

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

кандидат медицинских наук

**Дроков Михаил Юрьевич**

доктор медицинских наук

**Туполева Татьяна Алексеевна**

**Официальные оппоненты:**

**Балашов Дмитрий Николаевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2, ведущий научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

**Кистенева Лидия Борисовна** - доктор медицинских наук, заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций института вирусологии им. Д. И. Ивановского федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится «11» февраля 2026 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д 208.135.01) при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и на сайте [www.blood.ru](http://www.blood.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

**Сысоева Елена Павловна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы 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 А/В (ВГЧ-6А/В), 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 (K. N. Ward et al. 2019).

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 (K. N. Ward et al. 2019). 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 желудочно-кишечного тракта 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-ГСК, 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, VII конгрессы гематологов России и III, IV конгрессы трансфузиологов России с международным участием, 21—23 апреля 2022г., 11–13 апреля 2024г (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 и XVIII международные симпозиумы "Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия", 14–16 сентября 2023г., 19–21 сентября 2024г. (г. Санкт-Петербург, Россия);

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

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

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

7. 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 объединенном заседании проблемных комиссий «Клинические исследования в гематологии (гемобласты, депрессии кроветворения; ТКМ; миело- и лимфопролиферативные заболевания; опухоли лимфатической системы; патология красной крови; ИТП; порфирии), трансфузиологии, патологии

гемостаза, хирургической гематологии, анестезиологии и интенсивной терапии» и «Фундаментальные исследования в гематологии, трансплантологии, трансфузиологии: гемопоэз, молекулярная биология, биотехнология, иммуногематология; биохимия; биофизика» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 14.07.2025 года.

### **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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

#### **Характеристика пациентов**

В проспективное исследование было включено 80 пациентов с гемобластозами и неопухолевыми заболеваниями системы крови, которым была выполнена алло-ТГСК за период с 2022 по 2024 годы. В качестве контрольной группы в исследование было включено 50 доноров костного мозга (20 мужчин и 30 женщин). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – 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 (%)	
РИК	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)
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)

## Дизайн исследования

Всем донорам костного мозга было выполнено ПЦР исследование крови, слюны, соскоба слизистой ротовой полости, мочи на наличие герпесвирусов до процедуры сбора СКК.

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 кроветворения) 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 эритроцитной взвеси.

В работе использовались следующие приборы:

1. Автоматизированная дозирующая станция для выделения нуклеиновых кислот Microlab STARlet
2. Амплификатор Rotor-Gene Q 6plex для амплификации нуклеиновых кислот и детекции продуктов амплификации в режиме реального времени.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

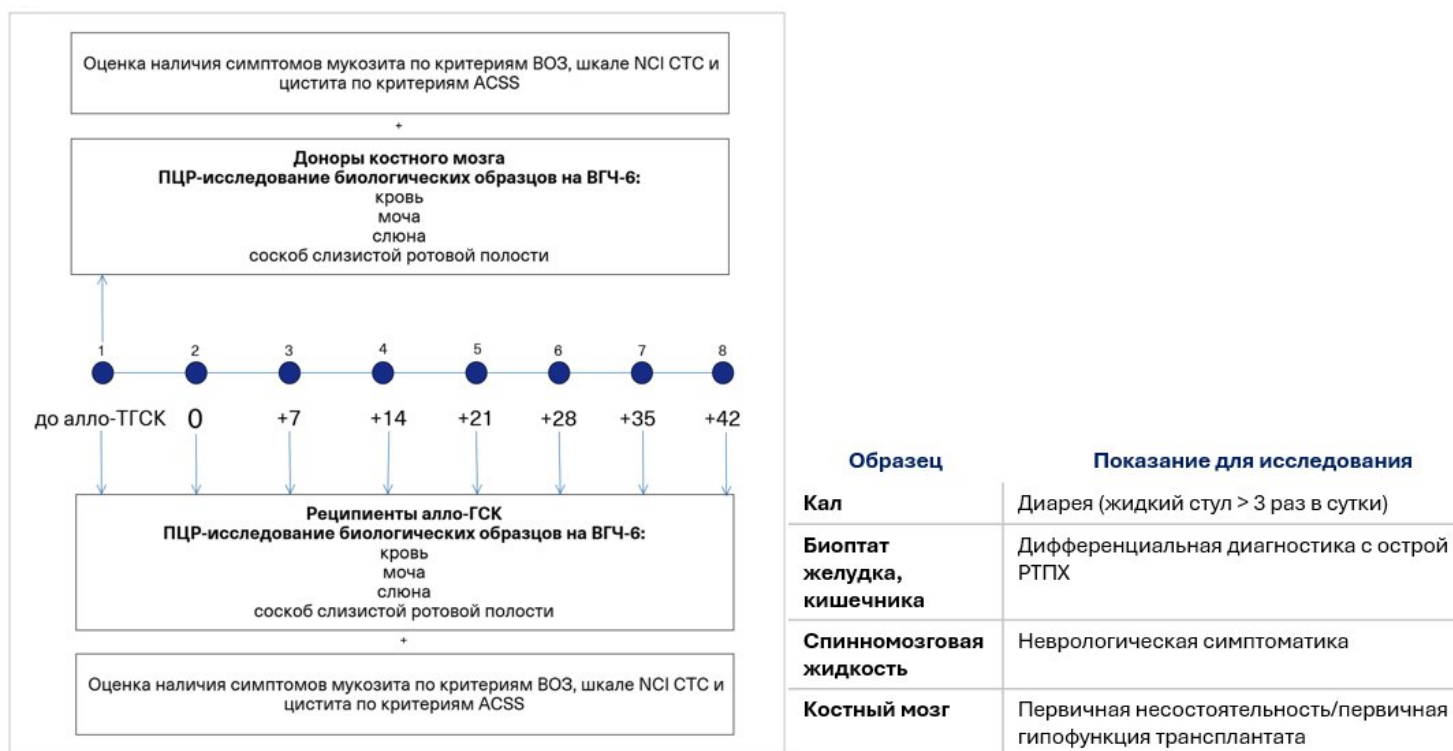


Рисунок 1 - Дизайн исследования

### Используемые шкалы и опросники

Оценка наличия симптомов мукозита проводилась по критериям ВОЗ (таблица 2) и шкале NCI CTC (таблица 3).

Таблица 2 – 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.
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.

Таблица 3 – 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

Степень тяжести	Шкала NCI CTC	
	Клиническая	Функциональная
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	

Все пациенты были опрошены на наличие симптомов цистита по валидизированной русской версии шкалы оценки 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 симптомов имеет чувствительность 91,2% и специфичность 86,5% в отношении прогнозирования острого цистита. Раздел дифференциальных симптомов рекомендуется для дифференциальной диагностики. Раздел «Качество жизни» – оценивает общий дискомфорт, насколько страдает рабочая и социальная активность пациента. Раздел «Дополнительные» – дополнительная информация об осложняющих факторах при установлении диагноза.

### 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 процентиля. 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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 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.

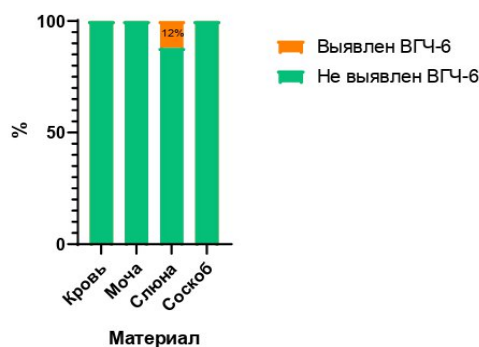


Рисунок 2 - Выявление ВГЧ-6 у доноров костного мозга

### 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 3).

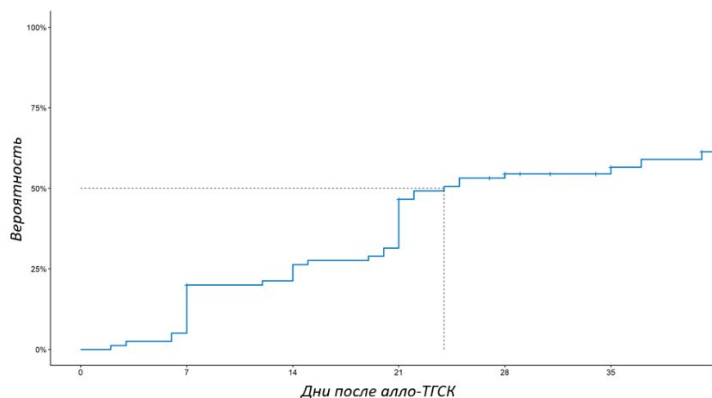


Рисунок 3 - Вероятность обнаружения ВГЧ-6 во всех исследуемых локусах до +42 дня

### Влияние клинических характеристик пациентов 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 4.

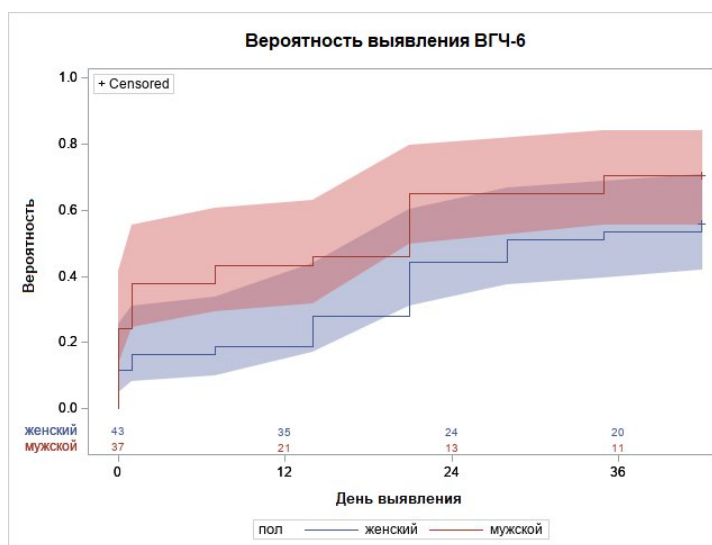


Рисунок 4 - Вероятность выявления ВГЧ-6 в зависимости от пола пациента

Не было выявлено статистически значимых различий в вероятности развития ВГЧ-6-инфекции до +42 дня в зависимости от вида донора ( $p=0,65$ ) (рисунок 5). 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 %.

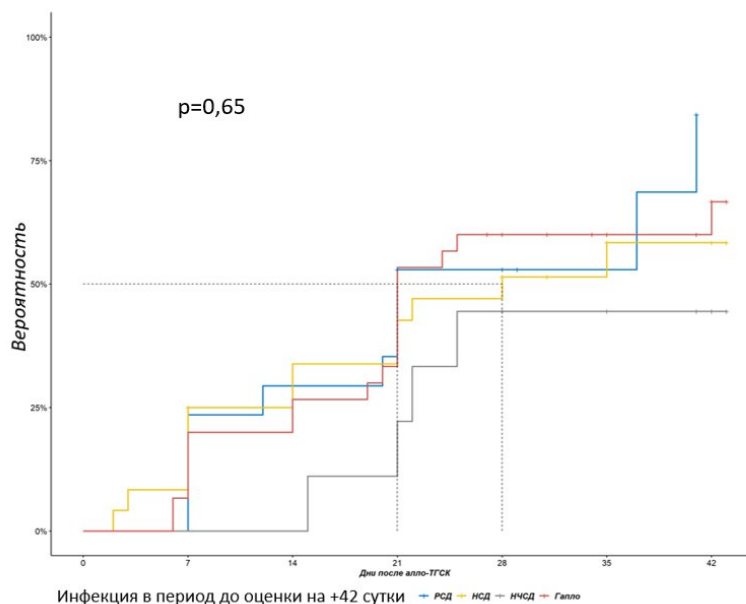


Рисунок 5 - Вероятность развития ВГЧ-6-инфекции в зависимости от вида донора

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 мофетилом 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 мофетилом 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 6). Вероятно, это связано с тем, что пациенты в группе ЦФ25 были в более тяжелом коморбидном статусе.

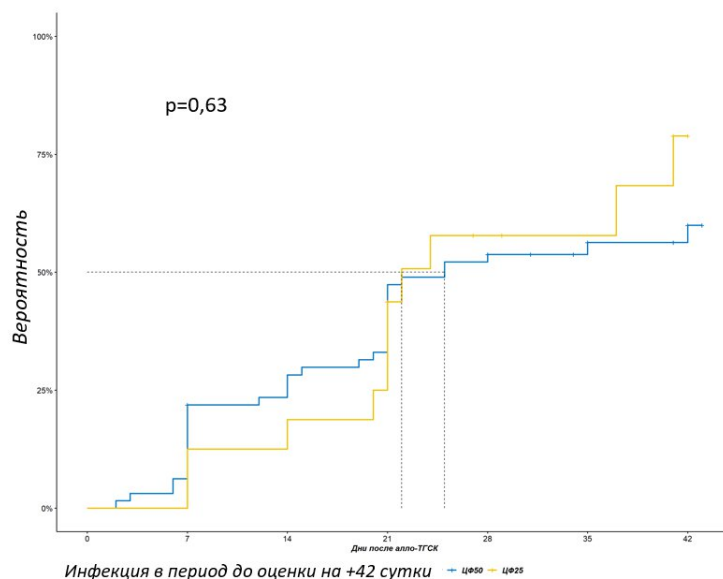


Рисунок 6 - Вероятность развития ВГЧ-6 инфекции в зависимости от режима профилактики РТПХ

Была проведена оценка 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 7).

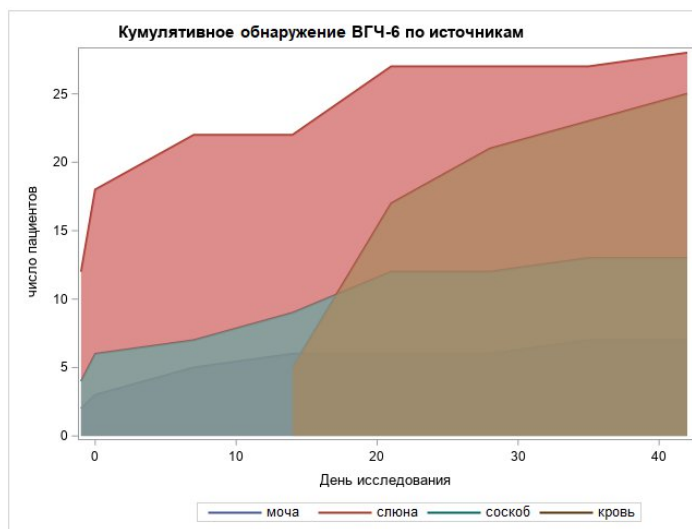


Рисунок 7 - Кумулятивное обнаружение ВГЧ-6 в различных биологических образцах

Также была проанализирована 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 8.

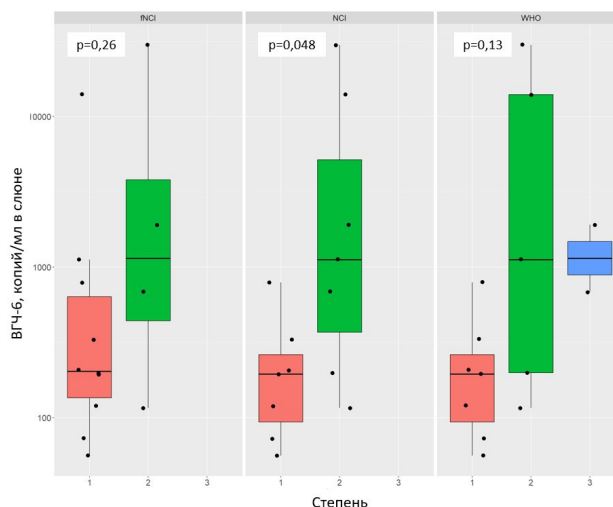


Рисунок 8 - Зависимость степени тяжести мукозита ротовой полости по шкалам NCI CTC и ВОЗ от количества копий ДНК ВГЧ-6 в слюне

Примечание. fNCI – функциональная шкала NCI CTC, NCI – классическая шкала NCI CTC, WHO – шкала ВОЗ

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

Вероятность развития цистита у реципиентов алло-ГСК до +42 дня составила 25,3% (Рисунок 9).

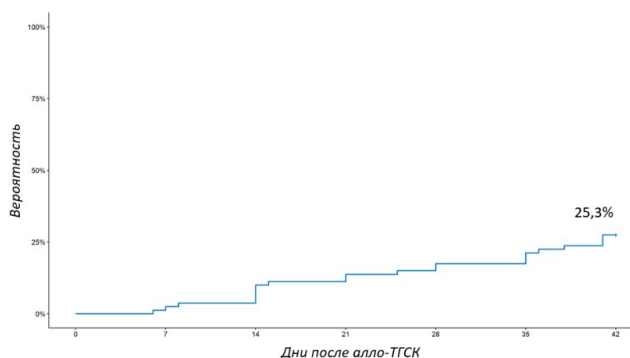


Рисунок 9 - Вероятность развития цистита после алло-ТГСК

Максимальная частота выявления ВГЧ-6 в моче была на +35 день и составила 5,9 %. Максимальная частота цистита (11,25%) регистрировалась после 35-го дня.

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 ( $p>0,05$ ). На рисунке 10 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 ( $p=0,47$ ).

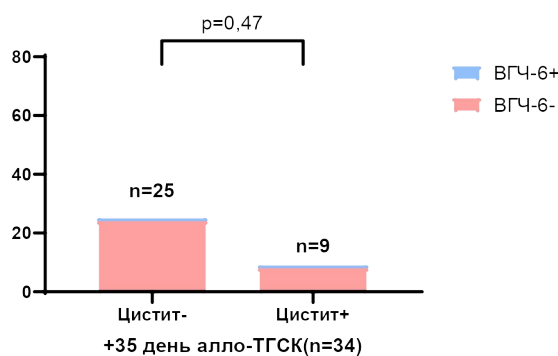


Рисунок 10 - Связь ВГЧ-6 в моче с острым циститом на +35 день алло-ТГСК

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

Вероятность развития диареи у реципиентов алло-ТГСК до +42 дня составила 59,4% (Рисунок 11).

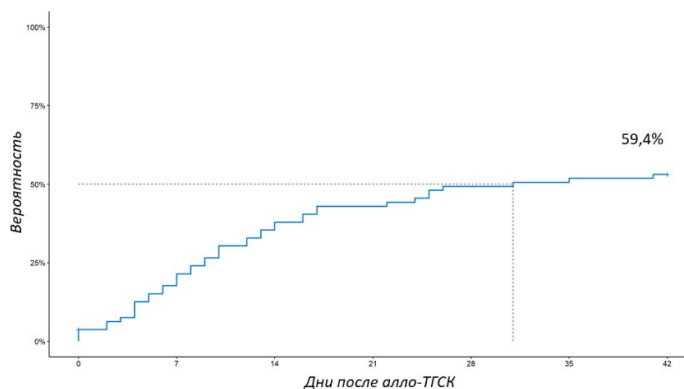


Рисунок 11 - Вероятность развития диареи до +42 дня алло-ТГСК

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.

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 %.

### **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 составила 2,1% и 3,1% соответственно ( $p>0,05$ ).

Несмотря на литературные данные о влиянии ВГЧ-6 на тяжесть острой РТПХ, 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 ( $p>0,05$ ). Однако, 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 12.

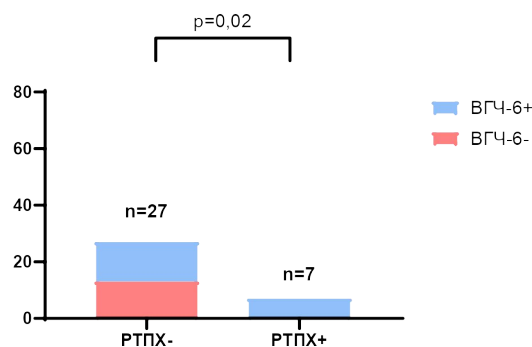


Рисунок 12 - Кумулятивное обнаружение ВГЧ-6 в любом локусе до +42 дня и ассоциация с острой РТПХ любой степени после +42 дня

### **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/ $10^5$  клеток. Ни у одного пациента с выявленным ВГЧ-6 в костном мозге не было первичной гипофункции и первичной несостоятельности трансплантата. 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 ( $p>0,05$ ).

### **Общая и бессобытийная выживаемость**

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 13 показано, что наличие ВГЧ-6-инфекции +42 дня не влияло на общую выживаемость после 42-го дня ( $p=0,3$ ).

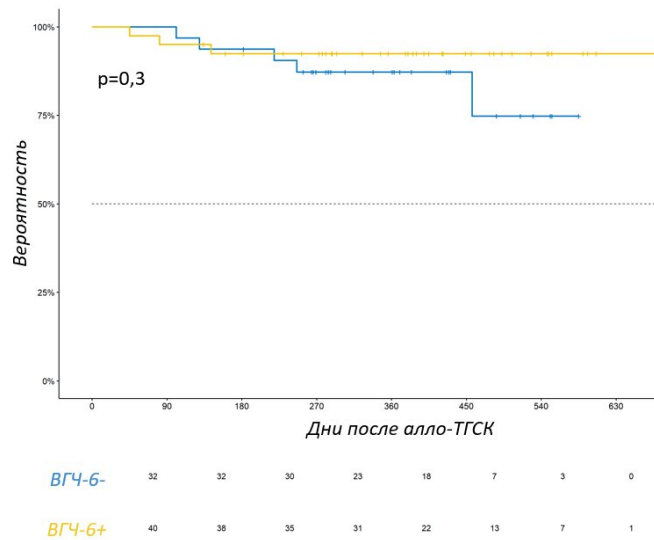


Рисунок 13 - Общая выживаемость

### 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 14, была обнаружена значимая нелинейная динамика (пик в момент выявления,  $p < 0,0001$ ).

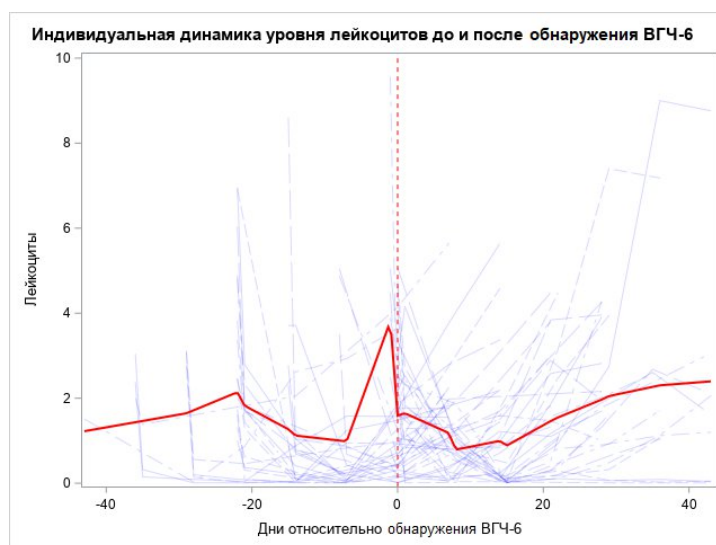


Рисунок 14 - Динамика уровня лейкоцитов до и после выявления ВГЧ-6

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 роста ( $p=0,18$ ).

Медиана восстановления эритроцитов у пациентов с ВГЧ-6-инфекцией 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 роста ( $p=0,091$ ).

### **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.

### **Профилактика и лечение**

Всем пациентам с момента начала предтрансплантационного кондиционирования и до окончания иммуносупрессивной терапии или до начала лечебной противовирусной терапии проводилась профилактическая

противовирусная терапия валацикловиrom 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 15).

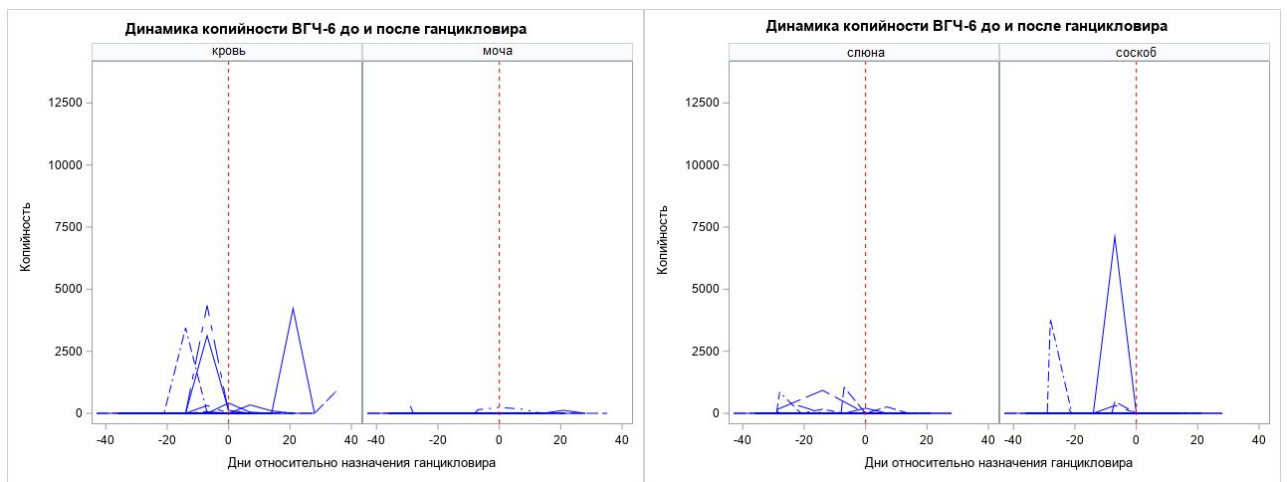


Рисунок 15 - Динамика копий ДНК ВГЧ-6 крови, моче, соскобе ротовой полости до и после назначения ганцикловира

## 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), 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Сайдуллаева И.С. [и др.] Вирус герпеса человека 6-го типа (Orthoherpesviridae: Roseolovirus): особенности эпидемиологии и диагностики/ Сайдуллаева И.С., Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю., Туполева Т.А. // Вопросы вирусологии – 2024. – Т. 69. – №1. – С. 22–30.

2. Сайдуллаева И.С. [и др.] Клиническое значение инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6А и 6В, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в посттрансплантационном периоде / Сайдуллаева И.С., Туполева Т.А., Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю. // Онкогематология - 2024. – Т. 19. – №3. – С. 215-223.

3. Сайдуллаева И.С. [и др.] Влияние совместимости по системе HLA на вероятность развития инфекции, вызванной герпес-вирусом человека 6-го типа, при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в период приживания трансплантата / Тихомиров Д.С., Демин М.В., Туполева Т.А., Дроков М.Ю., Дмитрова А.А., Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. // Гематология и трансфузиология – 2022. – Т. 67. – №2. – С. 292.

4. Сайдуллаева И.С. [и др.] Распространенность вирусов герпеса человека 6А и 6В среди доноров костного мозга / Сайдуллаева И.С., Дроков М.Ю., Туполева Т.А. и др. // Клеточная терапия и трансплантация – 2023. – Т. 12. – №3. – С. 139-140.

5. Сайдуллаева И.С. [и др.] Влияние ВГЧ-6-А/В-инфекции на развитие острой РТПХ/ Сайдуллаева И.С., Дроков М.Ю., Туполева Т.А., Тихомиров Д.С. и др. // Гематология и трансфузиология – 2024. – Т. 69. – №S2. – С. 316.

6. Saydullayeva I. [и др.] Clinical significance of HHV-6 DNA detection in saliva of patients before and after allo-HSCT/ Saydullayeva I., Tupoleva T., Drokov M.// Онкогематология – 2025. – Т. 18. – №S1.- С. 32.

7. Inara S. Saydullayeva [и др.] Clinical significance of HHV-6 DNA detection in different samples from patients before and after allo-HSCT/ Inara S. Saydullayeva, Mikhail Yu. Drokov, Dmitry S.Tikhomirov, Tatiana A.Tupoleva, Tatiana Soldatova, Elvira A. Domonova. Larisa A. Kuzmina. Elena N. Parovichnikova//12th International conference on HHV-6&7 2025; March 25-27<sup>th</sup> – 2025. – P. 57-58.

8. Сайдуллаева И.С. [и др.] Глава 22 Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Сайдуллаева И.С., Туполева Т.А., Клясова

Г.А., Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю. // книга «Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток под редакцией Паровичниковой Е.Н., Гапоновой Т.В., Дрокова М.Ю.». – М.: Практика, 2024. – 640с.: ил.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА - апластическая анемия  
 АИТЛ - ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома  
 Алло-ТГСК - трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток  
 БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж  
 БЛРС - бетагалактамазы расширенного спектра  
 ВГЧ-6 - вирус герпеса человека 6  
 ВГЧ-6А/В - вирус герпеса человека 6А/В  
 ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения  
 ВПГ - вирус простого герпеса  
 Гапло-ТГСК - трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от родственного гаплоидентичного донора  
 ГСК - гемопоэтические стволовые клетки  
 ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота  
 ММФ - микофенолата мофетил  
 НСД – неродственный совместимый донор  
 НЧСД – неродственный частично совместимый донор  
 ОМЛ - острый миелоидный лейкоз  
 ОЛЛ - острый лимфобластный лейкоз  
 оРТПХ - острая реакция «трансплантат против хозяина»  
 ПМФ - первичный миелофиброз  
 ПЦР - полимеразная цепная реакция  
 РИК - режим кондиционирования пониженной интенсивности  
 РСД – родственный совместимый донор  
 РТПХ - реакция «трансплантат против хозяина»  
 СМЖ - спинномозговая жидкость  
 ЦМВ - цитомегаловирус  
 ЦНС - центральная нервная система  
 ЦСА - циклоспорин А  
 ЦФ - циклофосфамид  
 ЦФ25 - циклофосфамид 25+25 мг/кг  
 ЦФ50 - циклофосфамид 50+50 мг/кг  
 ХМЛ - хронический миелоидный лейкоз  
 ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр  
 ACSS - acute cystitis symptom score, шкала оценки симптомов острого цистита  
 CD - cluster of differentiation, кластер дифференцировки  
 HHV6 - human herpesvirus 6, вирус герпеса человека 6  
 HLA - human leukocyte antigen, человеческий лейкоцитарный антиген  
 NCI CTC - National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, общие критерии токсичности Национального института онкологии  
 WHO – World Health Organization, Всемирная организация здравоохранения