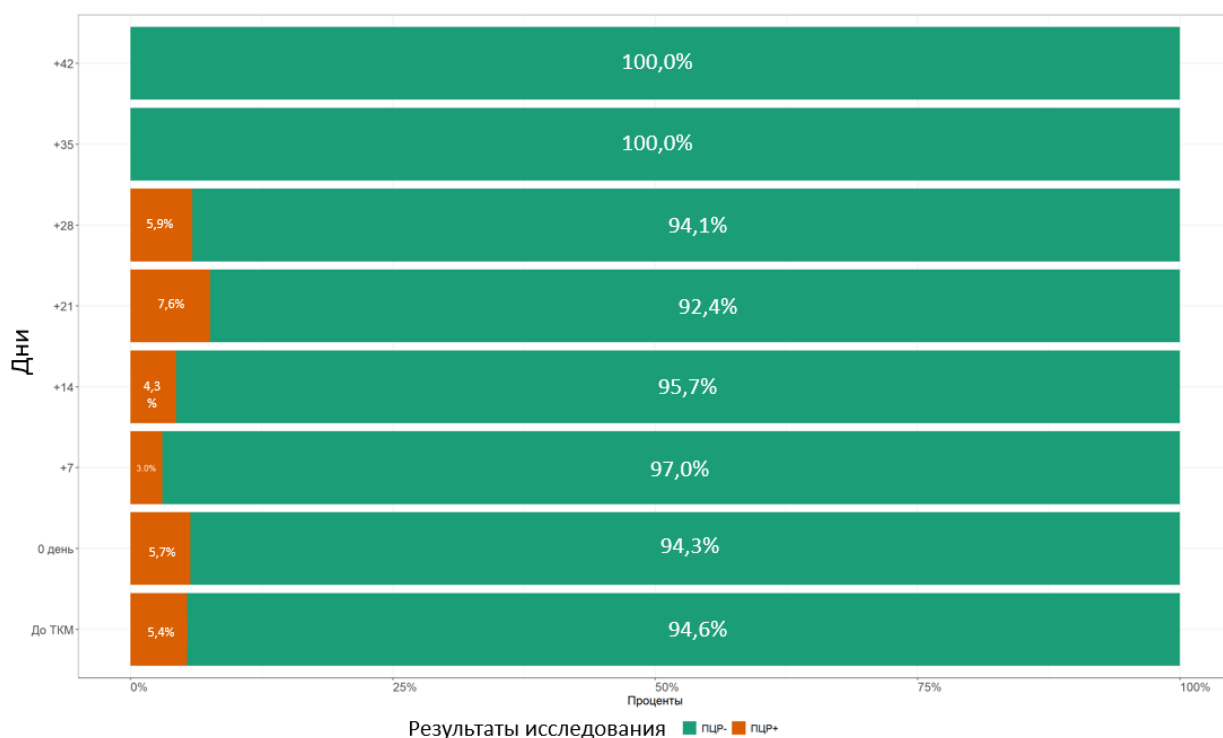


Рисунок 11 - Частота выявления ВГЧ-6 у реципиентов алло-ГСК в соскобе слизистой ротовой полости

У 12 пациентов (15%) хотя бы раз выявлялся ВГЧ-6 в соскобе слизистой ротовой полости до +42 дня алло-ТГСК. Сравнительная характеристика групп пациентов с «выявлением ВГЧ-6» и «без выявления ВГЧ-6» в соскобе отображена в таблице 8. Были обнаружено статистически значимое различие по возрасту реципиентов ( $p=0,034$ ). У более молодых пациентов ВГЧ-6 выявлялся чаще, чем у пациентов старшего возраста.

Таблица 8 - Характеристика пациентов в зависимости от выявления ВГЧ-6 в соскобе ротовой полости

Характеристика	ДНК ВГЧ-6 (+) N = 12	ДНК ВГЧ-6 (-) N=68	p
Возраст, медиана (диапазон)	26 (20–44)	42 (31–49)	0,034
Диагнозы, n (%)			0,89
АА	0 (0,0)	2 (2,9)	
ЛХ	0 (0,0)	1 (1,5)	
МДС	1 (8,3)	8 (11,8)	

Продолжение Таблицы 8

Характеристика	ДНК ВГЧ-6 (+)	ДНК ВГЧ-6 (-)	p
	N = 12	N=68	
НХЛ	0 (0,0)	3 (4,4)	
ОЛЛ	4 (33,3)	17 (25,0)	
ОМЛ	7 (58,3)	26 (38,2)	
ХМЛ	0 (0,0)	8 (11,8)	
Другие	0 (0,0)	3 (4,4)	
Статус заболевания, n (%)			0,13
Полная ремиссия 1	12 (100,0)	48 (70,6)	
Полная ремиссия 2 и более	0 (0,0)	17 (25,0)	
Хроническая фаза 1	0 (0,0)	3 (4,4)	
Вид кондиционирования, n (%)			-
RIC	12 (100,0)	68 (100,0)	0,72
Донор, n (%)			
Родственный совместимый	3 (25,0)	14 (20,6)	
Неродственный совместимый	2 (16,7)	22 (32,4)	
Неродственный частично совместимый	1 (8,3)	8 (11,8)	
Родственный гаплоидентичный	6 (50,0)	24 (35,3)	
Источник трансплантата, n (%)			-
ГСКК	12 (100,0)	68 (100,0)	>0,99
Иммуносупрессивная терапия, n (%)			
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 50+50 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ – 30–45 мг/кг/сут)	10 (83,3)	54 (79,4)	
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 25+25 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ – 30-45мг/кг/сут)	2 (16,7)	14 (20,6)	

#### 3.4.4 Обнаружение ВГЧ-6 в моче

Максимальная частота выявления ВГЧ-6 у реципиентов алло-ГСК до +42 дня в моче была на +35 день (5,9 %) (рисунок 12). При этом ВГЧ-6 выявлялся и до алло-ТГСК у части реципиентов (2,6%).



Рисунок 12 - Частота выявления ВГЧ-6 у реципиентов алло-ГСК в моче

ВГЧ-6 инфекция в моче чаще регистрировалась у пациентов, получивших в качестве иммуносупрессивной терапии ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 25 (25 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ – 30-45мг/кг/сут) (Таблица 9). Вероятно, это связано с тем, что данный протокол на момент написания является протоколом выбора для пациентов с высоким риском развития посттрансплантационных осложнений.

Таблица 9 - Характеристика пациентов в зависимости от выявления ВГЧ-6 в моче

Характеристика	ДНК ВГЧ-6 (+) N = 7	ДНК ВГЧ-6 (-) N = 73	p
Возраст, медиана (диапазон)	36 (23–52)	41 (28–48)	0,46
Диагнозы, n (%)			0,018
АА	1 (14,3)	1 (1,4)	
ЛХ	1 (14,3)	0 (0,0)	
МДС	0 (0,0)	9 (12,3)	
НХЛ	0 (0,0)	3 (4,1)	
ОЛЛ	0 (0,0)	21 (28,8)	
ОМЛ	4 (57,1)	29 (39,7)	
ХМЛ	0 (0,0)	8 (11,0)	
Другие	1 (14,3)	2 (2,7)	
Статус заболевания, n (%)			0,73
Полная ремиссия 1	5 (71,4)	55 (75,3)	
Полная ремиссия 2 и более	2 (28,6)	15,0 (20,5)	
Хроническая фаза 1	0,0 (0,0)	3,0 (4,1)	

Продолжение Таблицы 9

Характеристика	ДНК ВГЧ-6 (+) N = 7	ДНК ВГЧ-6 (-) N = 73	p
Вид кондиционирования, n (%)			
RIC	7 (100,0)	73 (100,0)	-
Донор, n (%)			0,56
Родственный совместимый	1 (14,3)	16 (21,9)	
Неродственный совместимый	4 (57,1)	20 (27,4)	
Неродственный частично совместимый	0 (0,0)	9 (12,3)	
Родственный гаплоидентичный	2 (28,6)	28 (38,4)	
Источник трансплантата, n (%)			-
ГСКК	7 (100,0)	73 (100,0)	
Иммуносупрессивная терапия, n (%)			0,027
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 50+50 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ – 30–45 мг/кг/сут)	3 (42,9)	61 (83,6)	
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ - 25+25 мг/кг; ЦСА - 3 мг/кг; ММФ – 30-45мг/кг/сут)	4 (57,1)	12 (16,4)	

Мы провели оценку кумулятивного выявления ВГЧ-6 по различным локусам (кровь, моча, слюна, соскоб слизистой ротовой полости). В крови ВГЧ-6 выявляется только после 14-го дня, а в остальных источниках с первых дней (Рисунок 13).

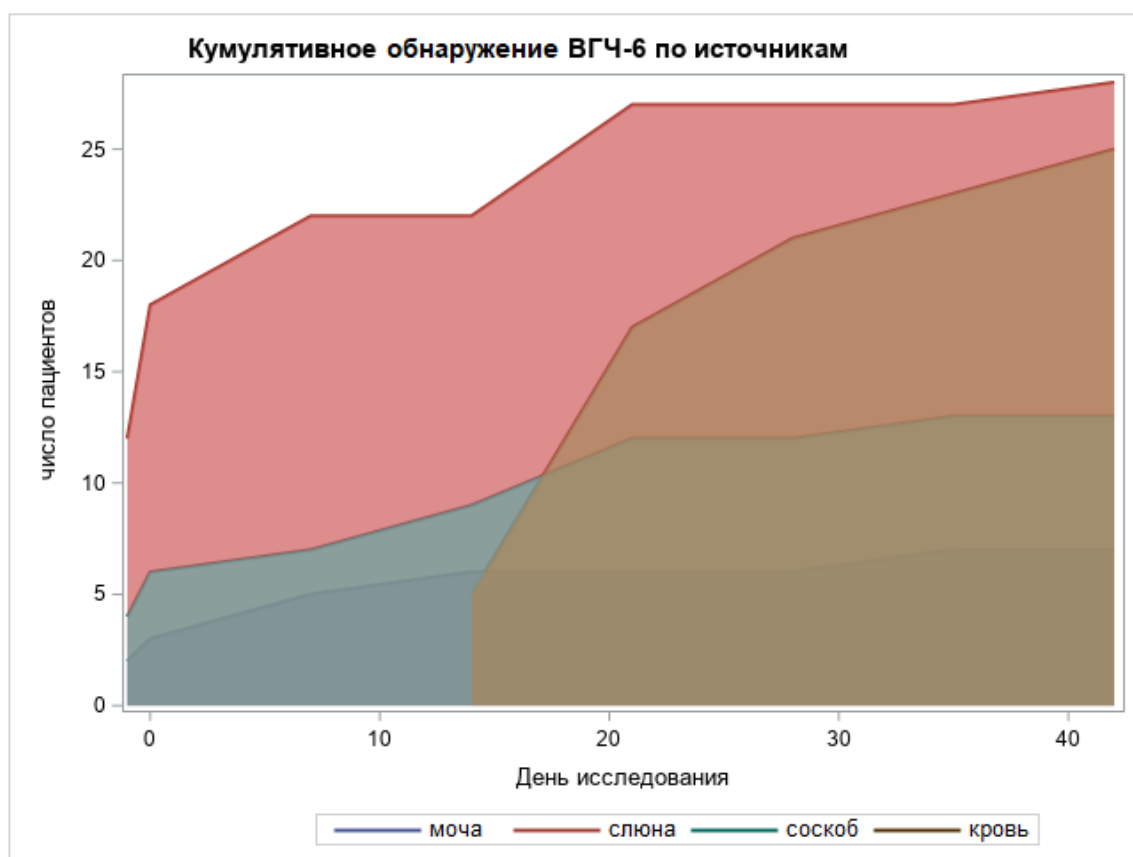


Рисунок 13 – Кумулятивное обнаружение ВГЧ-6 в различных биологических образцах

### 3.5 Генотипирование ВГЧ-6

Нам удалось выполнить генотипирование восемнадцати ВГЧ-6-позитивных образцов на базе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Во всех исследованных образцах был обнаружен ВГЧ-6В.

Таким образом, дифференциация вариантов ВГЧ-6 у реципиентов алло-ГСК не представляет интерес, так как именно ВГЧ-6В имеет широкое распространение, что подтверждается данными литературы [38].

### 3.6 Обнаружение ВГЧ-6 в слюне и соскобе слизистой ротовой полости и развитие мукозита ротовой полости

Ни у одного пациента не было мукозита ротовой полости на сроке до трансплантации и в «день 0». Максимальное число мукозитов ротовой полости было констатировано на +14 день (46,25%) (Рисунок 14).

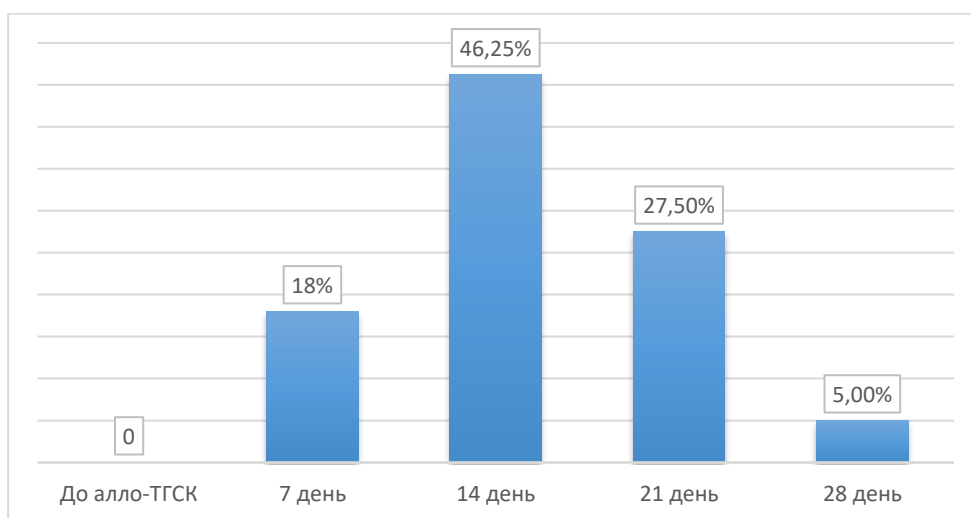


Рисунок 14 - Частота развития мукозитов ротовой полости у реципиентов алло-ГСК

У 17,6% реципиентов до алло-ТГСК в слюне выявлялась ДНК ВГЧ-6, при этом признаки мукозита ротовой полости на момент исследования у них отсутствовали.

ВГЧ-6 был обнаружен в слюне у трех неродственных доноров и у трех родственных доноров.

Трем реципиентам без ВГЧ-6 в слюне на контрольной точке «до трансплантации» была выполнена алло-ТГСК от родственных доноров с выявленным ВГЧ-6 в слюне. У одного из трех реципиентов развился мукозит ротовой полости на +7 день и параллельно выявлялся ВГЧ-6 в слюне. У остальных двух развился мукозит ротовой полости на +7 день, однако ВГЧ-6 в слюне не был обнаружен ни на одной из контрольных точек.

Лишь в одной паре «донор-реципиент» ВГЧ-6 выявлялся и у донора, и у реципиента до алло-ТГСК. Однако, при наблюдении до +42 дня алло-ТГСК у этого

реципиента не развился мукозит ротовой полости, а ВГЧ-6 перестал выявляться в слюне с +21 дня.

Как показано на рисунке 13 на сроке +7 день после трансплантации у пациентов с мукозитом лишь у 20% (n=3) пациентов был выявлен ВГЧ-6 в слюне. При этом у пациентов без мукозита ВГЧ-6 в слюне был выявлен в 23,5% (n=12) (Рисунок 15). А на сроке +14 день из 37 пациентов с мукозитом, ВГЧ-6 был выявлен лишь у троих (8,1%) (Рисунок 16). Таким образом, не было выявлено связи между обнаружением ДНК ВГЧ-6 в слюне и наличием, либо отсутствием мукозита ротовой полости в первые две недели после алло-ТГСК ( $p>0,05$ ).

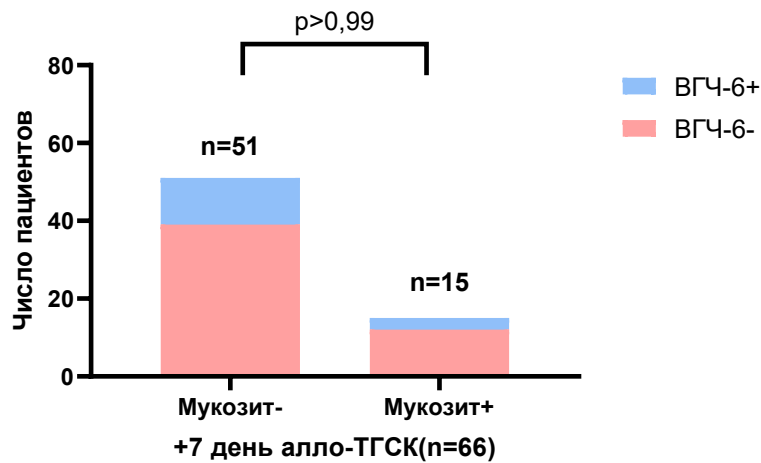


Рисунок 15 - Связь ВГЧ-6 в слюне и мукозита ротовой полости на +7 день алло-ТГСК

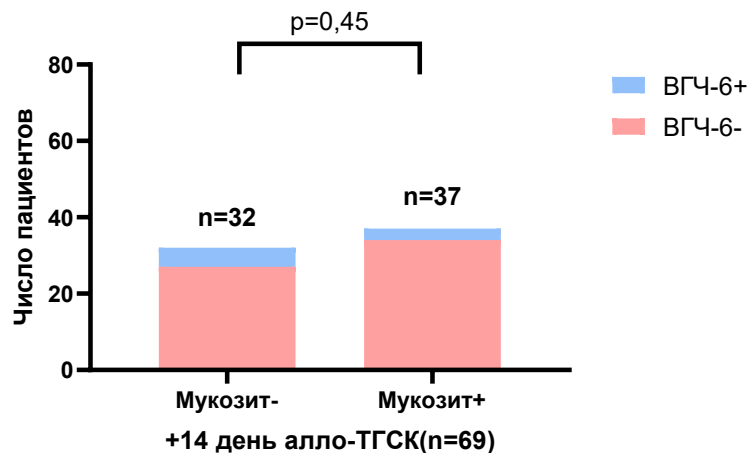


Рисунок 16 - Связь ВГЧ-6 в слюне и мукозита ротовой полости на +14 день алло-ТГСК

Также не было выявлено связи между обнаружением ДНК ВГЧ-6 в слюне и наличием, либо отсутствием мукозита ротовой полости в период восстановления: +21 день ( $p=0,73$ ) и +28 день ( $p=0,29$ ), что показано на рисунках 17 и 18 соответственно. На +21 день из 22 пациентов с мукозитом ВГЧ-6 был выявлен у 4 (18,18%), а на +28 день - у 1 пациента (25%) из четырех.

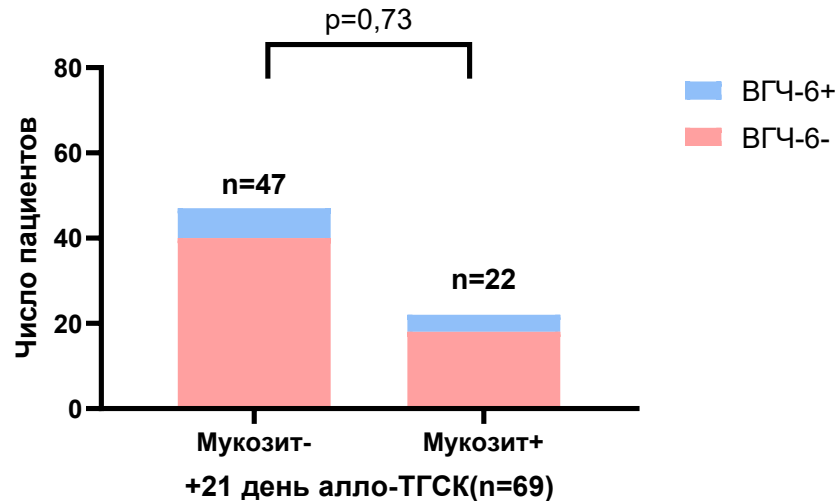


Рисунок 17 - Связь ВГЧ-6 в слюне и мукозита ротовой полости на +21 день алло-ТГСК

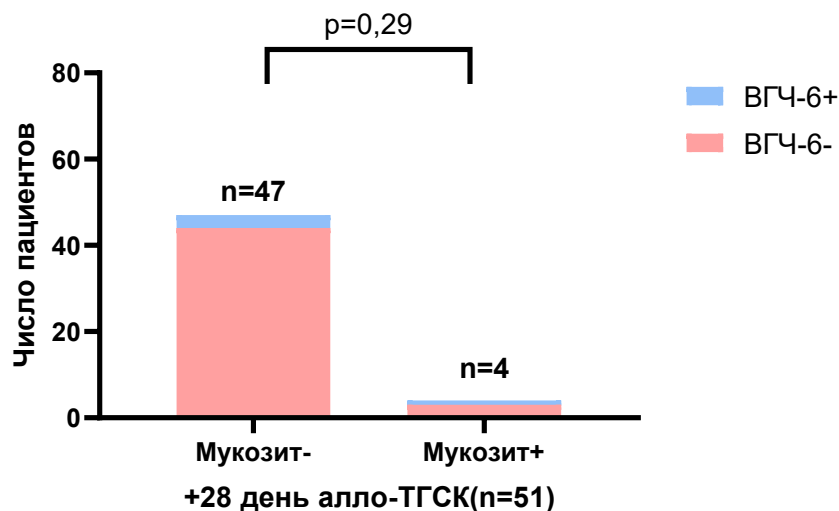


Рисунок 18 - Связь ВГЧ-6 в слюне и мукозита ротовой полости на +28 день алло-ТГСК

На контрольных точках +35 и +42 дни ни у одного пациента не был зарегистрирован мукозит ротовой полости.

Таким образом, выделение ДНК ВГЧ-6 только в образце слюны у человека не может быть достоверным признаком ВГЧ-6 ассоциированного мукозита. Подходы к установке диагноза и терапии вирусного мукозита ротовой полости требуют уточнения.

Мы проанализировали зависимость степени тяжести мукозита ротовой полости от количества копий ДНК ВГЧ-6 в слюне. Максимальное количество копий ДНК ВГЧ-6 в слюне у пациентов с мукозитом ротовой полости составило 16100 копий/мл. Было отмечено, что количество копий ДНК ВГЧ-6 в слюне было значимо выше у пациентов с более тяжелой степенью по NCI ( $p=0,048$ ). Данные представлены на рисунке 19.

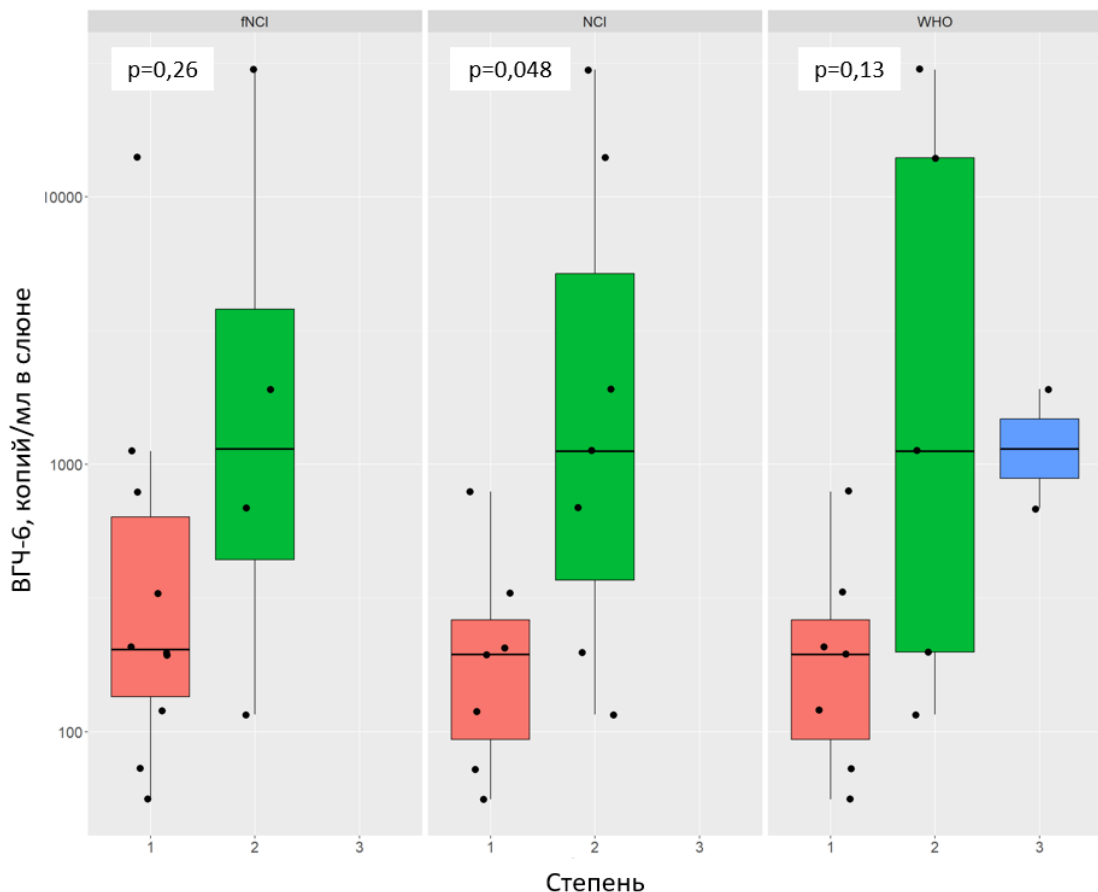


Рисунок 19 - Зависимость степени тяжести мукозита ротовой полости от количества копий ДНК ВГЧ-6 в слюне

### 3.7 Обнаружение ВГЧ-6 в моче и развитие цистита

Вероятность развития цистита у реципиентов алло-ГСК до +42 дня составила 25,3% (Рисунок 20).

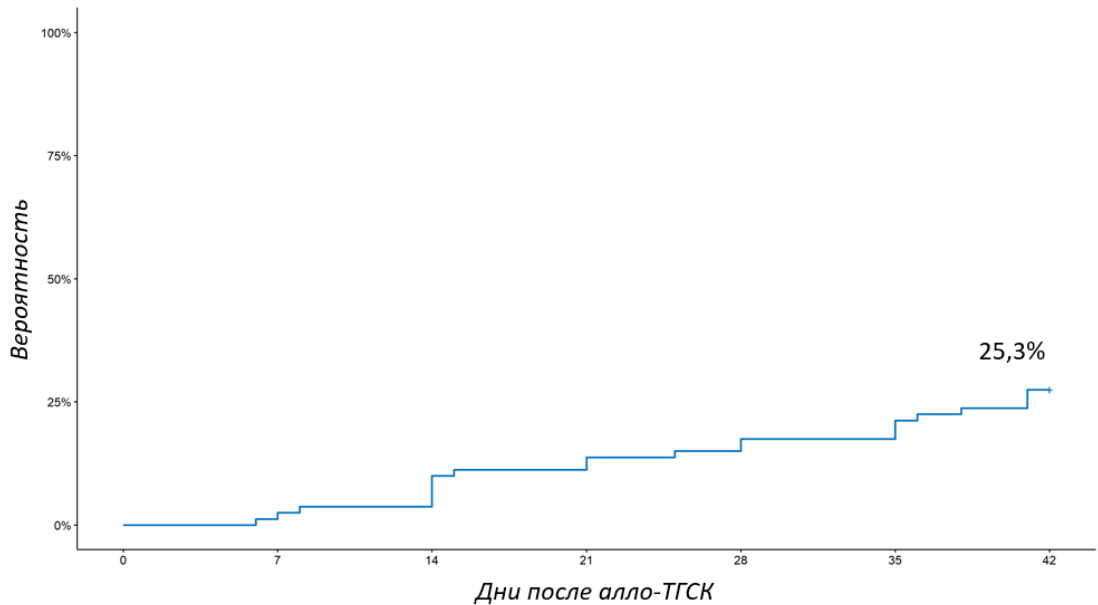


Рисунок 20 - Вероятность развития цистита после алло-ТГСК

Как было сказано ранее, максимальная частота выявления ВГЧ-6 в моче была на +35 день и составила 5,9 %.

Частота цистита на разных сроках после алло-ТГСК представлена на рисунке 21. Максимальная частота цистита (11,25%) регистрировалась после 35-го дня.

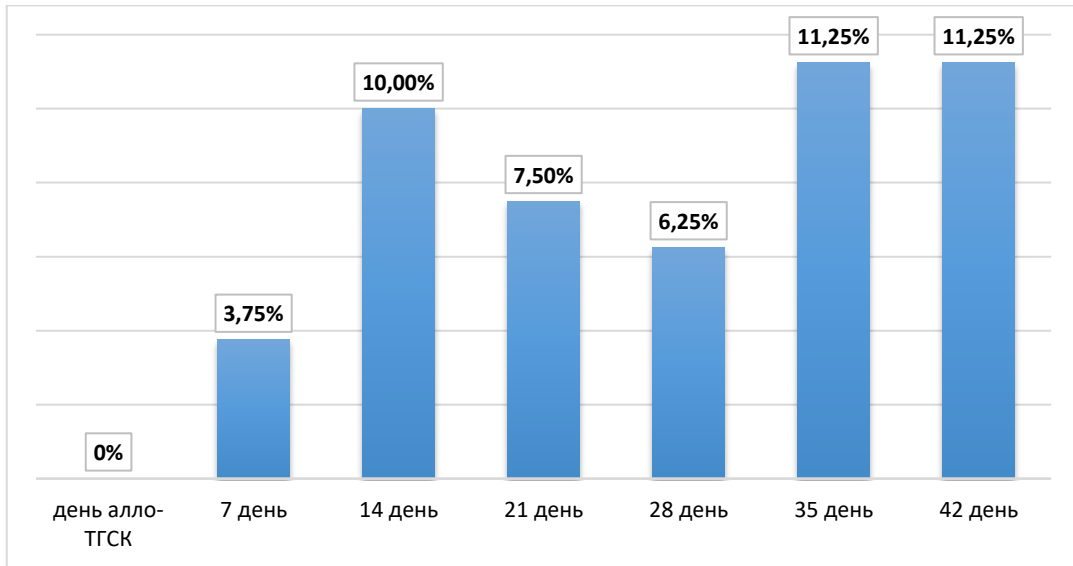


Рисунок 21 – Частота развития цистита до +42 дня алло-ТГСК

На точках +7, +21, +29 у пациентов с циститом ДНК ВГЧ-6 в моче выявлена не была. При этом в моче пациентов без симптомов цистита на этих же контрольных сроках ДНК ВГЧ-6 выявлялась. Таким образом, не было обнаружено связи между выявлением ДНК ВГЧ-6 в моче и наличием, или отсутствием симптомов острого цистита в первые три недели после трансплантации ( $p > 0,05$ ), что отображено на рисунках 22, 23 и 24 соответственно.

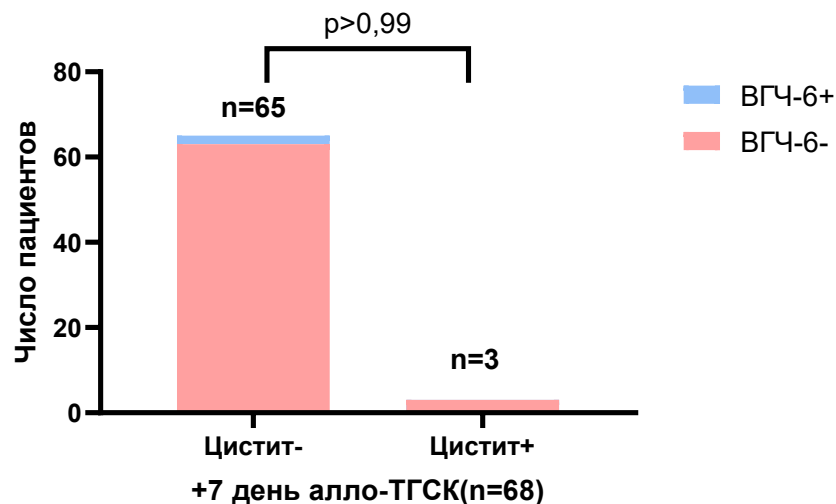


Рисунок 22 - Связь ВГЧ-6 в моче с острым циститом на +7 день алло-ТГСК

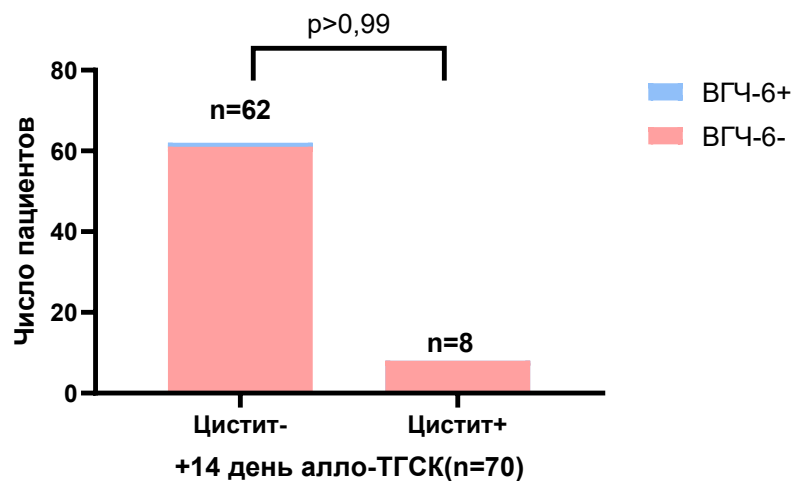


Рисунок 23 - Связь ВГЧ-6 в моче с острым циститом на +14 день алло-ТГСК

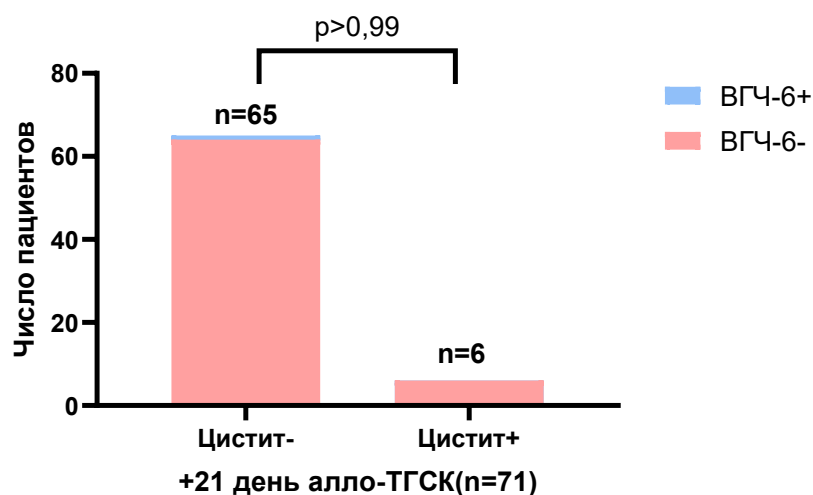


Рисунок 24 - Связь ВГЧ-6 в моче с острым циститом на +21 день алло-ТГСК

На рисунке 25 показано, что на сроке +35 цистит был зарегистрирован у 9 пациентов (11,25%). Из них ВГЧ-6 в моче был выявлен у одного пациента (11,1%). Таким образом, не выявлено связи между наличием ВГЧ-6 и развитием цистита ( $p=0,47$ ).

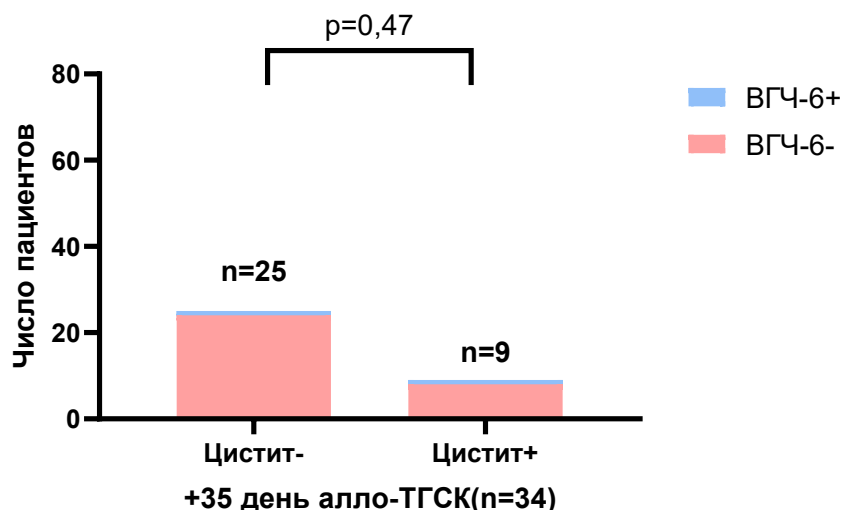


Рисунок 25 - Связь ВГЧ-6 в моче с острым циститом на +35 день алло-ТГСК

Всем пациентам с циститом ( $n=22$ ) проводилось микробиологическое исследование мочи. В 18 (82%) образцах рост микроорганизмов получен не был, в 1 образце был выявлен рост *Escherichia coli* без продукции бета-лактамазы с расширенным спектром (БЛРС), в 1 образце - *Escherichia coli* с продукцией БЛРС, в 1 образце – *Enterococcus faecium*, в 1 образце – *Klebsiella oxytoca* без продукции БЛРС. Данные представлены на рисунке 26.

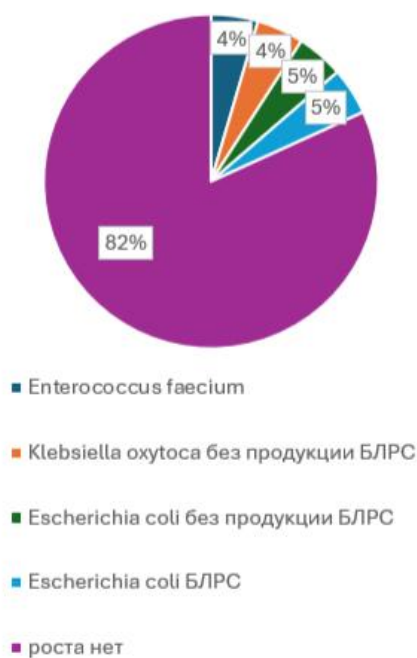


Рисунок 26 - Результаты микробиологического исследования мочи у пациентов с циститом

Сочетанное бактериальное и вирусное поражение (*Enterococcus faecium*+ВГЧ-6) было у одного пациента.

### 3.8 ВГЧ-6 и поражение желудочно-кишечного тракта

Вероятность развития диареи у реципиентов алло-ГСК до +42 дня составила 59,4% (Рисунок 27).

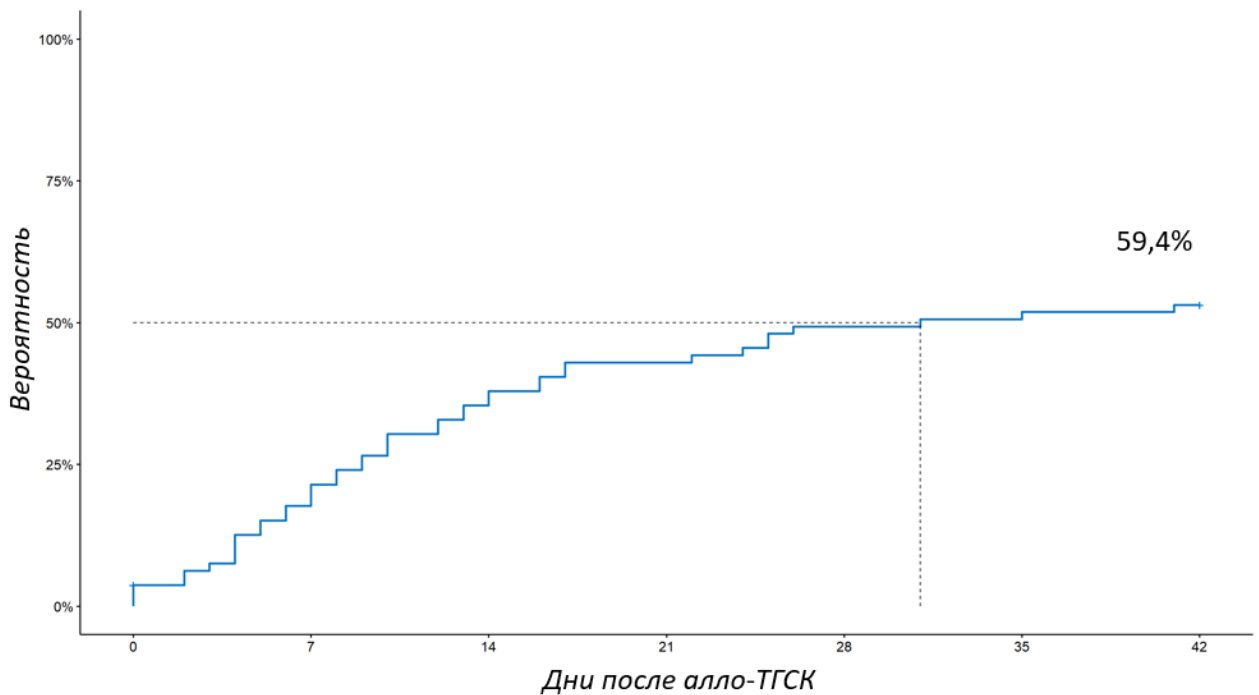


Рисунок 27 - Вероятность развития диареи до +42 дня алло-ТГСК

У 32 (40%) пациентов было выполнено вирусологическое исследование отделяемого слизистой прямой кишки (кала), из них лишь у 6,25% (n=2) был выявлен ВГЧ-6.

Микробиологическое исследование кала было выполнено 41 пациенту из 80 (50%). В 29 (70,7%) образцах был получен рост микроорганизмов. Спектр микроорганизмов представлен на рисунке 28.

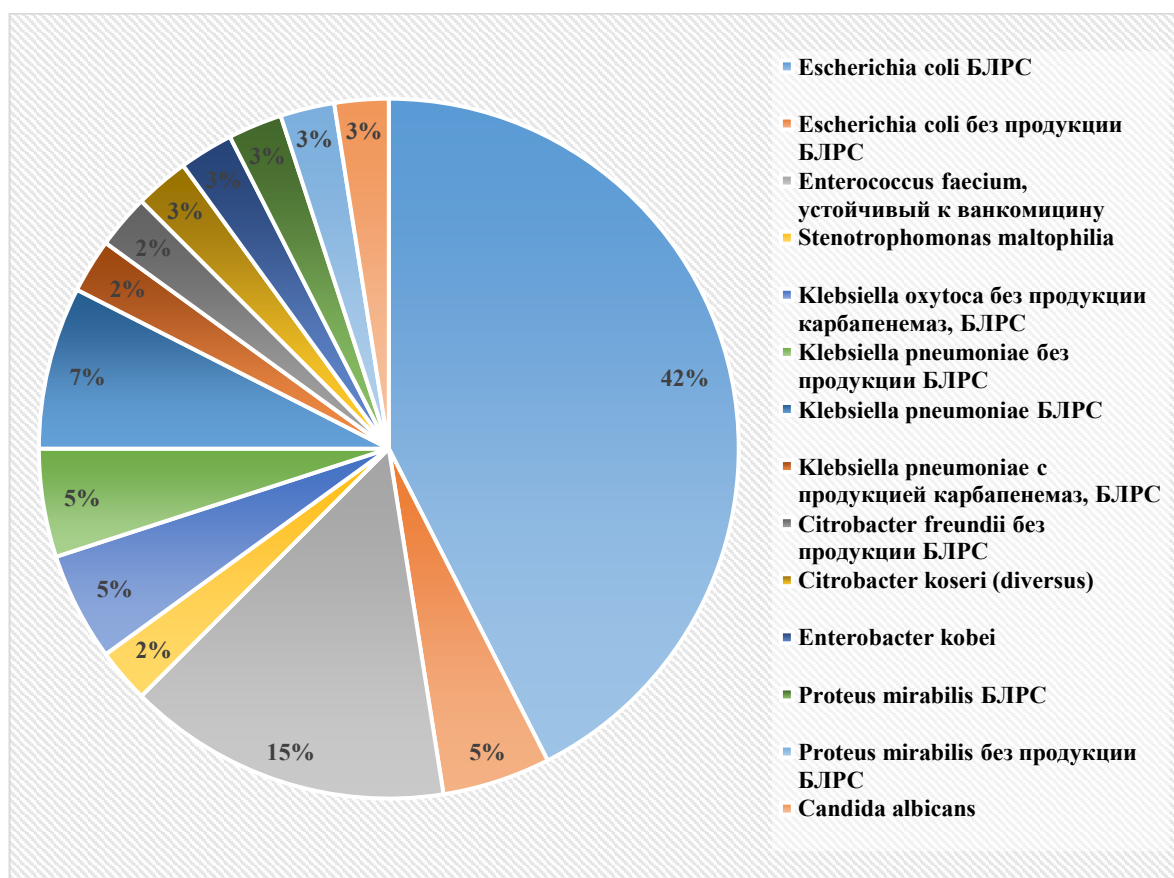


Рисунок 28 - Спектр микроорганизмов, выявленных в посеве кала

Исследование кала на наличие токсинов *Clostridium difficile* было выполнено у 39 (48,75%) пациентов, из них положительных – 13.

Исследование кальпротектина выполнено у 13 (16,25%) пациентов. Из них у 5 (38,4%) детектировалось умеренное повышение кальпротектина (до 120 мкг/г), у 8 (61,5) – выраженное повышение кальпротектина (>120 мкг/г) с максимумом 1369 мкг/г.

У 11 (13,75 %) пациентов с жалобами на тошноту и рвоту была выполнена ЭГДС с биопсией желудка и двенадцатиперстной кишки. Проведено вирусологическое и гистологическое исследование биоптатов, а также уреазный тест на *Helicobacter pylori*, который оказался положительным у 9 пациентов (81,8%).

У одной пациентки до +42 дня была выполнена колоноскопия с биопсией из трех отделов кишечника. По данным вирусологического исследования колонобиоптатов ни в одном образце не был обнаружен ВГЧ-6, однако, во всех образцах был выявлен ЦМВ. Гистологическое исследование колонобиоптатов показало морфологическую картину реакции «трансплантат против хозяина».

Острая РТПХ с поражением верхних и нижних отделов кишечника 3 стадии была диагностирована у одной пациентки (1,25%).

Таким образом, встречаемость ВГЧ-6 в биоптатах желудка и кишечника составила 31,57 %.

### **3.9 Обнаружение ВГЧ-6 и развитие острой РТПХ**

Вероятность развития острой РТПХ II–IV степени до +42 дня у пациентов, у которых хотя бы раз выявлялся ВГЧ-6 в биологических образцах (кровь, моча, слюна, соскоб слизистой ротовой полости) и у пациентов без ВГЧ-6 была одинаковой - 2%.

Несмотря на литературные данные о влиянии ВГЧ-6 на тяжесть острой РТПХ [84], результаты сравнения тяжести РТПХ между группами с ВГЧ-6+ и ВГЧ-6- показали отсутствие статистически значимой связи между ВГЧ-6 в биологических образцах (кровь, слюна, соскоб слизистой ротовой полости) и развитием острой РТПХ до +42 дня ( $p > 0,05$ ). Полученные данные представлены на рисунках 29–32.

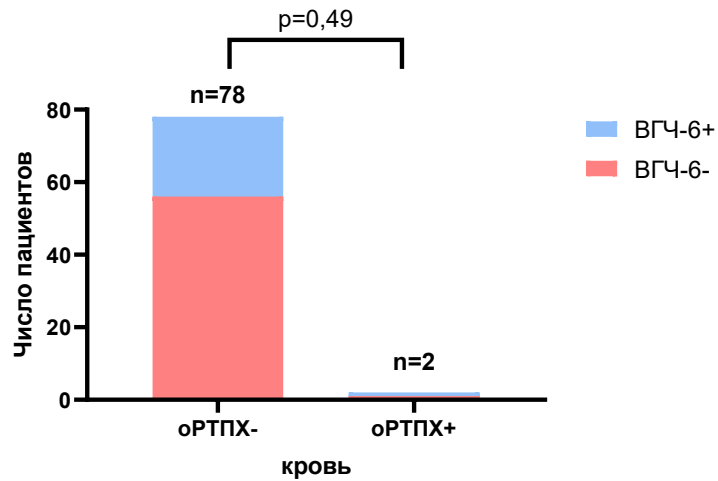


Рисунок 29 - Обнаружение ВГЧ-6 в крови на сроке до +42 дня и ОРТПХ II–IV степени

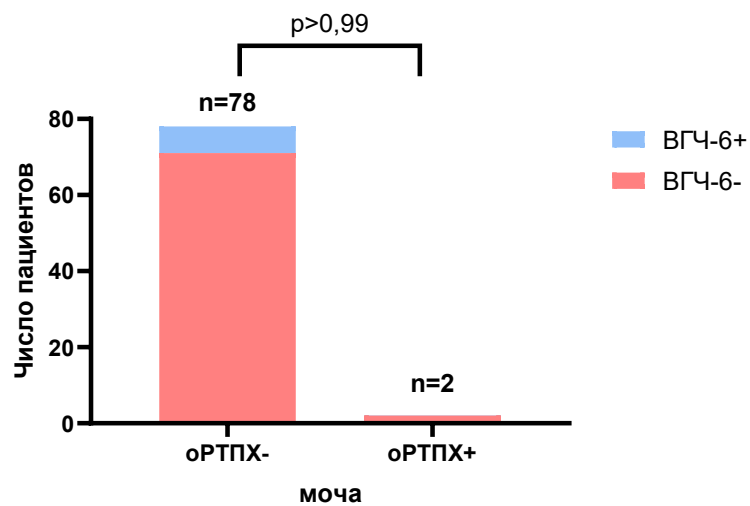


Рисунок 30 - Обнаружение ВГЧ-6 в моче на сроке до +42 дня и ОРТПХ II–IV степени

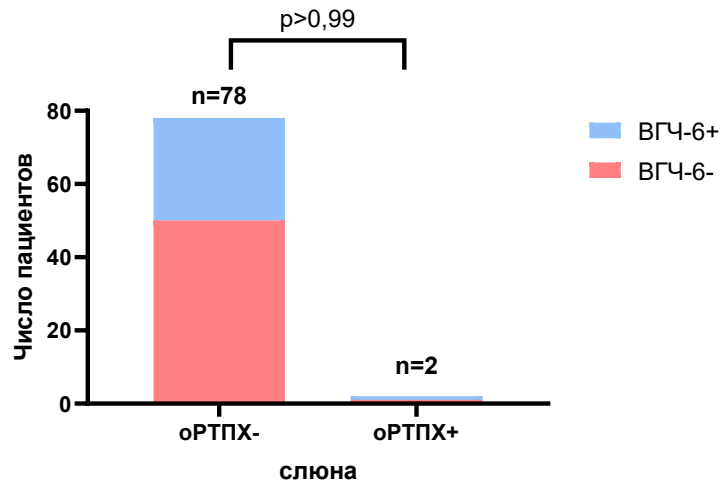


Рисунок 31 - Обнаружение ВГЧ-6 в слюне на сроке до +42 дня и оРТПХ II–IV степени

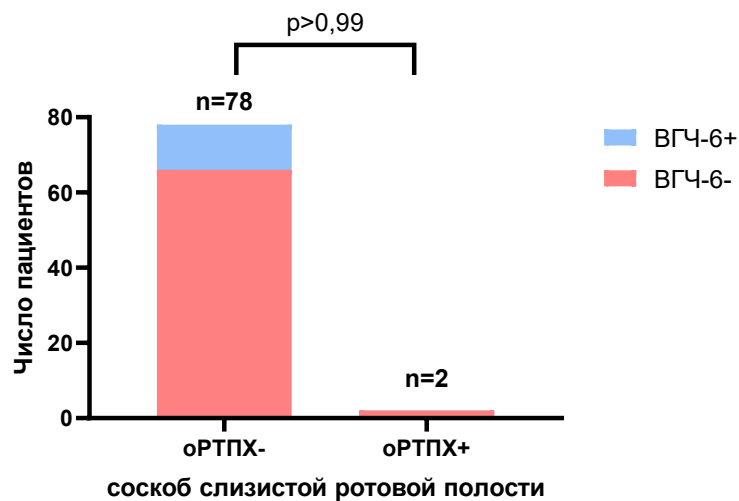


Рисунок 32 - Обнаружение ВГЧ-6 в соскобе слизистой ротовой полости на сроке до +42 дня и оРТПХ II–IV степени

При сравнении кумулятивного выявления ДНК ВГЧ-6 в любом локусе до +42 дня и ассоциации с острой РТПХ любой степени после +42 дня была обнаружена значимая связь между выявлением ВГЧ-6 к +42 дню и наличием острой РТПХ после +42 дня ( $p=0,02$ ). Данные отображены на рисунке 33.

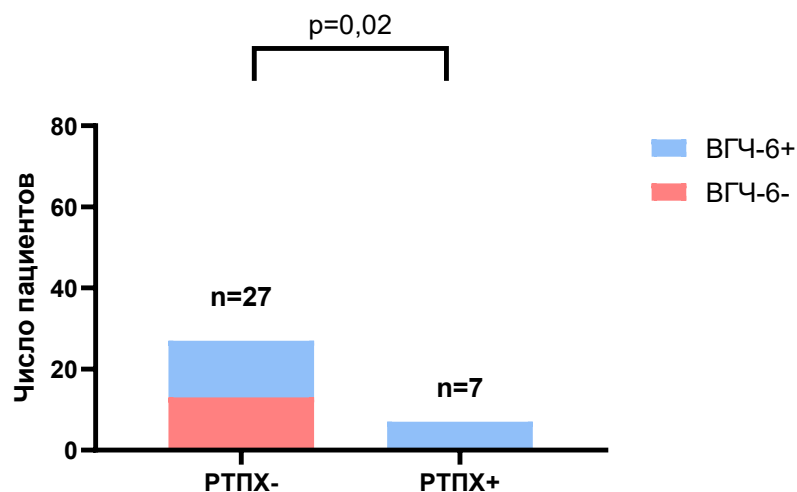


Рисунок 33 - Кумулятивное обнаружение ВГЧ-6 в любом локусе до +42 дня и ассоциация с острой РТПХ любой степени после +42 дня

### 3.10 Обнаружение ВГЧ-6 и развитие несостоятельности трансплантата

Первичная несостоятельность трансплантата развилась у 5 пациентов (6,25%), первичная гипофункция у одного пациента (1,25%). Исследование костного мозга на герпесвирусы было выполнено 28 пациентам (35%). В 2 из 28 образцов (7,14%) был обнаружен ВГЧ-6 с максимальным количеством копий ДНК – 251 копий/10<sup>5</sup> клеток. Ни у одного пациента с выявленным ВГЧ-6 в костном мозге не было первичной гипофункции и первичной несостоятельности трансплантата.

Несмотря на имеющиеся результаты исследований как отечественных, так и зарубежных авторов о влиянии ВГЧ-6-инфекции на развитие несостоятельности трансплантата [54,87], в нашей работе мы не обнаружили статистически значимой связи между наличием ВГЧ-6 в биологических образцах (кровь, слюна, соскоб слизистой ротовой полости, моча) и развитием первичной несостоятельности и первичной гипофункции трансплантата ( $p > 0,05$ ). Вероятно, это связано с ограниченностью выборки. Полученные результаты представлены на рисунках 34–41.

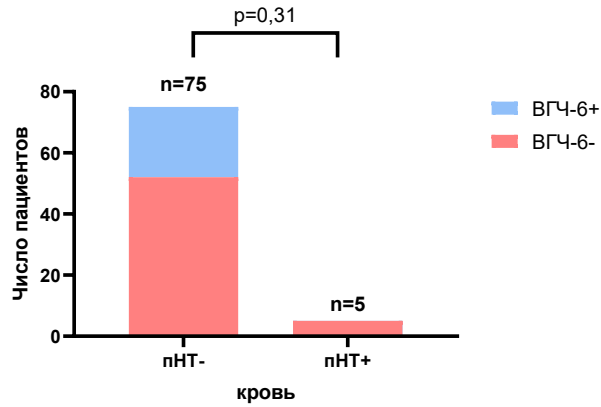


Рисунок 34 - Обнаружение ВГЧ-6 в крови на сроке до +42 дня и развитие первичной несостоятельности трансплантата

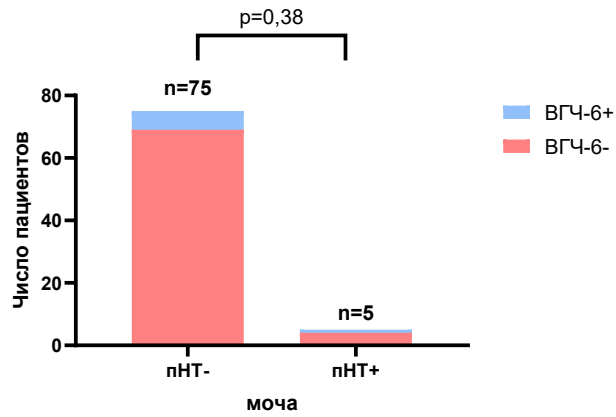


Рисунок 35 - Обнаружение ВГЧ-6 в моче на сроке до +42 дня и развитие первичной несостоятельности трансплантата

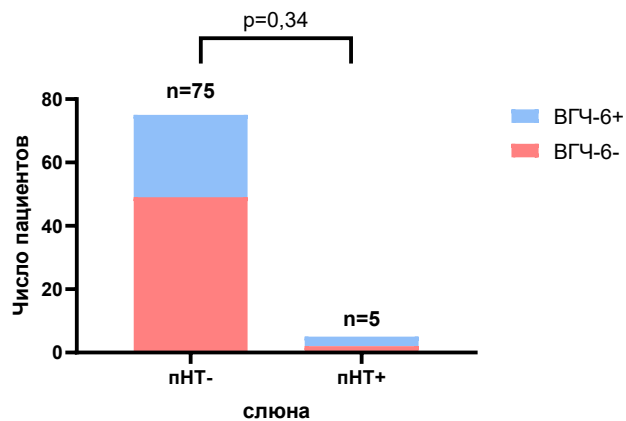


Рисунок 36 - Обнаружение ВГЧ-6 в слюне на сроке до +42 дня и развитие первичной несостоятельности трансплантата

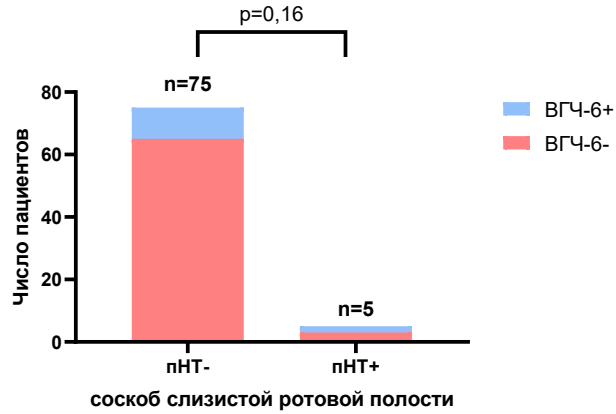


Рисунок 37 - Обнаружение ВГЧ-6 в соскобе слизистой ротовой полости на сроке до +42 дня и развитие первичной несостоятельности трансплантата

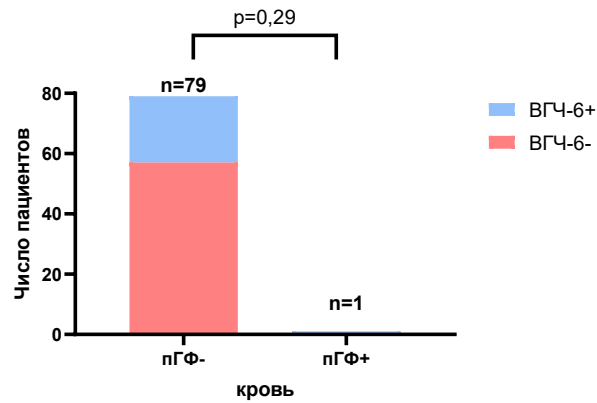


Рисунок 38 - Обнаружение ВГЧ-6 в крови на сроке до +42 дня и развитие первичной гипофункции трансплантата

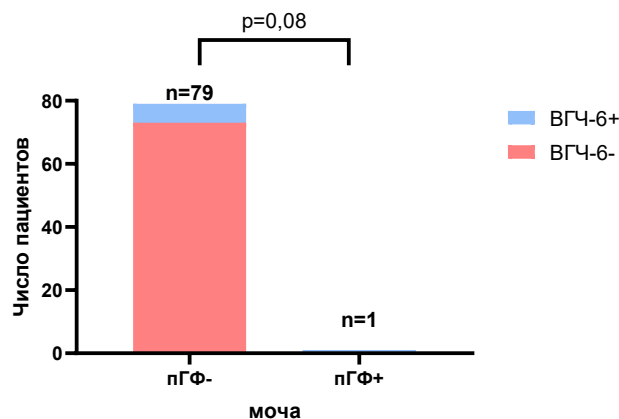


Рисунок 39 - Обнаружение ВГЧ-6 в моче на сроке до +42 дня и развитие первичной гипофункции трансплантата

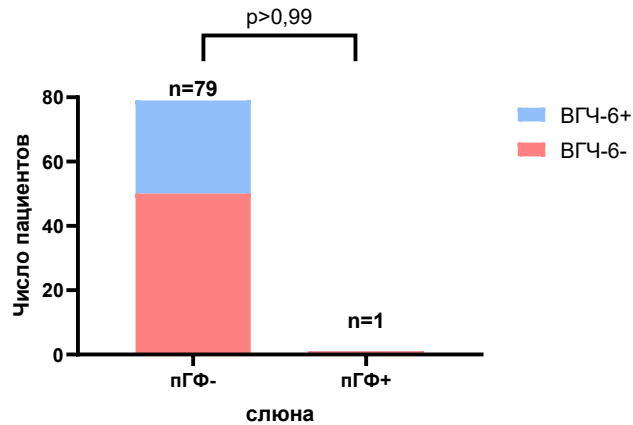


Рисунок 40 - Обнаружение ВГЧ-6 в слюне на сроке до +42 дня и развитие первичной гипофункции трансплантата

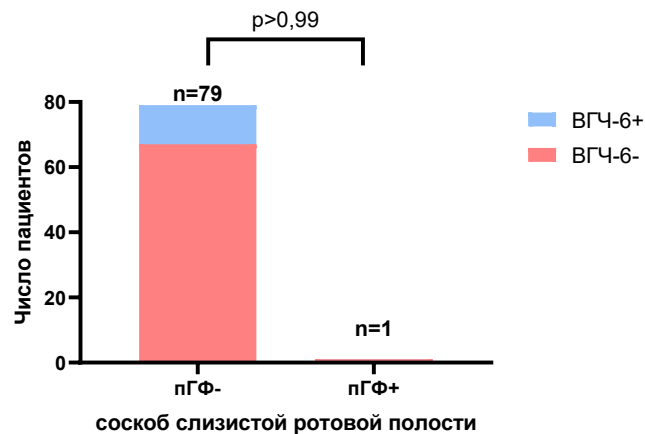


Рисунок 41 - Обнаружение ВГЧ-6 в соскобе слизистой ротовой полости на сроке до +42 дня и развитие первичной гипофункции трансплантата

### 3.11 Общая и бессобытийная выживаемость

Один пациент умер на +17 день алло-ТГСК от септического шока. ВГЧ-6 у данного пациента не выявлялся ни в одном исследованном биологическом образце.

С целью оценки влияния ВГЧ-6-инфекции до +42 дня на дальнейшее развитие осложнений после 42-го дня мы изучали достаточно гомогенную группу реципиентов. Все они на момент алло-ТГСК были в полной ремиссии заболевания, получили кондиционирование пониженной интенсивности, все получили

иммуносупрессию, основанную на добавлении циклофосфида. На рисунке 42 показано, что наличие ВГЧ-6-инфекции +42 дня не влияло на общую выживаемость (ОВ) после 42-го дня ( $p=0,3$ ).

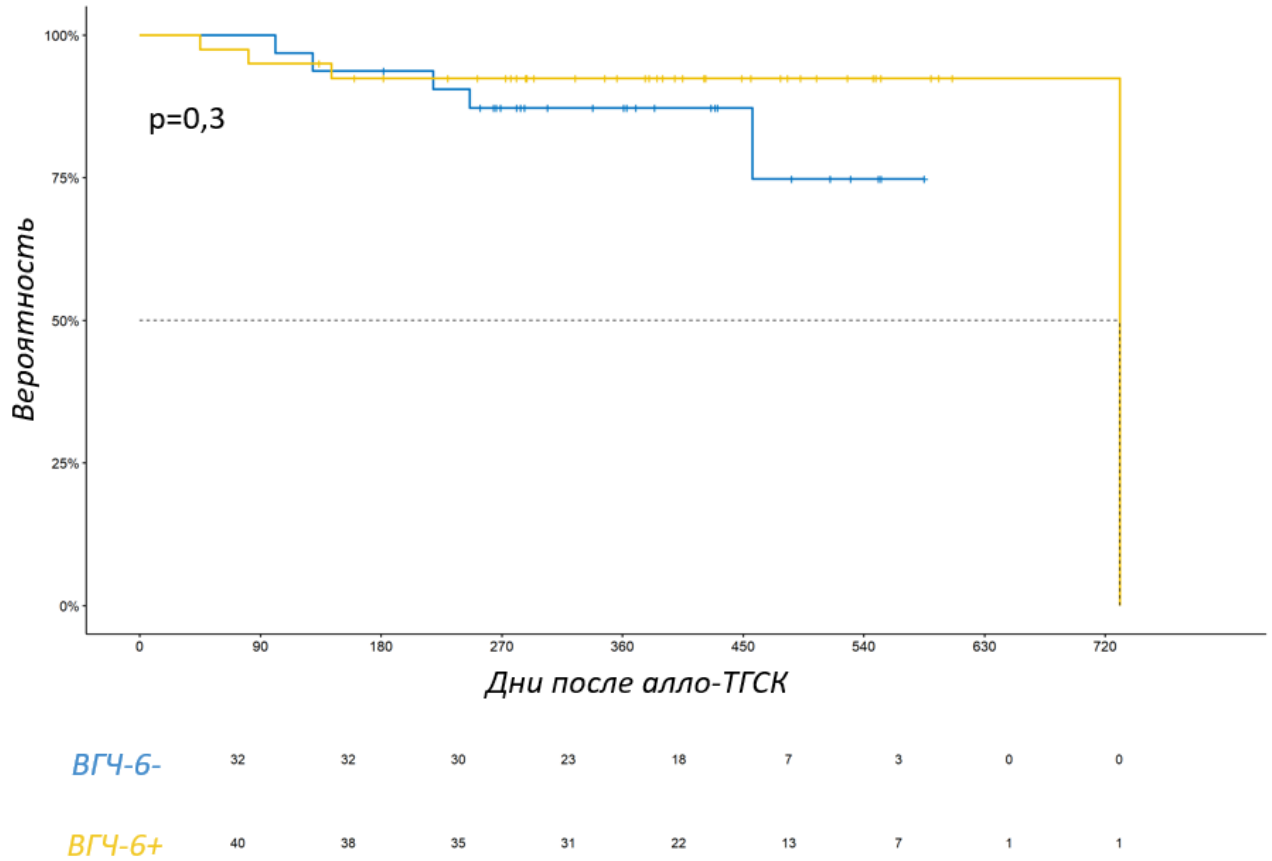


Рисунок 42 - Общая выживаемость

Наличие ВГЧ-6 до +42 дня не влияло на бессобытийную выживаемость (БСВ) после 42-го дня ( $p=0,76$ ), что продемонстрировано на рисунке 43.

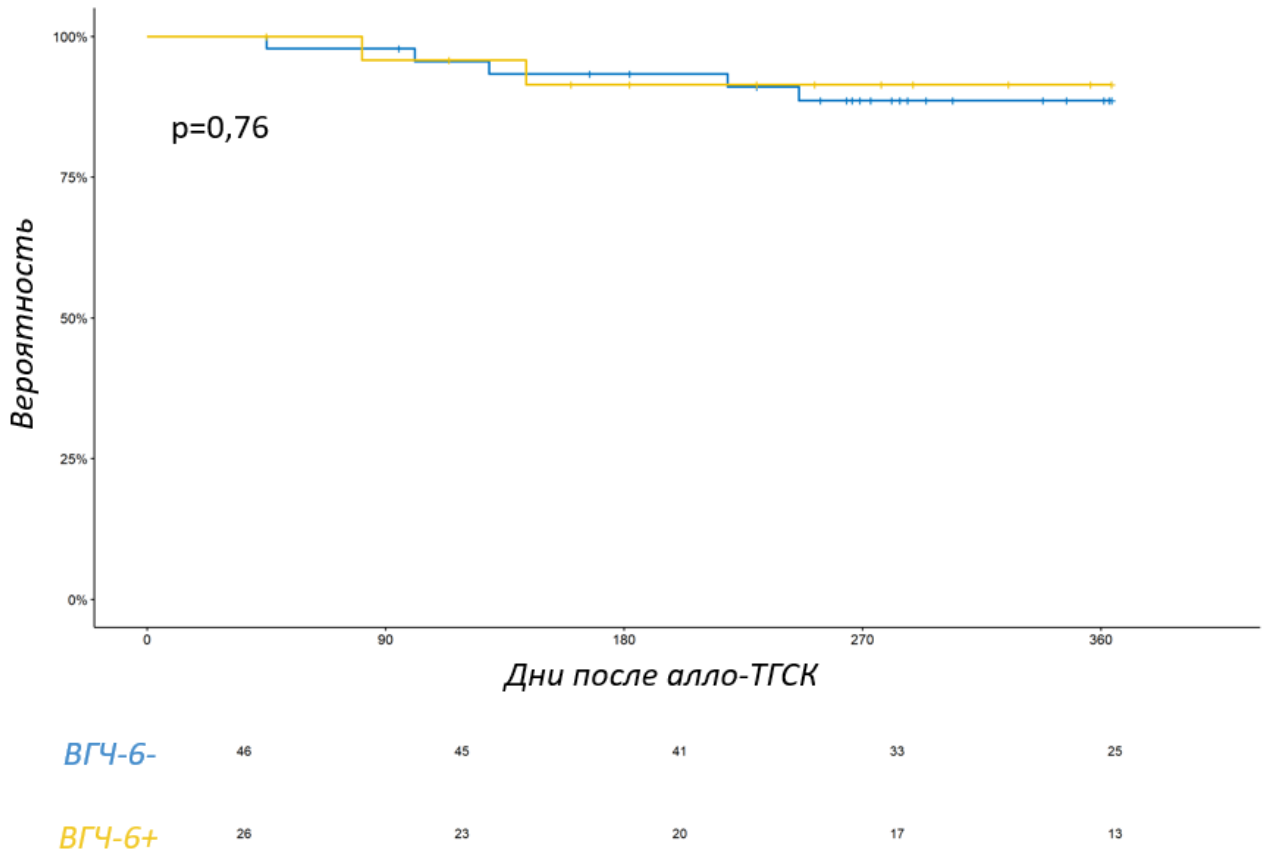


Рисунок 43 – Бессобытийная выживаемость

### 3.12 Влияние ВГЧ-6-инфекции на сроки восстановления лейкоцитарного, тромбоцитарного и эритроцитарного ростков кроветворения

Медиана восстановления лейкоцитов у пациентов с ВГЧ-6-инфекцией составила 24 дня (20–28), без ВГЧ-6-инфекции - 22 дня (19-26). Не было выявлено статистически значимой связи между наличием ВГЧ-6-инфекции и сроками восстановления лейкоцитарного ростка ( $p=0,23$ ).

При анализе индивидуальной динамики уровня лейкоцитов до и после выявления ВГЧ-6 в любом источнике (кровь, моча, слюна, соскоб слизистой ротовой полости), которая представлена на рисунке 44, была обнаружена значимая нелинейная динамика (пик в момент выявления,  $p < 0,0001$ ).

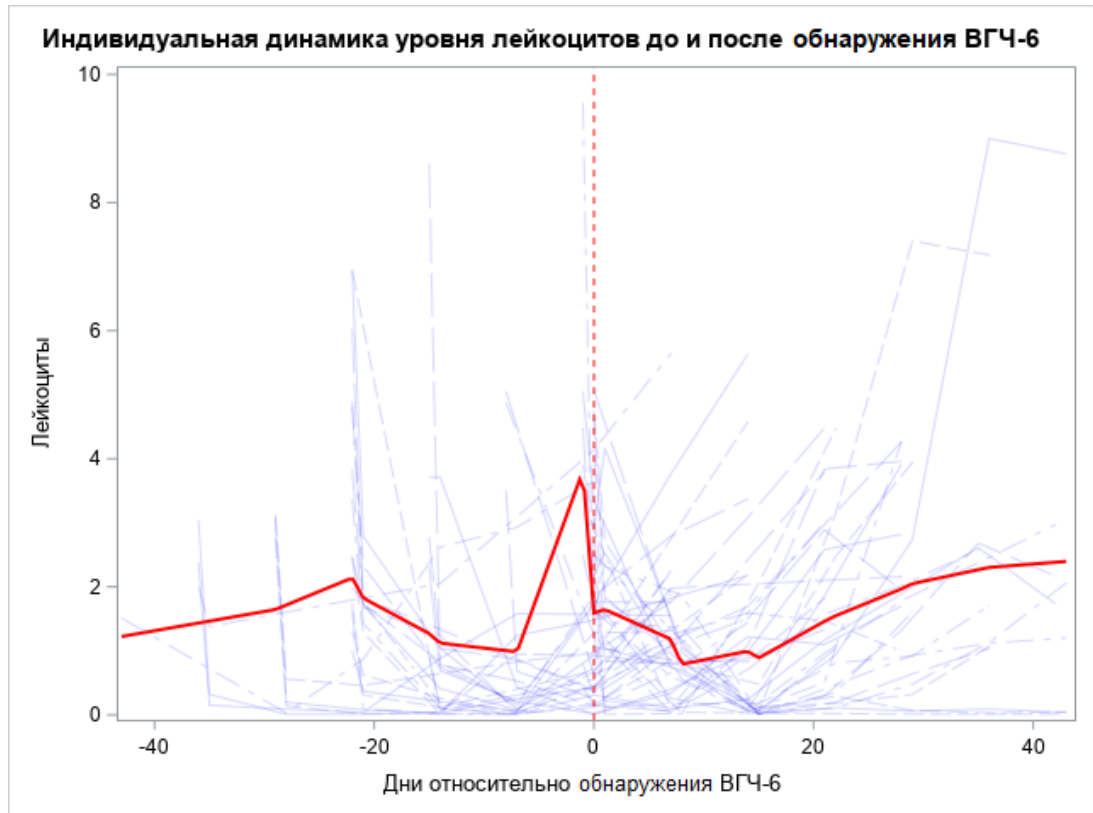


Рисунок 44 - Динамика уровня лейкоцитов до и после выявления ВГЧ-6

Медиана восстановления тромбоцитов у пациентов с ВГЧ-6-инфекцией и без нее была почти одинаковой: 18 (14-26) против 17 (13-24). Таким образом, наличие ВГЧ-6-инфекции не влияет на сроки восстановления тромбоцитарного ростка ( $p=0,18$ ).

Медиана восстановления эритроцитов у пациентов с ВГЧ-6-инфекций составила 24 дня (17-33), без ВГЧ-6-инфекции – 29 дней (22-43). Не было получено статистически значимой связи между наличием ВГЧ-6-инфекции и сроками восстановления эритроцитарного ростка ( $p=0,091$ ).

### 3.13 Неврологические нарушения у пациентов после алло-ТГСК

В связи с развитием различных неврологических нарушений пяти пациентам (6,25%) была выполнена спинномозговая пункция. Один пациент имел положительные менингеальные симптомы, у двоих была головная боль, не

купирующаяся анальгетиками, у одного пациента развилось нарушение сознания на фоне выраженных электролитных нарушений, у одной пациентки – нарушение сознания в виде оглушения. Всем пациентам была выполнена компьютерная томография головного мозга с целью исключения острого нарушения мозгового кровообращения и магнитно-резонансная томография головного мозга с целью исключения очагового поражения. У всех пациентов неврологические нарушения возникли на фоне фебрильной лихорадки. При этом цитологическое исследование ликвора показало отсутствие цитоза, данных за инфекционный агент обнаружено не было. Ни в одном случае не был обнаружен ВГЧ-6.

Несмотря на достаточно высокую частоту (до 11,6 %) развития ВГЧ-6-ассоциированного энцефалита, описанного многими зарубежными авторами, в нашем исследовании ВГЧ-6-инфекция не была ассоциирована с нарушениями со стороны ЦНС [14,88].

### **3.14 ВГЧ-6 и кожные высыпания**

Ввиду появления кожных высыпаний на различных сроках после алло-ТГСК у 6 (7,5%) из 80 пациентов была выполнена биопсия кожи. ДНК ВГЧ-6 в биоптате кожи была обнаружена в 50% случаев (n=3). При этом двое пациентов параллельно имели ВГЧ-6-виремию. У всех пациентов с выявленным ВГЧ-6 проводилась противовирусная терапия ганцикловиром в дозе 10 мг/кг/сут в течение 14 дней. У двоих кожные высыпания на фоне лечения регрессировали. Одному пациенту установили острую РТПХ с поражением кожи 2 стадии 1 степени, в связи с чем ему проводилась терапия мазями, содержащими ГКС, до момента разрешения симптомов.

Таким образом, в нашем исследовании у половины пациентов с высыпаниями выявлялся ВГЧ-6.

### 3.15 Профилактика и лечение

Всем пациентам с момента начала предтрансплантационного кондиционирования и до окончания ИСТ или до начала лечебной противовирусной терапии проводилась профилактическая противовирусная терапия валацикловиром в дозе 500 мг 2 раза в сутки. При невозможности приема таблетированной формы препарата проводилась смена на внутривенную форму (ацикловир 10 мг/кг/сут).

Двадцати пациентам (25%) на разных сроках была начата противовирусная терапия: 18 пациентов получили ганцикловир в дозе 10 мг/кг/сут, 2 пациента – валганцикловир 1800 мг/сут. При этом двоим пациентам (2,5%) ганцикловир был назначен эмпирически.

В данной работе мы попытались оценить изменение числа копий ДНК ВГЧ-6 на фоне назначения ганцикловира, однако выборка недостаточно большая и значительное изменение числа копий было не у всех пациентов. Тем не менее визуально мы видим пики до назначения ганцикловира и снижение числа копий после для крови и соскоба слизистой ротовой полости, небольшое увеличение и снижение для слюны и отсутствие динамики в моче (рисунок 45 и 46).

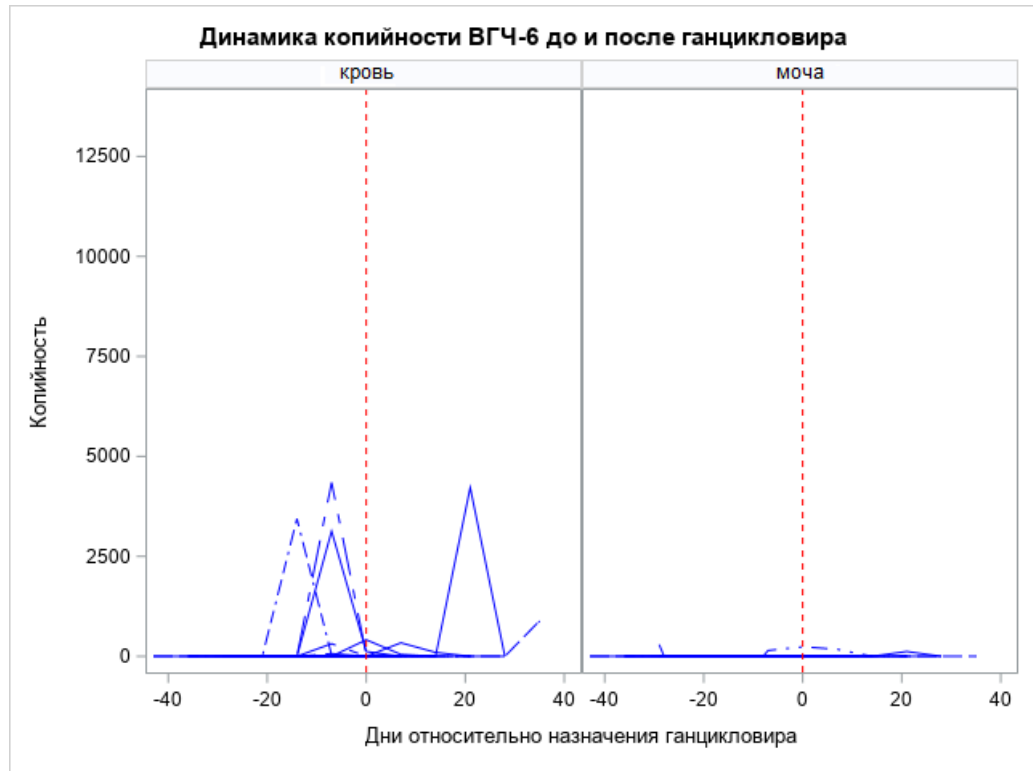


Рисунок 45 - Динамика копий ДНК ВГЧ-6 в крови и моче до и после назначения ганцикловира

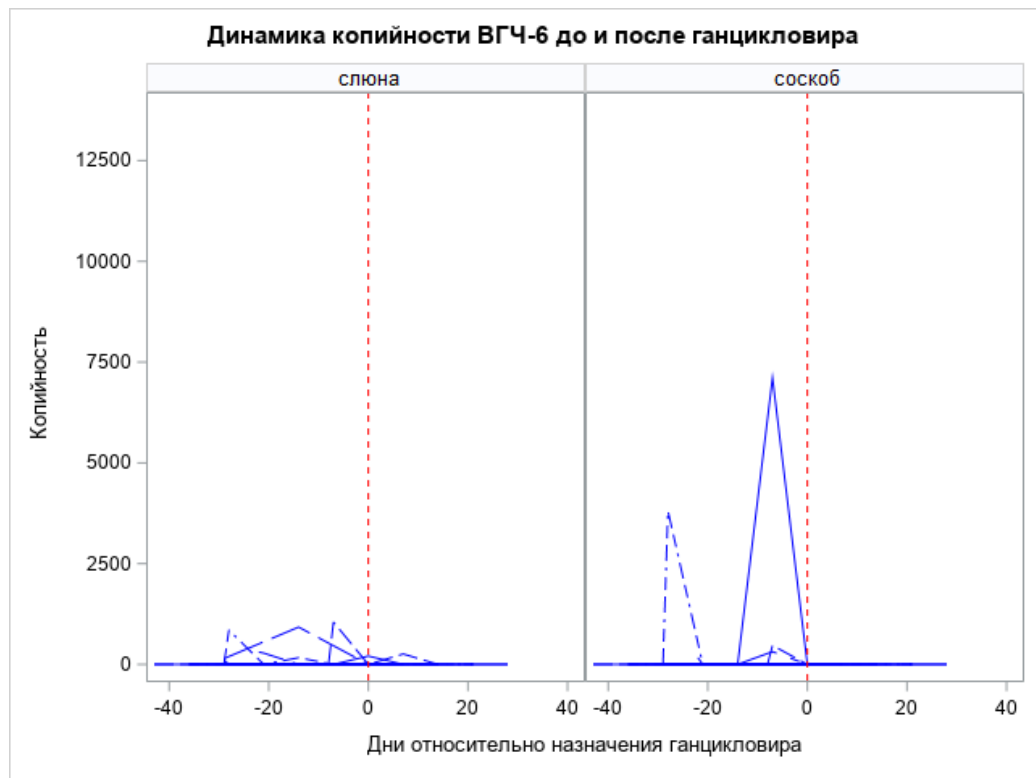


Рисунок 46 - Динамика копий ДНК ВГЧ-6 в слюне и соскобе ротовой полости до и после назначения ганцикловира

## Глава 4. Обсуждение

Алло-ТГСК является современным высокотехнологичным способом лечения опухолевых и неопухолевых заболеваний системы крови, который в некоторых случаях является единственной надеждой пациента на полное выздоровление. Общая и бессобытийная выживаемость реципиентов улучшается благодаря разработке новых методов выбора донорского материала, совершенствованию сопроводительной терапии и более точному применению противовирусных, противомикробных препаратов. Оппортунистические инфекции, в том числе и герпесвирусные инфекции, могут замедлять и угнетать восстановление кроветворения и иммунной системы после алло-ТГСК, что в итоге негативно сказывается на общем исходе процедуры и состоянии пациента.

В рамках данной диссертационной работы впервые в России была проанализирована связь между выявлением ВГЧ-6А/В на разных сроках (до алло-ТГСК, день 0, +7, +14, +21, +28, +35, +42) алло-ТГСК и развитием посттрансплантационных осложнений в ранние сроки после алло-ТГСК, в том числе мукозита, цистита, колита, острой РТПХ, первичной несостоятельности и первичной гипофункции трансплантата.

Было показано, что вероятность развития ВГЧ-6-инфекции составляет 64,4%, а медиана выявления в любом локусе - 24 дня после алло-ТГСК, что соответствует литературным данным [42].

Проведено сравнение выявления вирусной ДНК в слюне и соскобе из ротовой полости. Подобные данные практически отсутствуют в литературе. Вероятность выявления вирусной ДНК у доноров костного мозга крайне невысока и составляет лишь 12% при исследовании слюны, а в других локусах вирус у доноров отсутствует. При этом клинически выраженного мукозита ротовой полости у доноров не было зафиксировано ни в одном случае. Исходя из этого можно сделать заключение о том, что слюна является естественным резервуаром для ВГЧ-6. Данный факт находит подтверждение в работах зарубежных исследователей Pereira

С. и Choo Н. [74,139]. В исследовании Choo Н. и соавт. на здоровых взрослых из 36 протестированных образцов слюны 30 (83%) содержали ДНК ВГЧ-6. Из всех положительных случаев в слюне был обнаружен только вариант ВГЧ-6В. Поэтому при назначении противовирусной терапии, основанной только на результатах ПЦР-исследования слюны, следует учитывать, что наличие вируса в слюне не обязательно свидетельствует о наличии активной инфекции.

В отечественной и зарубежной литературе выделяют как минимум 10 факторов, которые ассоциированы с развитием ВГЧ-6-инфекции после алло-ТГСК. В данной работе частота выявления ВГЧ-6-инфекции была значимо выше у реципиентов алло-ГСК мужского пола. В исследовании, проведенном Betts et al. также сообщалось о более высокой вероятности ВГЧ-6-виремии у мужчин, чем у женщин (65% против 39%) [137]. Данный факт требует дальнейшего изучения, возможно, с добавлением оценки иммунного статуса пациентов, а также включения социально-демографических показателей, в том числе приверженности лечению.

В текущей работе проанализирована также вероятность развития ВГЧ-6-инфекции в зависимости от вида донора, исследуемого локуса, оценена кумулятивная вероятность обнаружения инфекции. В большинстве случаев показано отсутствие корреляции между ВГЧ-6-инфекцией и клиническими событиями, наблюдаемыми у реципиентов алло-ГСК.

Максимальная частота выявления ВГЧ-6 в крови в текущем исследовании, составила 16,7 %. При этом ВГЧ-6 выявляли в крови на всех контрольных точках, начиная с +14 дня. Коллегами из Японии были получены аналогичные данные [134].

Более высокое количество лейкоцитов в крови может увеличить вероятность обнаружения ДНК ВГЧ-6 [138]. В исследовании было показано, что пик выявления ДНК ВГЧ-6 приходится на +21 день алло-ТГСК, когда происходит восстановление лейкоцитов.

В рамках данной работы нам удалось провести генотипирование лишь 18 образцов, положительных на ВГЧ-6. Конечно, на такой маленькой выборке, трудно

делать выводы. Однако, во всех образцах был выявлен ВГЧ-6В. С ВГЧ-6В чаще ассоциируют кожные высыпания, инфекционный мононуклеоз, а с ВГЧ-6А - энцефалит. Возможно, из-за того, что на территории Российской Федерации больше распространён ВГЧ-6В, ни у одного реципиента в данном исследовании не было ВГЧ-6-энцефалита. В то время как коллеги из Америки, Японии, чаще сообщают о развитии ВГЧ-6-энцефалита [90,91]. Следовательно, различие вариантов ВГЧ-6 у реципиентов алло-ГСК не имеет особого значения, поскольку ВГЧ-6В является наиболее распространённым видом, что подтверждается данными литературы.

Stathis С. с соавт. в ходе метаанализа 28 исследований продемонстрировали, что реактивация ВГЧ-6В была связана с повышением БСВ и слабо связана с ОВ [133]. В нашей работе кривые ОВ и БСВ значимо не отличались в группах с наличием и отсутствием ВГЧ-6 до +42 дня.

В японском исследовании Yoshikawa Т. И соавт. были получены данные о вовлечении ВГЧ-6 в развитие сыпи в первый месяц после алло-ТГСК [132], что коррелирует с полученными нами данными.

Что касается влияния ВГЧ-6 на ЖКТ, ВГЧ-6 был обнаружен в шести образцах (54,5 %). При этом из 11 пациентов сочетанное поражение желудка ВГЧ-6 и *Helicobacter pylori* было у 45,4% случаев (n=5). В работе Дубской с соавт. было показано, что герпесвирусная контаминация у больных с язвенной болезнью желудка, индуцированной *Helicobacter pylori*, связана с увеличением Р-селектина, молекул межклеточной адгезии, молекул эндотелиальной лейкоцитарной адгезии и лимфоцитов, несущих молекулы адгезии. Эти молекулы стимулируют выброс провоспалительных цитокинов, которые повреждают эндотелий и вызывает высвобождение тканевого тромбопластина. В результате это может привести к тромбозу мелких сосудов стенки желудка и нарушению микроциркуляции, что ведет к гипоксии, далее к повреждению слизистой оболочки желудка и развитию тканевой деструкции [135]. В связи с этим, учитывая высокую частоту сочетанного

обнаружения ВГЧ-6 и *Helicobacter pylori*, при уточнении генеза поражения ЖКТ целесообразно проведение скрининга на ВГЧ-6 и *Helicobacter pylori*.

В текущей работе также выполнена динамическая оценка изменения числа копий ДНК ВГЧ-6 на фоне назначения ганцикловира. В результате отмечено снижение числа копий ДНК ВГЧ-6 после назначения ганцикловира. Это подтверждает активность ганцикловира в отношении ВГЧ-6 [105].

## Заключение

ВГЧ-6А/В являются одними из часто выявляемых патогенов у пациентов после алло-ТГСК.

В диссертационной работе было показано, что у реципиентов алло-ГСК выявлялся ВГЧ-6В, но не ВГЧ-6А. Несмотря на повсеместное распространение, лекарственных препаратов для лечения конкретно ВГЧ-6А/В-инфекции еще не зарегистрировано. В качестве противовирусной терапии используют антицитомегаловирусные препараты, такие как ганцикловир, валганцикловир и другие. Бесконтрольное использование достаточно токсичных противовирусных препаратов может сказаться на соматическом статусе пациента и функции трансплантата.

В данной работе мы показали встречаемость ВГЧ-6 у доноров костного мозга и реципиентов алло-ГСК. Максимальная частота выявления ВГЧ-6 в крови пациентов составила 16,7 % (на +21 день алло-ТГСК), в слюне – 22,4% (на +7 день), в соскобе слизистой ротовой полости – 7,6% (на +21 день), в моче – +35 день (5,9 %). Была обнаружена значимая ассоциация пола и вероятности выявления вируса (в любом из локусов) – у мужчин чаще выявлялся ВГЧ-6 на сроках до +42 дня алло-ТГСК ( $p=0,048$ ). У более молодых пациентов ВГЧ-6 в соскобе слизистой ротовой полости выявлялся чаще, чем у пациентов старшего возраста ( $p=0,034$ ).

ВГЧ-6 выявлялся в слюне, соскобе слизистой ротовой полости и моче у части реципиентов и до алло-ТГСК. При этом симптомы мукозита ротовой полости и цистита у данных пациентов отсутствовали. Среди контрольной группы ВГЧ-6 так же выявлялся в слюне здоровых доноров костного мозга. Таким образом, отсутствие мукозита у лиц с ВГЧ-6 в слюне, подтверждает, что слюна является естественным «депо» вируса. Следовательно, факт обнаружения ВГЧ-6 в слюне не требует старта противовирусной терапии.

Медиана развития ВГЧ-6-инфекции в группе пациентов с ИСТ ЦФ50 составила 25 дней, а в группе ЦФ25 - 22 дня (рисунок 24). Вероятно, это было

связано с тем, что ЦФ25 применялся у пациентов в более тяжелом коморбидном статусе.

У половины пациентов с высыпаниями на коже в биоптате был выявлен ВГЧ-6, что согласуется с данными о том, что одним из самых частых клинических проявлений ВГЧ-6-реактивации после алло-ТГСК является сыпь.

В нашей работе кривые ОВ и БСВ значимо не отличались в группах с наличием и отсутствием ВГЧ-6 до +42 дня.

У пациентов с клинической картиной поражения ЖКТ чаще выявлялось сочетанное поражение (ВГЧ-6 и *Helicobacter pylori*). А встречаемость ВГЧ-6 в биоптатах желудка и кишечника составила 31,57 %.

Было показано, что наличие ВГЧ-6 в любом из образцов (кровь, слюна, соскоб слизистой ротовой полости, моча) не влияло на скорость восстановления лейкоцитарного, тромбоцитарного и эритроцитарного ростков кроветворения, а также развитие первичной несостоятельности и первичной гипофункции трансплантата ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в ходе диссертационной работы была изучена связь между выявлением ВГЧ-6 в биологических образцах, полученных от пациентов в ранние сроки после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, и развитием у них ранних посттрансплантационных осложнений. Полученные в ходе исследования данные имеют практическое значение, а рекомендации могут быть применены в других трансплантационных центрах России. Учитывая развитие новых методов диагностики, открытие новых противовирусных препаратов, увеличение трансплантационной активности и появление новых методов трансплантации, необходимо продолжить исследование ВГЧ-6, который является одним из частых обнаруживаемых вирусов у пациентов после алло-ТГСК.

## Выводы

1. Установлена высокая частота обнаружения ВГЧ-6 у реципиентов алло-ГСК в различных локусах (кровь, слюна, соскоб слизистой ротовой полости, моча) к 42 дню (64,4 %) с медианой выявления на +24 день после алло-ТГСК.

2. Доказано, что до +42 дня алло-ТГСК кумулятивное выявление ВГЧ-6 в любом локусе не ассоциировано с осложнениями (мукозит ротовой полости, цистит, острая РТПХ,  $p>0,05$ ), а после - имеет значимую связь с острой РТПХ ( $p=0,02$ ). У пациентов с более тяжелым течением мукозита ротовой полости концентрация ДНК ВГЧ-6 в слюне достоверно выше ( $p=0,048$ ).

3. Отмечено, что выявление ВГЧ-6 в крови, моче, слюне, соскобе слизистой ротовой полости и костном мозге значимо не ассоциировано с первичной несостоятельностью и первичной гипофункцией трансплантата ( $p>0,05$ ).

4. Показана диагностическая значимость обнаружения ДНК ВГЧ-6 в биоптатах желудка и кишечника по сравнению с отделяемым слизистой оболочки прямой кишки у реципиентов алло-ГСК до +42 дня (31,57% и 6,25%, соответственно).

5. В отсутствие проявлений инфекции проведение рутинного скрининга на наличие ДНК ВГЧ-6 в образцах слюны, соскоба слизистой ротовой полости, мочи, крови у реципиентов алло-ГСК не является клинически оправданным.

## Практические рекомендации

1. У реципиентов алло-ТГСК не рекомендуется рутинный скрининг слюны, соскоба ротовой полости, мочи на ВГЧ-6 без клинических признаков инфекции до +42 дня.
2. Изолированное обнаружение ДНК ВГЧ-6 в слюне не требует старта противовирусной терапии.
3. У реципиентов алло-ТГСК с клиническими признаками поражения желудочно-кишечного тракта до +42 дня для подтверждения вирусной этиологии рекомендуется исследование биоптатов слизистой оболочки из зоны поражения.

**Список сокращений и условных обозначений**

АА	апластическая анемия
АИТЛ	ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
Алло-ТГСК	трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж
БОПДК	бластная опухоль из плазмацитоидных дендритных клеток
БЛРС	беталактамазы расширенного спектра
БСВ	бессобытийная выживаемость
ВГЧ-6	вирус герпеса человека 6
ВГЧ-6А	вирус герпеса человека 6А
ВГЧ-6В	вирус герпеса человека 6В
ВКО	внутренний контрольный образец
ВКО-FL	экзогенный ВКО
ВПГ	вирус простого герпеса
Гапло-ТГСК	трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от родственного гаплоидентичного донора
ГКС	глюкокортикостероиды
ГСК	гемопоэтические стволовые клетки
ГСКК	гемопоэтические стволовые клетки крови
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
дНТФ	дезоксирибонуклеотидтрифосфаты
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИЛ	интерлейкин
ИСТ	иммуносупрессивная терапия
ЛПЗ	лимфопролиферативное заболевание

ЛХ	лимфома Ходжкина
мкл	микролитр
мл	миллилитр
ММФ	микофенолата мофетил
нхиВГЧ-6	наследуемый хромосомно интегрированный вирус герпеса человека 6
ОВ	общая выживаемость
ОКО	отрицательный контрольный образец
ОМЛ	острый миелоидный лейкоз
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
oРТПХ	острая реакция «трансплантат против хозяина»
ПМФ	первичный миелофиброз
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РИК	режим кондиционирования пониженной интенсивности
РТПХ	реакция «трансплантат против хозяина»
СМЖ	спинномозговая жидкость
Трег	Т-регуляторные клетки
УДГ	урацил-ДНК-гликозилаза
ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»	Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»
Роспотребнадзора	Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
ФГБУ НМИЦ гематологии	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ЦМВ	цитомегаловирус

ЦСА	циклоспорин А
ЦФ	циклофосфамид
хиВГЧ-6	хромосомно интегрированный вирус герпеса человека 6
ХМЛ	хронический миелоидный лейкоз
ВЭБ	вирус Эпштейна-Барр
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ACSS	acute cystitis symptom score, шкала оценки симптомов острого цистита
CD	cluster of differentiation, кластер дифференцировки
Ct	cycle threshold, пороговый цикл
CMV	cytomegalovirus, цитомегаловирус
EBV	Epstein-Barr virus, вирус Эпштейн-Барр
FluBu	флударабин 180 мг/м <sup>2</sup> + бусульфан 8 мг/кг
HHV6	human herpesvirus 6, вирус герпеса человека 6
HLA	human leukocyte antigen, человеческий лейкоцитарный антиген
IgM	иммуноглобулин класса М
IgG	иммуноглобулин класса G
lg	логарифм
NCI CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

**Список литературы**

1. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders / S. Zaki Salahuddin, D. V. Ablashi, P. D. Markham [et al.] // *Science*. – 1986. – Vol. 234. – P. 596-601.
2. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum / K. Yamanishi, K. Shiraki, T. Kondo [et al.] // *The Lancet*. – 1988. – Vol. 331. – P. 1065-1067.
3. Human Herpesvirus 6 (HHV6) Infection / N. M. Abdel-Haq, B. I. Asmar // *The Indian Journal of Pediatrics*, 2004. – Vol. 71. – №1. – P. 89-96.
4. HBLV (orHHV-6) in human cell lines / D. V. Ablashi, S. Z. Salahuddin, S. F. Josephs [et al.] // *Nature*, 1987. – Vol. 329. – P. 207.
5. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012) / M. J. Adams, E. B. Carstens // *Archives of Virology*. – 2012. – Vol. 157. – №7. – P. 1411-1422.
6. Human herpesvirus 6. / D. K. Braun, G. Dominguez, P. E. Pellett // *American Society for Microbiology*. – 1997. - Vol. 10. - №3. – P. 521-567.
7. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomic Proposals from the Herpesviridae study group. Available at: <https://ictv.global/filebrowser/download/1329>
8. King O., Al Khalili Y. Herpes virus type 6 [Internet] / King O., Al Khalili Y // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. – 2021. - Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. Morissette, G. Herpesviruses and chromosomal integration. / G. Morissette, L. Flamand // *Journal of virology*. – 2010. – Vol. 84. – №23. – P. 12100-121009.
10. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа / М.А. Никольский, В.С. Голубцова // *Инфекция и иммунитет*. - 2015. – Т. 5. – №1. – С. 7-14.

11. Review part 2: Human herpesvirus-6 in central nervous system diseases / Yao, K., Crawford, J. R., Komaroff, A. L., Ablashi, D. V., & Jacobson, S. // *Journal of medical virology*. – 2010. – Vol. 82. - №10. – P. 1669–1678.
12. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry / H. Tang, S. Serada, A. Kawabata [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2013. – Vol. 110. – P. 9096-9099.
13. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6 / F. Santoro, P. E. Kennedy, G. Locatelli [et al.] // *Cell*. – 1999. – Vol. 99. – P. 817-827.
14. 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 / K. N. Ward, J. A. Hill, P. Hubacek [et al.]. // *Ferrata Storti Foundation*. - 2019. - Vol. 104. – P. 2155–2163.
15. Agut, H. Mise au point sur les herpesvirus humains 6A, 6B et 7 / H. Agut, P. Bonnafous, A. Gautheret-Dejean // *Médecine et Maladies Infectieuses*. - Vol. 47. – P. 83-91.
16. Bolle, L. De. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy / L. De Bolle, L. Naesens, E. De Clercq // *Clinical microbiology reviews*. – 2005. - Vol. 18(1). – P. 217–245.
17. Latent herpesvirus-6 in salivary and bronchial glands / G. R. F. Krueger, K. Wassermann, L. S. De Clerck [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 1990. - Vol. 336(8725). – P. 1255–1256.
18. Human Herpesvirus-6 Infection in Children. A Prospective Study of Complications and Reactivation / C. B. Hall, C. E. Long, K. C. Schnabel [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1994. – Vol. 331. – P. 432-438.
19. Primary Human Herpesvirus 6 Infection in Young Children / P. Pruksananonda, C. B. Hall, R. A. Insel [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1992. – Vol. 326. – P. 1445-1450.
20. Новосад Е.В. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.08, 03.02.02/ Новосад Екатерина Вячеславовна. – М., 2010. – 24 с.

21. Клиническая значимость вирусологических методов верификации этиологии инфекционного мононуклеоза / О.И. Демина, Д.С. Тихомиров, Т.А. Чеботарёва [и др.] // *Детские инфекции*. - 2020. – Т. 19. - №2. – С. 29-37.
22. Fulminant human herpesvirus 6 myocarditis in an immunocompetent adult: Role of cardiac magnetic resonance in a multidisciplinary approach / G. Ashrafpoor, L. Andréoletti, P. Bruneval [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. 445–447.
23. Fulminant hepatic failure attributed to infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) in an immunocompetent woman: A case report and review of the literature / A. Charnot-Katsikas, D. Baewer, L. Cook, M. Z. David // *Journal of Clinical Virology*. – 2016. – Vol. 75. – P. 27-32.
24. Virologic and Immunologic Evidence Supporting an Association between HHV-6 and Hashimoto's Thyroiditis / E. Caselli, M. C. Zatelli, R. Rizzo [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2012. – Vol. 8. – P. 1-10.
25. Gentile, I. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review / I. Gentile, M. Talamo, G. Borgia // *BMC Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 10. – P. 1-5.
26. High-level human herpesvirus-6 viremia associated with onset of Stevens-Johnson syndrome: Report of two cases / A. F. Peppercorn, M. B. Miller, D. Fitzgerald [et al.] // *Journal of Burn Care and Research*. – 2010. – Vol. 31. – P. 365-368.
27. Lundström, W. Human Herpesvirus 6A Is a Risk Factor for Multiple Sclerosis / W. Lundström, R. Gustafsson // *Frontiers Media S.A.* - 2022. – Vol. 13. – P. 1-7.
28. Markers of Epstein-Barr virus and Human Herpesvirus-6 infection and multiple sclerosis clinical progression / C. Tao, S. Simpson-Yap, B. Taylor [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2022. – Vol. 59. – P. 1-9.
29. Потеекаев, Н. Н. Серологическая диагностика герпесвирусных инфекций: методические рекомендации / Н. Н. Потеекаев, С. Г. Марданлы, Н. В. Фриго [и др.]. – Орехово-Зуево : ИП Козаченко Е.Л., 2018. – 68 с.
30. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности / В.А. Анохин, А.М. Сабитова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2016. – Т. 61. – №5. – С. 127–131.

31. Исследования вируса герпеса человека 6-го типа и других герпес-вирусов, вызывающих заболевания глаз, методом полимеразной цепной реакции / О.С. Слепова, Е.В. Светлова, Л.А. Ковалева, П.В. Макаров [и др.]. // Вопросы вирусологии. - 2015. - Т. 60. - №6. - С. 45-48.
32. Роль вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) в общей патологии и при заболеваниях глаз / Г.И. Кричевская // Российский офтальмологический журнал. - 2016. - Т. 9. - №1. - С. 98-104.
33. Ljungman, P. Human herpesvirus-6 infection in solid organ and stem cell transplant recipients. / P. Ljungman, N. Singh // Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. - 2006. - Vol. 37. - P. 87-91.
34. Razonable, R. R. The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation / R. R. Razonable, C. V. Paya // Liver Transplantation. - 2002. - Vol. 8. - P. 651-658.
35. HHV-6A in Syncytial Giant-Cell Hepatitis / L. Potenza, M. Luppi, P. Barozzi [et al.] // New England Journal of Medicine. - 2008. - Vol. 359. - P. 593-602.
36. Human herpesvirus-6 in liver transplant recipients: Role in pathogenesis of fungal infections, neurologic complications, and outcome / J. Rogers, S. Rohal, D. R. Carrigan [et al.] // Transplantation. - 2000. - Vol. 69. - P. 2566-2573.
37. Human herpesvirus 6 seronegativity before transplantation predicts the occurrence of fungal infection in liver transplant recipients / D. H. Dockrell, J. C. Mendez, M. Jones [et al.] // Transplantation. - 1999. - Vol. 67. - P. 399-403.
38. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания / М.А. Никольский, А.А. Вязовая, В.Е. Ведерников, О.В. Нарвская [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2019. - Т. 98. - №1. - С. 53-56.
39. Tremblay C. Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection [Internet] / Tremblay C. // UpToDate. - 2016. - Available at: <https://www.uptodate.com/contents/virology-pathogenesis-and-epidemiology-of-human-herpesvirus-6-infection>
40. American Academy of Pediatrics. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. In: Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases / Kimberlin

D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. [et al.] // 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. - 2015. - P. 432–445.

41. Freitas, R. B. Outbreaks of human-herpes virus 6 (HHV-6) infection in day-care centers in Belém, Pará, Brazil / R. B. Freitas, T. A. F. Monteiro, A. C. Linhares. – Text : electronic // Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo. – 2000. – Vol. 42. – № 6. – P. 305-311.

42. Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovirus. / X. Wang, S. A. Patel, M. Haddadin, J. Cerny // Therapeutic advances in infectious disease. – 2021. – Vol. 8. – P. 20499361211018028.

43. Caserta, M. T. Human Herpesviruses 6 and 7 (Roseola, Exanthem Subitum) / M. T. Caserta. – Text : electronic // Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. – 2018. – P. 1081-1088.

44. Первый случай выявления и лабораторного подтверждения наследственной передачи хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A в Российской Федерации / Э.А. Домонова, О.Ю. Сильвейстрова, И.А. Гоптарь [и др.] // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17. - №3. – С. 5–14.

45. Flamand, L. Chromosomal integration by human herpesviruses 6A and 6B / L. Flamand // Advances in Experimental Medicine and Biology. – Springer New York LLC, 2018. – Vol. 1045. – P. 209-226.

46. Pantry, S. N. Latency, integration, and reactivation of human herpesvirus-6 / S. N. Pantry, P. G. Medveczky // Viruses. – 2017. - Vol. 9. - P. 194.

47. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation / P. J. de Pagter, R. Schuurman, E. Meijer [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2008. – Vol. 43. – P. 361-366.

48. Первый в России случай наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6B (Human betaherpesvirus 6B) / Е.В. Мелехина, Э.А. Домонова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14. - №1. – С. 33–40.

49. Актуальные проблемы диагностики активной инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6, у пациентов гематологического профиля с наследуемой хромосомно-интегрированной формой вируса / Т.А. Солдатова, Д.С.

Тихомиров, А.Ю. Крылова, О.Н. Мисько [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т. 68. - №S2 – С. 54-55.

50. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis / L. Berneking, A. Both, C. Langebrake [et al.] // *Transplant Infectious Disease*. – 2022. – Vol. 24. – P. 1-7.

51. In vitro and in vivo analysis of human herpesvirus-6 U90 protein expression / N. Nishimura, T. Yoshikawa, T. Ozaki [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2005. – Vol. 75. – P. 86-92.

52. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles / K. N. Ward, H. N. Leong, E. P. Nacheva [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 1571-1574.

53. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA / K. Tanaka-Taya, J. Sashihara, H. Kurahashi [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2004. – Vol. 73. – P. 465-473.

54. Влияние реактивации цитомегаловирусной инфекции и инфекции вируса герпеса человека 6 типа на течение раннего периода после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов / Т.В. Антонова, М.С. Ножкин, О.Е. Побегалова [и др.] // *Журнал инфектологии*. – 2022. – Т. 14. - №5. – С. 41–50.

55. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6 / H. Takatsuka, T. Wakae, A. Mori [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2003. – Vol. 31. – P. 475-479.

56. Human herpesvirus 6 myelitis after chimeric antigen receptor T-cell therapy / G. Handley, F. Khawaja, D. S. Kondapi [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 112. – P. 327-329.

57. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct / Y. Hu, T. Chen, M. Liu [et al.] // *Acta Ophthalmologica*. – 2020. – Vol. 98. – P. 859-863.

58. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. / Y. Zhou, B. Fu, X. Zheng [et al.] // National science review. – 2020. – Vol. 7. – P. 998-1002.
59. Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: frequent false-positive results for active HHV-6 infection using whole blood samples / K. Takano, M. Ogata, R. Kawano [et al.] // International Journal of Hematology. – 2018. – Vol. 108. – P. 535-542.
60. Kinetics and clinical significance of human herpesvirus 6 DNA shedding in saliva after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / M. Ogata, R. Kawano, T. Satou [et al.] // Transplant Infectious Disease. – 2021. – Vol. 23. – P. 1-19.
61. Cord-Blood Hematopoietic Stem Cell Transplant Confers an Increased Risk for Human Herpesvirus-6-Associated Acute Limbic Encephalitis: A Cohort Analysis / J. A. Hill, S. Koo, B. B. Guzman Suarez [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2012. – Vol. 18. – P. 1638-1648.
62. The Complex Relationship between Human Herpesvirus 6 and Acute Graft-versus-Host Disease / C. Pichereau, K. Desseaux, A. Janin [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2012. – Vol. 18. – P. 141-144.
63. High Incidence of Human Herpes Virus 6-Associated Encephalitis/Myelitis following a Second Unrelated Cord Blood Transplantation / Y. Mori, T. Miyamoto, K. Nagafuji [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2010. – Vol. 16. – P. 1596-1602.
64. Human herpes virus 6 infection is a hallmark of cord blood transplant in adults and may participate to delayed engraftment: A comparison with matched unrelated donors as stem cell source / P. Chevallier, I. Hebia-Fellah, L. Planche [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2010. – Vol. 45. – P. 1204-1211.
65. High Incidence of Early Human Herpesvirus-6 Infection in Children Undergoing Haploidentical Manipulated Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies / K. Perruccio, L. Sisinni, A. Perez-Martinez [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2018. – Vol. 24. – P. 2549-2557.
66. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: Incidence and clinical significance / M. Ogata, H. Kikuchi, T. Satou [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 2006. – Vol. 193. – P. 68-79.

67. Human herpesvirus 6 reactivation and encephalitis in allogeneic bone marrow transplant recipients / D. M. Zerr, T. A. Gooley, L. Yeung [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2001. – Vol. 33. – P. 763-771.
68. Correlations of HHV-6 viral load and plasma IL-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients / M. Ogata, T. Satou, R. Kawano [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2010. – Vol. 45. – P. 129-136.
69. Human Herpesvirus 6 Reactivation Evaluated by Digital Polymerase Chain Reaction and Its Association with Dynamics of CD134-Positive T Cells after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / H. Nakayama, R. Yamazaki, J. Kato [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 220. – P. 1001-1007.
70. Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation / M. Hentrich, D. Oruzio, G. Jäger [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 66-72.
71. Incidence, severity, and temporal development of oral complications in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients – a multicenter study. Vol. 31 / M. B. Agholme, G. Dahllöf, J. K. Törlén [et al.]. – Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2023.
72. Oral mucositis in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relation to the conditioning used prior to transplantation / A. Wysocka-Słowik, L. Gil, Z. Ślebioda [et al.] // *Annals of Hematology*. – 2021. – Vol. 100. – P. 2079-2086.
73. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6 / H. Takatsuka, T. Wakae, A. Mori [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2003. – Vol. 31. – P. 475-479.
74. Detection of human herpesvirus 6 in patients with oral chronic graft-vs-host disease following allogeneic progenitor cell transplantation / C. M. Pereira, O. P. De Almeida, M. E. P. Corrêa [et al.] // *Oral Diseases*. – 2007. – Vol. 13. – P. 329-334.
75. HHV-6B infection, T-cell reconstitution, and graft-vs-host disease after hematopoietic stem cell transplantation / T. L. Phan, J. C. Pritchett, C. Leifer [et al.] // *Nature Publishing Group*. - 2018. - Vol. 53. – P. 1508–1517.
76. Apoptosis of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in human herpesvirus-6 infection / M. Yasukawa, Y. Inoue, H. Ohminami [et al.] // *Journal of General Virology*. – 1998. – Vol. 79. – P. 143-147.

77. Lusso, P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. / P. Lusso // *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. – 2006. – Vol. 37. – P. 4-10.
78. Human herpesvirus-6-specific interleukin 10-producing CD4+ T cells suppress the CD4+ T-cell response in infected individuals / F. Wang, K. Yao, Q. Z. Yin [et al.] // *Microbiology and Immunology*. – 2006. – Vol. 50. – P. 787-803.
79. So, T. Immune regulation and control of regulatory T cells by OX40 and 4-1BB / T. So, S. W. Lee, M. Croft // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 2008. – Vol. 19. – P. 253-262.
80. Blockade of CD134 (OX40)-CD134L interaction ameliorates lethal acute graft-versus-host disease in a murine model of allogeneic bone marrow transplantation / N. Tsukada, H. Akiba, T. Kobata [et al.] // *Blood*. – 2000. – Vol. 95. – P. 2434-2439.
81. Ligation of OX40 (CD134) regulates graft-versus-host disease (GVHD) and graft rejection in allogeneic bone marrow transplant recipients / B. R. Blazar, A. H. Sharpe, A. I. Chen [et al.] // *Blood*. – 2003. – Vol. 101. – P. 3741-3748.
82. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation / P. J. de Pagter, R. Schuurman, E. Meijer [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2008. – Vol. 43. – P. 361-366.
83. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е.В. Мелёхина, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина, А.В. Горелов [и др.] // *Архивъ внутренней медицины*. – 2016. – Т. 1. - №27. – С. 13-19.
84. Human herpes virus-6 infection in marrow graft recipients: Role in pathogenesis of graft-versus-host disease / A. L. Appleton, L. Sviland, J. S. M. Peiris [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 1995. – Vol. 16. – P. 777-782.
85. Human herpesvirus 6 reactivation on the 30th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can predict grade 2-4 acute graft-versus-host disease / M. Gotoh, S. Yoshizawa, S. Katagiri [et al.] // *Transplant Infectious Disease*. – 2014. – Vol. 16. – P. 440-449.
86. Несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: диагностика и лечение / У.В. Масликова, Н.Н. Попова, М.Ю. Дроков, Е.Г. Хамаганова // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье*. – 2023. – Т. 13. – №1. - С. 114-125.

87. Human herpesvirus 6 infection after autologous or allogeneic stem cell transplantation: A single-center prospective longitudinal study of 92 patients / B. M. Imbert-Marcille, X. W. Tang, D. Lepelletier [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2000. – Vol. 31. – P. 881-886.
88. American Academy Pediatrics. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*/ D. W. Kimberlin, M. T. Brady, M. A. Jackson, S. S. Long (Eds). – 2018. – P.454—457.
89. Ogata, M. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: What we do and do not know / M. Ogata, T. Fukuda, T. Teshima // *Bone marrow transplantation*. – 2015. – Vol. 50. P. – 1030–1036.
90. Zerr, D. M. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. / D. M. Zerr // *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. – 2006. – Vol. 37. – P. 52-56.
91. Clinical characteristics of human herpesvirus-6 myelitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its favorable outcome by early intervention / K. Shiroshita, T. Mori, J. Kato [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2020. – Vol. 55. – P. 939-945.
92. Idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation: Evidence of occult infectious etiologies / S. Seo, C. Renaud, J. M. Kuypers [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 125. – P. 3789-3797.
93. Human Herpesvirus-6 Pneumonitis around the Engraftment of Cord Blood Transplantation following Foscarnet Prophylaxis in a Patient with Acute Leukemia. / T. Ishio, T. Endo, K. Okada [et al.] // *Case reports in hematology*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 949265.
94. Human herpesvirus 6B and lower respiratory tract disease after hematopoietic cell transplantation / J. A. Hill, L. K. Vande Vusse, H. Xie [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – P. 2670-2681.
95. Interstitial pneumonitis associated with human herpesvirus-6 infection after marrow transplantation / D. R. Carrigan, M. A. Tapper, K. K. Knox [et al.] // *The Lancet*. – 1991. – Vol. 338. – P. 147-149.

96. Significance of herpesvirus 6 in BAL fluid of hematology patients with acute respiratory failure / E. Mariotte, D. Schnell, C. Scieux [et al.] // *Infection*. – 2011. – Vol. 39. – P. 225-230.
97. Which patients should be tested for viruses on bronchoalveolar lavage fluid? / S. Jouneau, J. S. Poineuf, S. Minjolle [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 32. – P. 671-677.
98. Human herpesvirus 6B infection of the large intestine of patients with diarrhea / K. Amo, K. Tanaka-Taya, R. Inagi [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2003. – Vol. 36. – P. 120-123.
99. Human herpesvirus 6 infection of the gastroduodenal mucosa / L. Halme, J. Arola, K. Höckerstedt, I. Lautenschlager // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 46. – P. 434-439.
100. Clinical impact of human herpesvirus 6 infection after liver transplantation / A. Humar, D. Kumar, A. M. Caliendo [et al.] // *Transplantation*. – 2002. – Vol. 73. – P. 599-604.
101. Human  $\beta$ -herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients / J. C. Mendez, D. H. Dockrell, M. J. Espy [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2001. – Vol. 183. – P. 179-184.
102. Dropulic, L. K. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. Vol. 41 / L. K. Dropulic, R. J. Jones. – 2008.
103. Noninfectious pulmonary complications. In: the EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. th edition. Cham (CH): Springer. / E. Carreras, K. Cooke, C. Dufour [et al.]. – Springer International Publishing, 2019. – 393-401 p.
104. Этиологические особенности геморрагического цистита после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток/ В.А. Васильева, Е.Н. Паровичникова, М.Ю. Дроков [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2018. – Т 20. – №3. – С. 232-238.
105. Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation / S. Tokimasa, J. Hara, Y. Osugi [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2002. – Vol. 29. – P. 595-598.

106. Successful Treatment of Human Herpesvirus 6 Encephalomyelitis in Immunocompetent Patient / E. Denes, L. Magy, K. Pradeau [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 10. – P. 729-731.
107. Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT / K. Ishiyama, T. Katagiri, T. Hoshino [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2011. – Vol. 46. – P. 863-869.
108. Hill, J. A. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: An update on diagnostic and treatment strategies / J. A. Hill. – Lippincott Williams and Wilkins, 2019.
109. Zerr DM. Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic cell transplant recipients. [Internet] / In: Hirsch MS, Boeckh M, section editors. UpToDate. - 2025. - Available at: <https://www.uptodate.com/contents/human-herpesvirus-6-infection-in-hematopoietic-cell-transplant-and-car-t-cell-therapy-recipients>.
110. 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, Е.Н. Паровичникова, Д.С. Тихомиров, Т.А. Гаранжа [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2017. – Т. 62. - №4. – С. 211-217.
111. Once-Daily Foscarnet Is Effective for Human Herpesvirus 6 Reactivation after Hematopoietic Stem Cell Transplantation / P. Vittayawacharin, G. E'Leimat, B. J. Lee [et al.] // *Transplantation and Cellular Therapy*. – 2023. – Vol. 29. – P. 397.e1-397.e6.
112. Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT / K. Ishiyama, T. Katagiri, T. Hoshino [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2011. – Vol. 46. – P. 863-869.
113. Association of active human herpesvirus-6 (HHV-6) infection with autoimmune thyroid gland diseases / A. Sultanova, M. Cistjakovs, S. Gravelina [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2017. – Vol. 23. – P. 50.e1-50.e5.
114. HHV-6 infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: From chromosomal integration to viral co-infections and T-cell reconstitution patterns / A. Quintela, V. Escuret, S. Roux [et al.] // *Journal of Infection*. – 2016. – Vol. 72. – P. 214-222.
115. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 типа, у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Республике

Беларусь / Е.П. Кишкурно, Т.В. Амвросьева, Ю.Е. Марейко, Е.В. Дивакова // Вестник Авиценны. – 2020. – Т. 22. - №3. - С. 409-418.

116. HHV-6B is frequently found in the gastrointestinal tract in kidney transplantation patients / M. Lempinen, L. Halme, J. Arola [et al.] // *Transplant International*. – 2012. – Vol. 25. – P. 776-782.

117. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report / A. H. Filipovich, D. Weisdorf, S. Pavletic [et al.] // *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. – 2025. – Vol. 11. – P. 945–956.

118. Early Human Herpesvirus Type 6 Reactivation after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Large-Scale Clinical Study / R. Dulery, J. Salleron, A. Dewilde [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2012. – Vol. 18. – P. 1080-1089.

119. HHV-6A Infection of Endometrial Epithelial Cells Affects miRNA Expression and Trophoblast Cell Attachment / D. Bortolotti, I. Soffritti, M. D'Accolti [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2020. – Vol. 27. – P. 779-786.

120. HHV-6B detection and host gene expression implicate HHV-6B as pulmonary pathogen after hematopoietic cell transplant / J. A. Hill, Y. J. Lee, L. K. Vande Vusse [et al.] // *Nature Communications*. – 2024. – Vol. 15. – P. 542.

121. HHV-6A in vitro infection of thyrocytes and T cells alters the expression of miRNA associated to autoimmune thyroiditis / E. Caselli, M. D'Accolti, I. Soffritti [et al.] // *Virology Journal*. – 2017. – Vol. 14. – P. 1-6.

122. Pathological implications of persistent HHV-6 infection in DIHS/DRESS/ Asada H // 12<sup>th</sup> international conference on HHV-6&7. - 2025. – P. 32.

123. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris / A. Gravel, I. Dubuc, G. Morissette [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2015. – Vol. 112. – P. 8058-8063.

124. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Is a Risk Factor for Spontaneous Abortion / H. Miura, Y. Kawamura, T. Ohye [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 223. – P. 1717-1723.

125. Outcomes of hematopoietic cell transplantation using donors or recipients with inherited chromosomally integrated HHV-6 / J. A. Hill, A. S. Magaret, R. Hall-Sedlak [et al.] // *Blood*. – American Society of Hematology, 2017. – Vol. 130. – P. 1062-1069.
126. Lee, S. O. Clinical significance of pretransplant chromosomally integrated human herpesvirus-6 in liver transplant recipients / S. O. Lee, R. A. Brown, R. R. Razonable // *Transplantation*. – 2011. – Vol. 92. – P. 224-229.
127. Reactivation of a Transplant Recipient's Inherited Human Herpesvirus 6 and Implications to the Graft / L. Hannolainen, L. Pyöriä, D. Pratas [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2024. – Vol. 31. – P. 267–276.
128. Confused about Confusion / A. M. Spanjaart, F. M. van der Valk, G. van Rooijen [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386. – P. 80-87.
129. Latent human herpesvirus 6 is reactivated in CAR T cells / C. A. Lareau, Y. Yin, K. Maurer [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 623. – P. 608-615.
130. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia / F. Gaccioli, S. Lager, M. C. de Goffau [et al.] // *Nature Microbiology*. – 2020. – Vol. 5. – P. 901-908.
131. Blood DNA virome associates with autoimmune diseases and COVID-19. / N. Sasa, S. Kojima, R. Koide [et al.] // *Nature genetics*. – 2025. – Vol. 57. – P. 65-79.
132. Correlation between HHV-6 infection and skin rash after allogeneic bone marrow transplantation / T. Yoshikawa, M. Ihira, M. Ohashi [et al.]. – Text : electronic // *Bone Marrow Transplantation*. – 2001. – Vol. 28. – № 1. – P. 77-81.
133. A systematic review and meta-analysis of HHV-6 and mortality after hematopoietic cell transplant / C. J. Stathis, H. Zhu, K. Carlin [et al.]. – Text : electronic // *Bone Marrow Transplantation*. – 2024. – Vol. 59. – № 12. – P. 1683–1693.
134. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A multicenter, prospective study / M. Ogata, T. Satou, J. I. Kadota [et al.]. – Text : electronic // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 57. – № 5. – P. 671-681. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23723198/> (date accessed: 29.06.2025).
135. Human herpesvirus 6 viremia in bone marrow transplant recipients: Clinical features and risk factors / T. Yoshikawa, Y. Asano, M. Ihira [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Infectious Diseases*. – 2002. – Vol. 185. – № 7. – P. 847-853.

136. Частота выявления герпесвирусной инфекции у больных с язвенной болезнью желудка, индуцированной *helicobacter pylori*, в зависимости от проводимой терапии / Е.Е. Дубская, Т.Е. Афанасенкова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 12 (102). – С. 129-132.
137. Human Herpesvirus 6 Infection after Hematopoietic Cell Transplantation: Is Routine Surveillance Necessary? / B. C. Betts, J. A. H. Young, C. Ustun [et al.]. – Text : electronic // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2011. – Vol. 17. – № 10. – P. 1562-1568.
138. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers / P. E. Pellett, D. V. Ablashi, P. F. Ambros [et al.]. – Text: electronic // *Reviews in Medical Virology*. – 2011. – Vol. 22. – № 3. – P. 144.
139. Detection of Human Herpesvirus 6 (HHV-6) in Saliva of Healthy Adults in Malaysia / H.L. Choo, Y Shoji, C.O. Leong // *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*. 2012.- Vol. 8. - №2. – P. 55-64

## Список иллюстративного материала

Рисунок 1 – Участие ВГЧ-6 в модели «порочного круга» патогенеза РТПХ .....	28
Рисунок 2 – Дизайн исследования.....	41
Рисунок 3 – Выявление ВГЧ-6 у доноров костного мозга .....	53
Рисунок 4 – Вероятность обнаружения ВГЧ-6 во всех исследуемых локусах до +42 дня .....	54
Рисунок 5 – Вероятность выявления ВГЧ-6 в зависимости от пола пациента.....	55
Рисунок 6 – Вероятность развития ВГЧ-6-инфекции в зависимости от вида донора .....	56
Рисунок 7 – Вероятность развития ВГЧ-6-инфекции в зависимости от режима профилактики РТПХ.....	57
Рисунок 8 – Сроки восстановления лейкоцитов в зависимости от дозы посттрансплантационного циклофосфида.....	58
Рисунок 9 – Частота выявления ВГЧ-6 в крови у реципиентов алло-ГСК до +42 дня .....	59
Рисунок 10 – Частота выявления ВГЧ-6 у реципиентов алло-ГСК в слюне.....	61
Рисунок 11 - Частота выявления ВГЧ-6 у реципиентов алло-ГСК в соскобе слизистой ротовой полости.....	64
Рисунок 12 – Частота выявления ВГЧ-6 у реципиентов алло-ГСК в моче.....	66
Рисунок 13 – Кумулятивное обнаружение ВГЧ-6 в различных биологических образцах.....	68
Рисунок 14 – Частота развития мукозита ротовой полости у реципиентов алло-ГСК .....	69
Рисунок 15 – Связь ВГЧ-6 в слюне и мукозита ротовой полости на +7 день алло-ТГСК.....	70
Рисунок 16 – Связь ВГЧ-6 в слюне и мукозита ротовой полости на +14 день алло-ТГСК .....	70
Рисунок 17 – Связь ВГЧ-6 в слюне и мукозита ротовой полости на +21 день алло-ТГСК .....	71

Рисунок 18 – Связь ВГЧ-6 в слюне и мукозита ротовой полости на +28 день алло-ТГСК .....	71
Рисунок 19 – Зависимость степени тяжести мукозита ротовой полости от количества копий ДНК ВГЧ-6 в слюне .....	72
Рисунок 20 – Вероятность развития цистита после алло-ТГСК .....	73
Рисунок 21 – Частота развития цистита до +42 дня алло-ТГСК .....	74
Рисунок 22 – Связь ВГЧ-6 в моче с острым циститом на +7 день алло-ТГСК .....	74
Рисунок 23 – Связь ВГЧ-6 в моче с острым циститом на +14 день алло-ТГСК ...	75
Рисунок 24 – Связь ВГЧ-6 в моче с острым циститом на +21 день алло-ТГСК ....	75
Рисунок 25 – Связь ВГЧ-6 в моче с острым циститом на +35 день алло-ТГСК ...	76
Рисунок 26 – Результаты микробиологического исследования мочи у пациентов с циститом .....	76
Рисунок 27 – Вероятность развития диареи до +42 дня алло-ТГСК .....	77
Рисунок 28 – Спектр микроорганизмов, выявленных в посевах кала .....	78
Рисунок 29 – Обнаружение ВГЧ-6 в крови на сроке до +42 дня и ОРТПХ II-IV степени .....	80
Рисунок 30 – Обнаружение ВГЧ-6 в моче на сроке до +42 дня и ОРТПХ II-IV степени .....	80
Рисунок 31 – Обнаружение ВГЧ-6 в слюне на сроке до +42 дня и ОРТПХ II-IV степени .....	81
Рисунок 32 – Обнаружение ВГЧ-6 в соскобе слизистой ротовой полости на сроке до +42 дня и ОРТПХ II-IV степени .....	81
Рисунок 33 – Кумулятивное обнаружение ВГЧ-6 в любом локусе до +42 дня и ассоциация с острой РТПХ любой степени после +42 дня .....	82
Рисунок 34 – Обнаружение ВГЧ-6 в крови на сроке до +42 дня и развитие первичной несостоятельности трансплантата .....	83
Рисунок 35 – Обнаружение ВГЧ-6 в моче на сроке до +42 дня и развитие первичной несостоятельности трансплантата .....	83
Рисунок 36 – Обнаружение ВГЧ-6 в слюне на сроке до +42 дня и развитие первичной несостоятельности трансплантата .....	83

Рисунок 37 – Обнаружение ВГЧ-6 в соскобе слизистой ротовой полости на сроке до +42 дня и развитие первичной несостоятельности трансплантата .....	84
Рисунок 38 – Обнаружение ВГЧ-6 в крови на сроке до +42 дня и развитие первичной гипофункции трансплантата .....	84
Рисунок 39 - Обнаружение ВГЧ-6 в моче на сроке до +42 дня и развитие первичной гипофункции трансплантата .....	84
Рисунок 40 - Обнаружение ВГЧ-6 в слюне на сроке до +42 дня и развитие первичной гипофункции трансплантата .....	85
Рисунок 41 - Обнаружение ВГЧ-6 в соскобе слизистой ротовой полости на сроке до +42 дня и развитие первичной гипофункции трансплантата .....	85
Рисунок 42 – Общая выживаемость .....	86
Рисунок 43 – Бессобытийная выживаемость .....	87
Рисунок 44 – Динамика уровня лейкоцитов до и после выявления ВГЧ-6 .....	88
Рисунок 45 – Динамика копий ДНК ВГЧ-6 в крови и моче до и после назначения ганцикловира .....	91
Рисунок 46 – Динамика копий ДНК ВГЧ-6 в слюне и соскобе слизистой ротовой полости до и после назначения ганцикловира .....	91
Рисунок А.1 – Валидизированная русская версия шкалы оценки симптомов острого цистита (ACSS): типичные и дифференциальные симптомы.....	122
Рисунок А.2 - Валидизированная русская версия шкалы оценки симптомов острого цистита (ACSS): качество жизни и дополнительные симптомы.....	123
Таблица 1 – Классификация мукозита по ВОЗ .....	23
Таблица 2 – Шкала NCI CTC для оценки мукозита ротовой полости .....	24
Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование .....	44
Таблица 4 – Соответствие ДНК-мишеней и каналов флуоресцентной детекции...	48
Таблица 5 – Расчет объемов компонентов для одной реакционной смеси .....	47
Таблица 6 – Сравнительная характеристика пациентов с обнаружением ВГЧ-6 в крови и без обнаружения ВГЧ-6 в крови до +42 дня .....	59
Таблица 7 – Характеристика пациентов в зависимости от выявления ДНК ВГЧ-6 в слюне .....	62

Таблица 8 – Характеристика пациентов в зависимости от выявления ВГЧ-6 в соскобе ротовой полости ..... 64

Таблица 9 – Характеристика пациентов в зависимости от выявления ВГЧ-6 в моче.....66

## Приложение

### Приложение А (справочное)

#### Валидизированная русская версия шкалы оценки симптомов острого цистита (ACSS) при первом (а) и очередном / контрольном (б) визите пациента к врачу<sup>1</sup>

ПЕРВОЕ ПОСЕЩЕНИЕ

Дата \_\_\_\_\_

Пожалуйста укажите, отмечали ли Вы следующие симптомы в течение последних 24 часов, и оцените степень их выраженности (укажите только один ответ для каждого симптома)					
		0	1	2	3
TYPICAL (ТИПИЧНЫЕ СИМПТОМЫ)	1	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, чуть чаще, чем обычно	<input type="checkbox"/> да, заметно чаще	<input type="checkbox"/> да, очень часто
		<input type="checkbox"/> до 4 раз в день	<input type="checkbox"/> 5-6 раз в день	<input type="checkbox"/> 7-8 раз в день	<input type="checkbox"/> 9-10 раз в день и чаще
	2	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, слабо	<input type="checkbox"/> да, умеренно	<input type="checkbox"/> да, сильно
	3	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, слабо	<input type="checkbox"/> да, умеренно	<input type="checkbox"/> да, сильно
	4	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, слабо	<input type="checkbox"/> да, умеренно	<input type="checkbox"/> да, сильно
	5	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, слабо	<input type="checkbox"/> да, умеренно	<input type="checkbox"/> да, сильно
6	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, слабо	<input type="checkbox"/> да, умеренно	<input type="checkbox"/> да, сильно	
<b>Общая сумма баллов «Typical» =</b>					
DIFFERENTIAL (ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ)	7	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, слабо	<input type="checkbox"/> да, умеренно	<input type="checkbox"/> да, сильно
	8	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, слабо	<input type="checkbox"/> да, умеренно	<input type="checkbox"/> да, сильно
	9	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, слабо	<input type="checkbox"/> да, умеренно	<input type="checkbox"/> да, сильно
	10	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, слабо	<input type="checkbox"/> да, умеренно	<input type="checkbox"/> да, сильно
	(Если измеряли, укажите значения)	<input type="checkbox"/> <37,5 °C	<input type="checkbox"/> 37,6-37,9 °C	<input type="checkbox"/> 38,0-38,9 °C	<input type="checkbox"/> >39,0 °C
<b>Общая сумма баллов «Differential» =</b>					

Рисунок А.1 – Валидизированная русская версия шкалы оценки симптомов острого цистита (ACSS): типичные и дифференциальные симптомы

		Пожалуйста, укажите насколько было выражено чувство дискомфорта вызванное вышеуказанными симптомами, в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ):			
11	<input type="checkbox"/>	0	Никакого дискомфорта (нет никаких симптомов, чувствую себя как обычно)		
	<input type="checkbox"/>	1	Чуть заметный дискомфорт (чувствую себя чуть хуже обычного)		
	<input type="checkbox"/>	2	Выраженный дискомфорт (чувствую себя заметно хуже обычного)		
	<input type="checkbox"/>	3	Очень сильный дискомфорт (чувствую себя ужасно)		
		Пожалуйста укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей повседневной активности/работоспособности в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ):			
12	<input type="checkbox"/>	0	Нисколько не мешали (работаю как в обычные дни, без затруднений)		
	<input type="checkbox"/>	1	Мешали незначительно (из-за возникших симптомов, работаю чуть меньше)		
	<input type="checkbox"/>	2	Значительно мешали (повседневная работа требует больших усилий)		
	<input type="checkbox"/>	3	Ужасно мешали (практически не могу работать)		
		Пожалуйста укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей общественной активности (поход в гости, встречи с друзьями и т.п.), в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ):			
13	<input type="checkbox"/>	0	Нисколько не мешали (моя деятельность и активность никоим образом не изменились, я живу как обычно)		
	<input type="checkbox"/>	1	Мешали незначительно (незначительное снижение деятельности)		
	<input type="checkbox"/>	2	Значительно мешали (значительное снижение, больше сижу дома)		
	<input type="checkbox"/>	3	Ужасно мешали (ужасно, практически не выходила из дому)		
		Общая сумма баллов «QoL» =			
		Пожалуйста, ответьте, имеются ли у Вас на момент заполнения следующие симптомы:			
14	МЕНСТРУАЛЬНЫЕ ВЫДЕЛЕНИЯ?	<input type="checkbox"/>	Нет	<input type="checkbox"/>	Да
	ТАК НАЗЫВАЕМЫЙ «ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ» (ПМС)?	<input type="checkbox"/>	Нет	<input type="checkbox"/>	Да
	ПРИЗНАКИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА?	<input type="checkbox"/>	Нет	<input type="checkbox"/>	Да
	БЕРЕМЕННОСТЬ?	<input type="checkbox"/>	Нет	<input type="checkbox"/>	Да
	САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ВЫЯВЛЕННЫЙ РАНЕЕ?	<input type="checkbox"/>	Нет	<input type="checkbox"/>	Да
СТОП! Верните лист лечащему врачу. На вопросы, указанные на следующей странице, Вы ответите при своем повторном визите.					

**Ключ к шкале<sup>1</sup>**

Значение 6 баллов и более при оценке типичных симптомов может свидетельствовать о наличии острого цистита (чувствительность 91,2% и специфичность 86,5%).

Раздел «Дифференциальные симптомы» (Diffrenetial) рекомендуется для дифференциальной диагностики, т.е. если у пациентки есть положительные баллы, чем они выше, тем пристальнее требуется к ней внимание, в плане дополнительных методов исследования.

Раздел «Качество жизни» (Quality of life) — оценивает общий дискомфорт, насколько страдает рабочая и социальная активность пациентки.

Раздел «Дополнительные» (Additional) — дополнительная информация об осложняющих факторах при установлении диагноза.

Рисунок А.2 - Валидизированная русская версия шкалы оценки симптомов острого цистита (ACSS): качество жизни и дополнительные симптомы

**Ключ к шкале.** Для объективной оценки симптомов заболевания предложена количественная оценка по шкале симптомов острого цистита (ACSS). Шкала ACSS состоит из 18 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно. Вопросы разделены на 4 категории: а) о характерных симптомах (1–5); б) для дифференциального диагноза (7–10); в) о качестве жизни (11–13); г) дополнительные вопросы об основном заболевании (14–18). Пороговое значение 6 баллов и выше при оценке характерных типичных (Typical) симптомов имеет чувствительность 91,2% и специфичность 86,5% в отношении прогнозирования острого цистита. С последующим увеличением суммы баллов повышается вероятность цистита. Следующий раздел дифференциальных симптомов

(Differential) рекомендуется для дифференциальной диагностики. Раздел «Качество жизни» (Quality of life) – оценивает общий дискомфорт, насколько страдает рабочая и социальная активность пациента. Раздел «Дополнительные» (Additional) – дополнительная информация об осложняющих факторах при установлении диагноза.