

ВЛИЯНИЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Т.В. Антонова, О.Е. Побегалова, М.С. Ножкин, М.А. Романова, О.В. Горчакова
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

The impact of viral infections on the results of hemopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies

T.V. Antonova, O.E. Pobegalova, M.S. Nozhkin, M.A. Romanova, O.V. Gorchakova
First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить влияние реактивации герпес-вирусных инфекций и сопутствующего хронического гепатита С на развитие осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов и одностороннюю выживаемость.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, которым была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, с подтвержденной методом ПЦР вирусной инфекцией из следующего спектра возбудителей: CMV, HHV-6, EBV, HSV-1,2, HCV. Из их числа составлены группы пациентов: с реактивацией герпес-вирусной инфекции (ПЦР+) без клинических проявлений (n=37), с клиническими проявлениями герпес-вирусной инфекции (n=21), с сопутствующим хроническим гепатитом С (n=28). Методом парных выборок подобраны сопоставимые группы сравнения из числа пациентов с отрицательными результатами обследования на данные инфекции. Проведена сравнительная оценка количества осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и выживаемости в группах. Статистическая обработка с помощью пакета программы SPSS Statistics 22.

Результаты: реактивация герпес-вирусных инфекций выявлена у 61,2% больных от числа обследованных (343 пациента). Количество осложнений во всех группах исследования и сравнения достоверно не различается. Односторонняя выживаемость (методом Каплана – Мейера) значимо ниже в группе герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) без клинических проявлений (52,1% vs 73,5%), в группе с клиническими проявлениями герпес-вирусных инфекций (38,1% vs 75,0%) и в группе хронического гепатита С (64,3% vs 92,9%), чем в сопоставимых группах без соответствующих инфекций. Значимых различий по выживаемости между группой с реактивацией герпес-вирусной инфекции без клинических проявлений и пациентами с манифестными герпес-вирусными инфекциями не выявлено.

Заключение: значимое влияние герпес-вирусных инфекций, в том числе без клинических проявлений, и ма-

Abstract

Study Objective: to assess the impact of herpesviruses infections reactivation and concomitant chronic hepatitis C infection (CHC) on complications and one-year survival after hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with hematologic malignancies.

Materials and Methods: medical records of HSCT recipients with PCR-confirmed viral infections (CMV, HHV-6, EBV, HSV-1,2, HCV) from Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of Pavlov First St.Petersburg State Medical University were analyzed retrospectively. The following groups were composed: patients with herpesviruses infections reactivation (PCR+) without clinical manifestation (n=37), patients with clinically manifest herpesviruses infections (n=21), and patients with CHC (n=28). Control groups were selected using matched samples method from patients with negative test results. HSCT complications rate and one-year survival were compared. Statistical analysis was carried out using SPSS Statistics 22 software.

Results: Herpesviruses infections reactivation was revealed in 61,2% of 343 patients. The complications rate across the groups did not differ significantly. One-year survival (Kaplan-Meier) was significantly lower in the groups with herpesviruses infections (PCR+) without clinical manifestation (52,1% vs 73,5%), manifest herpesviruses infections (38,1% vs 75,0%), and CHC (64,3% vs 92,9%) than in the respective control groups. There were no significant differences between the group with reactivation of herpesviruses infections without clinical manifestation and the group with manifest herpesviruses infections.

Conclusion: Significant impact of herpesviruses infections, including those without clinical manifestation, and HCH with minor symptoms and normal liver functions on one-year survival in patients with hematologic malignancies justifies wider use of antiviral therapy in patients requiring HSCT.

лосимптомного хронического гепатита С с компенсированными функциями печени на одностороннюю выживаемость онкогематологических пациентов обосновывает более широкое применение противовирусной терапии у пациентов, нуждающихся в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: герпес-вирусные инфекции, хронический гепатит С, онкогематологические заболевания, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, односторонняя выживаемость.

Введение

Значимость онкогематологических заболеваний (ОГЗ) для общества трудно переоценить. Так, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц моложе 30 лет гемобластозы занимают первое место. В Российской Федерации в 2018 г. ОГЗ были впервые выявлены в 20,2 случаях на 100 тыс. населения, причем эпидемиологическая ситуация ухудшается: за последнее десятилетие заболеваемость возросла почти на четверть [1].

По мере совершенствования методов и расширения спектра средств терапии прослеживаются положительные тенденции к увеличению продолжительности жизни пациентов с ОГЗ [2].

Одним из ведущих методов лечения гемобластозов с высокой эффективностью является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). При этом значительным препятствием для широкого применения этого метода является посттрансплантационная летальность, достигающая в ряде случаев 20–30%, основная причина которой – инфекционные осложнения бактериальной, вирусной, грибковой природы [3, 4]. Среди них особое место занимают хронические инфекции: герпес-вирусные инфекции и вирусные гепатиты. Их актуальность обусловлена длительным персистированием возбудителя, возможностью реактивации и обострения в условиях отсутствия адекватного иммунного ответа и/или иммуносупрессии, обусловленной методами лечения ОГЗ. Следует отметить широкое распространение этих инфекций как в общей популяции, так и особенно среди онкогематологических пациентов, что связывают с наличием трансфузионного анамнеза. Так, в зависимости от региона инфицированность населения герпес-вирусными инфекциями достигает 80–100%. По данным ВОЗ (2017), в мире диагностируется лишь 20% от числа больных хроническим гепатитом С (ХГС), при этом в 2015 г. в мире был зарегистрирован 71 млн случаев этой инфекции [5].

По данным многочисленных исследований, среди герпес-вирусных заболеваний наибольшее значение в развитии посттрансплантационных осложнений, повышении общей летальности после

Key words: *herpesviruses infections, chronic hepatitis C infection, hematologic malignancies, hemopoietic stem cell transplantation, one-year survival.*

ТГСК имеет цитомегаловирусная инфекция [6–8]. На фоне миелосупрессии наблюдается реактивация цитомегаловирусной инфекции, клинически манифестное течение болезни с множественными органными поражениями, наиболее актуальными из которых являются пневмониты, колиты, геморрагические циститы. С цитомегаловирусной инфекцией связывают повышение риска отторжения и гипофункции трансплантата [9–12]. Реактивация инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, является другой актуальной проблемой после ТГСК. Также показано развитие клинически манифестных форм болезни (лихорадка, сыпь, пневмонит, энцефалит), миелосупрессии, реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), повышение риска отторжения трансплантата [13, 14].

Риск осложнений после ТГСК повышается и при сочетании различных герпес-вирусных инфекций. Так, В. Alves et al. (2017) показали, что комбинированная инфекция, вызванная цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса 1 типа, влияет на тяжесть течения мукозита ротовой полости [15]; С. Anderson-Smits et al. (2020) выявили увеличение риска отторжения трансплантата и возникновения лимфопролиферативных заболеваний после трансплантации при сочетанной цитомегало- и Эпштейна – Барр-вирусной инфекции [16].

В отсутствие специфической профилактики особое место среди парентеральных гепатитов при ОГЗ занимает ХГС. Показано негативное влияние ХГС на гепатотоксичность высокодозной химиотерапии перед ТГСК, а также летальность, развитие веноокклюзионной болезни и частоту рецидивов HCV-ассоциированных неходжкинских лимфом после ТГСК [17, 18, 19]. Длительное время возможности терапии ХГС при гемобластазах были ограничены единственно существовавшим интерфероновым режимом, который имел низкую эффективность, значимо повышал риск отторжения трансплантата и частоту развития РТПХ. В эру препаратов прямого противовирусного действия возможности терапии ХГС при заболеваниях системы крови кардинально изменились. Показаны высокая эффективность, безопасность данного метода лечения, возможность совме-

ния эрадикационного лечения с химиотерапией и ТГСК, что значительно снижает риски тяжелого поражения печени при проведении противоопухолевого лечения у больных ХГС [20, 21].

Цель исследования – оценить влияние реактивации герпес-вирусных инфекций и сопутствующего ХГС на развитие осложнений ТГСК у онкогематологических пациентов и одногодичную выживаемость.

Задачи исследования

1. Проанализировать развитие осложнений ТГСК у онкогематологических пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций без клинических проявлений, с клиническими проявлениями и без герпес-вирусных инфекций.

2. Оценить одногодичную выживаемость онкогематологических пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций без клинических проявлений, с клиническими проявлениями и без маркеров герпес-вирусных инфекций.

3. Сравнить частоту развития осложнений ТГСК у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и без вирусных гепатитов.

4. Оценить одногодичную выживаемость онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и без вирусных гепатитов.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование проведено по результатам анализа истории болезни пациентов научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

В соответствии с целью исследования были отобраны пациенты с онкогематологическими заболеваниями, которым проведена ТГСК в возрасте 14 – 65 лет.

Среди них выделены группы:

– 37 пациентов с признаками реактивации герпес-вирусных инфекций без клинических проявлений. Диагноз подтвержден обнаружением в крови и других биологических средах (бронхоальвеолярный лаваж, биоптат костного мозга, слизистая желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), спинномозговая жидкость, моча) методом ПЦР DNA следующих герпес-вирусов: цитомегаловирус (CMV); вирус Эпштейна – Барр (EBV); вирус герпеса 6 типа (HHV-6); вирусы простого герпеса 1, 2 типа (HSV-1,2). Средний возраст пациентов этой группы составил 35,0 (22,5; 45,5) лет;

– 21 пациент с манифестацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+). У пациентов этой группы, наряду с положительной ПЦР, были выяв-

лены клинические проявления инфекции, в частности, геморрагический цистит, пневмонит, поражение костного мозга, генерализованная инфекция. Средний возраст составил 27,0 (19,0;38,5) лет;

– 28 пациентов с сопутствующим ХГС (ХГС+), средний возраст 32,5 (20,2; 39,0) лет. ХГС подтвержден наличием в крови анти-HCV (метод ИФА) и RNA HCV (метод ПЦР), характеризовался минимальными клиническими проявлениями и преимущественно компенсированными функциями печени. Средние показатели биохимических маркеров гепатита у большинства пациентов были в пределах нормы, в среднем составили: активность АлАТ – 49,5 (30,0;97,5) Ед/л, уровень билирубина – 9,3 (8,2;15,0) мкмоль/л (для определения использован биохимический анализатор «Olimpus AU640», Германия). Пациенты с признаками суб- и декомпенсированного цирроза печени в исследование не включены.

Для решения поставленных задач методом парных выборок подобраны группы сравнения из числа пациентов, получавших ТГСК, без инфекций.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы SPSS Statistics 22. Для описания средних величин использовали медиану, 25-й и 75-й процентиля (Me (25, 75)). Для сравнения малых выборок применили точный критерий Фишера (F). Значимыми считали различия < 0,05. Выживаемость пациентов оценивали методом Каплана – Мейера.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ 554 историй болезни пациентов с ОГЗ, которым была выполнена ТГСК в 2015 – 2016 гг. Из них на герпес-вирусные инфекции обследовано 343 человека. У 210 пациентов в биологических жидкостях обнаружена DNA герпес-вирусов, что свидетельствовало о реактивации герпес-вирусных инфекций у 61,2% больных от числа обследованных.

Структура онкогематологических заболеваний у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций, получавших ТГСК, представлена на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, преобладали пациенты (61,2%) с острыми лейкозами: 37% – с ОЛЛ и 24% – с ОМЛ. Спектр нозологических форм соответствовал показаниям для проведения ТГСК.

При анализе структуры герпес-вирусных инфекций у онкогематологических пациентов, получавших ТГСК, наиболее часто обнаруживали CMV-инфекцию, которая регистрировалась у 75% пациентов, при этом в 43% случаев как моно- и в 31% – как микст-инфекция с другими герпес-вирусами. Частой находкой был HHV-6, который обнаружен у 33,3% пациентов (чаще как микст-инфекция – 24,8% и лишь в 8,5% как моноинфекция). Другие представители герпес-вирусов встречались существенно реже: EBV в 4,3% случаев и HSV-1,2 – 3,3%.

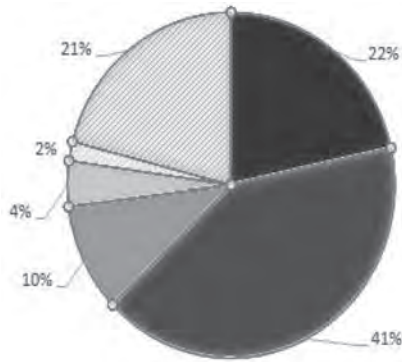


Рис. 1. Структура онкогематологических заболеваний у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+), получавших ТГСК: *ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ХМЛ – хронический миелолейкоз, ЛХ – лимфома Ходжкина, НХЛ – неходжкинские лимфомы

Для решения поставленных задач из числа пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) сформирована группа, в которую вошли пациенты без клинических проявлений инфекции (n = 37).

Методом парных выборок подобрана группа сравнения из пациентов со сходными онкогематологическими диагнозами и отрицательными ре-

зультатами (ПЦР-) на герпес-вирусные инфекции (n = 34). Как видно из рисунка 2, группы пациентов сопоставимы по полу, возрасту и типу ТГСК.

Провели сравнение количества осложнений, развившихся в течение 365 дней после ТГСК у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций и пациентов без маркеров герпес-вирусов (табл. 1).

Как видно из данных таблицы 1, можно судить о тенденции к более частому развитию цитопенических осложнений у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций, однако достоверных различий не выявлено.

Наряду с бессимптомной реактивацией герпес-вирусных инфекций, у части пациентов были выявлены их клинические проявления (манifestация). В связи с этим была выделена группа из 21 пациента с клинической манифестацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+). Наиболее часто встречались геморрагический цистит (6 пациентов – 29%), пневмонит (5 пациентов – 24%), генерализованная инфекция (5 пациентов – 24%), реже – поражение ЖКТ (2 пациента – 10%). Методом парных выборок была подобрана группа сравнения из числа пациентов с отрицательными результатами обследования (ПЦР-) на герпес-вирусные инфекции (n = 20). Группы сопоставимы по диагнозам ОГЗ, полу, возрасту, типу ТГСК (рис. 3).

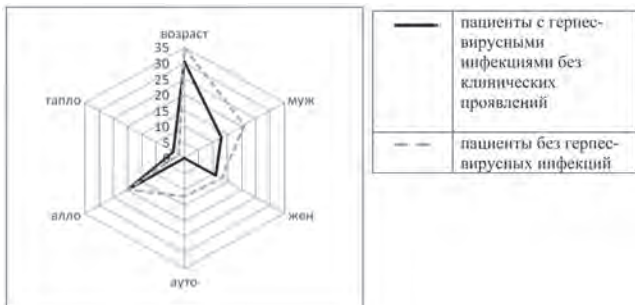


Рис. 2. Сравнительная характеристика онкогематологических пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) без клинических проявлений и группы пациентов без маркеров активности герпес-вирусных инфекций

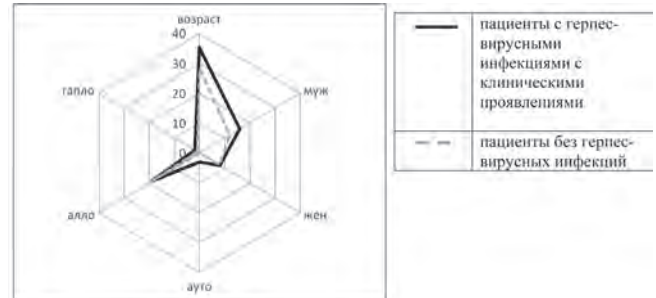


Рис. 3. Сравнительная характеристика онкогематологических пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций и клиническими проявлениями и пациентов без маркеров активности герпес-вирусных инфекций

Таблица 1

Количество осложнений ТГСК у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций без клинических проявлений и пациентов без инфекций

Осложнения после ТГСК	Онкогематологические пациенты		F (точный критерий Фишера)
	с герпес-вирусными инфекциями (ПЦР+) без клинических проявлений, n = 37	без герпес-вирусных инфекций (ПЦР-), n = 34	
Фебрильная нейтропения	15	8	0,14
Отторжение/неприживление/гипофункция трансплантата	3	0	0,24
Панцитопения	19	11	0,15
Острая РТПХ	10	7	0,59

У пациентов с клиническими проявлениями герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) в сравнении с пациентами без инфекций значимых различий по количеству осложнений ТГСК не обнаружено (табл. 2), как и в случаях с субклинической реактивацией герпес-вирусных инфекций.

Таблица 2

Количество осложнений ТГСК у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций с клиническими проявлениями и пациентов без инфекций

Осложнения после ТГСК	Онкогематологические пациенты		F (точный критерий Фишера)
	с клиническими проявлениями герпес-вирусных инфекций (ПЦР+), n = 21	без герпес-вирусных инфекций (ПЦР-), n = 20	
Фебрильная нейтропения	3	5	0,45
Отторжение/неприживление/гипофункция трансплантата	5	1	0,18
Панцитопения	13	9	0,35
Острая РТПХ	9	8	0,99

Объективным критерием влияния инфекций на результаты ТГСК у онкогематологических пациентов может служить оценка выживаемости в течение 365 дней после ТГСК методом Каплана – Мейера.

Одногодичная выживаемость в группе пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) без клинических проявлений оказалась достоверно меньше, чем в группе пациентов без инфекций (рис. 4), 52,1% и 73,5%, логранговый критерий 0,033 соответственно. Таким образом, наличие реактивации герпес-вирусных инфекций даже в отсутствие клинических проявлений оказывает значимое влияние на выживаемость пациентов.

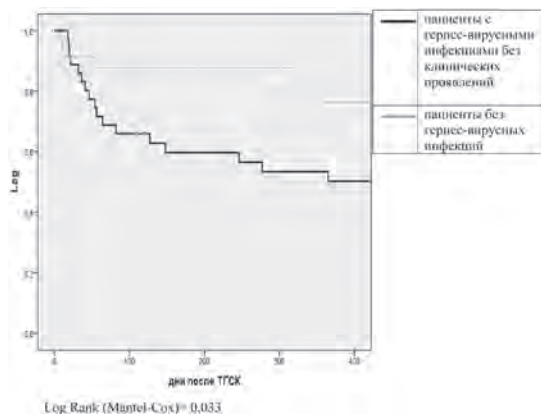


Рис. 4. Одногодичная выживаемость пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) без клинических проявлений и пациентов без маркеров герпес-вирусных инфекций

Можно предположить, что различные варианты клинических проявлений герпес-вирусных инфекций, рассматриваемые как инфекционные осложнения, также влияют на продолжительность жизни пациентов после ТГСК. Сравнительный анализ выживаемости пациентов с клиническими проявлениями герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) и аналогичной группы пациентов без инфекции (38,1% vs 75,0%) также установил достоверно худшую выживаемость у пациентов с манифестными герпес-вирусными инфекциями (рис. 5).

Для определения значимости влияния именно клинических признаков реактивации герпес-вирусных инфекций на результаты ТГСК мы сопоставили одногодичную выживаемость у пациентов с герпес-вирусными инфекциями (ПЦР+) без клинических проявлений и с клинической манифестацией инфекций (рис. 6).

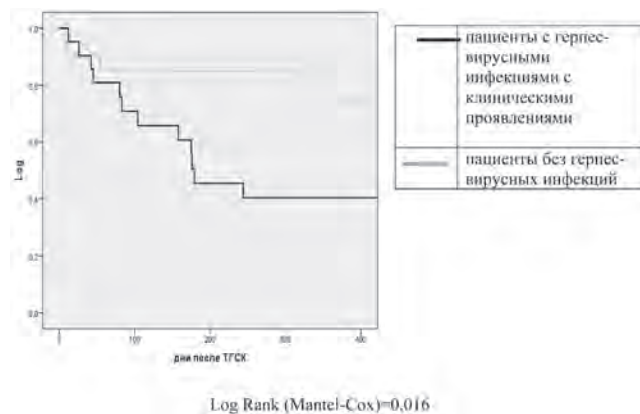


Рис. 5. Одногодичная выживаемость пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций с клиническими проявлениями и пациентов без маркеров герпес-вирусных инфекций

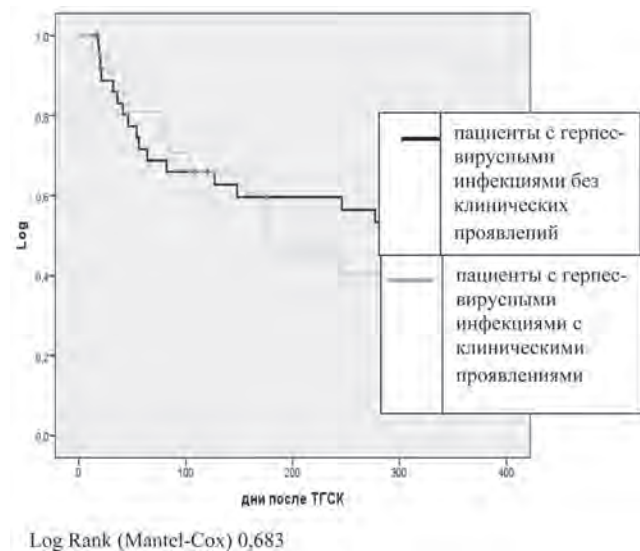


Рис. 6. Одногодичная выживаемость пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций (ПЦР+) без клинических проявлений и пациентов с манифестацией клинических проявлений герпес-вирусных инфекций (ПЦР+)

Как видно из кривых выживаемости Каплана – Мейера, различий в выживаемости пациентов с субклинической и манифестной реактивацией герпес-вирусных инфекций не обнаружено (52,1% и 38,1% соответственно).

Хронический гепатит С – часто встречающееся сопутствующее заболевание у онкогематологических пациентов – представляет сложности в трактовке его влияния на течение и результаты лечения ОГЗ. Это связано с длительным торпидным течением этой инфекции и отсутствием клинических проявлений, компенсированными функциями печени у большинства пациентов. Вместе с тем, ХГС стал лидирующим в ряду хронических вирусных гепатитов, что в первую очередь обусловлено успешной вакцинацией против гепатита В.

Мы провели оценку влияния сопутствующего ХГС на результаты лечения онкогематологических пациентов методом ТГСК.

Проведена оценка осложнений, возникающих у пациентов с сопутствующим ХГС и в группе сравнения. Подбор групп осуществлен с использованием метода парных выборок. Подобраны пары пациентов с одинаковыми онкогематологическими диагнозами. В группу исследования (ХГС +) включены 28 человек. В группу сравнения отобраны 28 пациентов, не имеющих в анамнезе вирусных гепатитов, при отсутствии в крови HBsAg и анти-HCV. Группы сходны по полу, возрасту и типу ТГСК. Сравнительная характеристика групп пациентов представлена на рисунке 7.

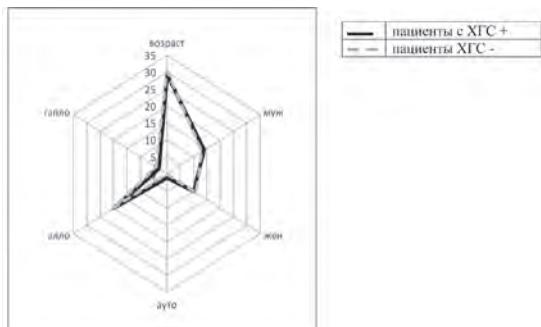


Рис. 7. Характеристика сравниваемых групп онкогематологических пациентов, получивших ТГСК (с сопутствующим ХГС и без него)

Как видно из данных таблицы 3, у больных с сопутствующим ХГС существенно чаще встречалась панцитопения, в сравнении с пациентами без гепатита ($F=0,006$).

Проведена оценка одногодичной выживаемости в исследуемых группах с использованием метода Каплана – Мейера. В группе онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС летальные исходы отмечены у 10 пациентов, одногодичная выживаемость составила 64,3%; в группе без гепатита летальные исходы были в двух случаях, одногодичная выживаемость составила 92,9%. Следовательно, сопутствующий ХГС оказывает существенное негативное влияние на одногодичную выживаемость у онкогематологических пациентов ($\text{LogRang} = 0,044$).

Таким образом, ТГСК у онкогематологических пациентов в 61% случаев проводится в условиях реактивации герпес-вирусных инфекций. Достоверного влияния этих инфекций на развитие осложнений ТГСК нами не обнаружено, однако целесообразно увеличить число наблюдений. Установлено значимое влияние герпес-вирусных инфекций на одногодичную выживаемость пациентов после ТГСК. Важно подчеркнуть, что достоверно худшие показатели выживаемости обнаружены у пациентов не только с клинической манифестацией, но и с субклинической реактивацией герпес-вирусных инфекций. Это служит основанием для более широкого использования противовирусной терапии у пациентов, нуждающихся в ТГСК.

Хронический гепатит С при субклиническом и малосимптомном течении увеличивает риск осложнений ТГСК (панцитопения) и ухудшает одногодичную выживаемость пациентов. Успешный опыт применения препаратов прямого противовирусного действия для лечения ХГС, в том числе у онкогематологических пациентов, обосновывает первоочередное применение противовирусной терапии у пациентов, нуждающихся в ТГСК.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Капри-

Таблица 3

Количество осложнений ТГСК у пациентов у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и без ХГС

Осложнения после ТГСК	Онкогематологические пациенты		F (точный критерий Фишера)
	с сопутствующим ХГС (ПЦР +) n = 28	без вирусных гепатитов n = 28	
Панцитопения	20	9	0,006
Фебрильная нейтропения	9	9	1,000
Отторжение трансплантата	4	1	0,350
Острая РТПХ	8	4	0,210

на [и др.] — М.: МНИОМ им. А.П.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 250 с.

2. Жигулева, Л.Ю. Анализ показателей выживаемости больных гемобластозами в Санкт-Петербурге на популяционном уровне / Л.Ю. Жигулева, К.М. Абдулкадыров // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2016. — Т.11, №3. — С. 111–121

3. Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *The Lancet*. 2014 Dec;15(13):E606-19.

4. Bollard CM, Heslop HE. T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood*. 2016 Jun 30;127(26):3331-40.

5. ВОЗ: Глобальный доклад по гепатиту, 2017 г. WHO/HIV/2017.06 <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017>

6. Stern L, Withers B, Avdic S, et al. Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol*. 2019 May;10:1186. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6546901/pdf/fmicb-10-01186.pdf> (дата обращения 20.10.2020)

7. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther*. 2018 Mar;7(1):1-16.

8. Giménez E, Torres I, Albert E, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Am J Transplant*. 2019 Sep;19(9):2479-94.

9. Blyth E, Withers B, Clancy L, Gottlieb D. CMV-specific immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation. *Virulence*. 2016 Nov 16;7(8):967-80.

10. Васильева, В.А. Геморрагический цистит как осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / В.А. Васильева [и др.] // Cellular Therapy and Transplantation. — 2017. — Т. 6, № 3. — С. 89–91.

11. Дмитрова, А.А. Влияние режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на восстановление ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / А.А. Дмитрова [и др.] // Материалы докладов V Конгресса гематологов России. Гематология и трансфузиология. — 2020. — Т. 65, № 1. — Приложение № 1 — С.139.

12. Рудакова, Т.А. Тяжелая гипофункция трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов: частота, факторы риска, исходы / Т.А. Рудакова [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2019. — Т.12, №3. — С. 309–318.

13. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al; 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019 Nov;104(11):2155-63.

14. Morris MI, Kotton CN, Wolfe C (Eds.). *Emerging Transplant Infections: Clinical Challenges and Implications*. 1st ed. Springer Nature Switzerland AG 2020. Haidar G. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: Forgotten Viruses in Transplantation. https://link.springer.com/referenceeworkentry/10.1007/978-3-030-01751-4_28-1 (дата обращения: 20.10.2020)

15. Alves B, Torregrossa VR, Braz-Silva PH, et al. The Presence of CMV and HSV-1 Reactivation in Saliva May Play a Role in the Oral Mucositis Severity. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017 March 23(3):S266.

16. Anderson-Smits C, Baker ER, Hirji I. Coinfection rates and clinical outcome data for cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in post-transplant patients: A systematic review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2020;00:e13396. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/tid.13396> (дата обращения: 20.10.2020).

17. Ramos CA, Saliba RM, de Pádua L, et al. Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):249-57.

18. Peffault de Latour R, Ribaud P, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients. *J Hepatol*. 2008 Jun;48(6):1008-17.

19. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1404-10.

20. Kyvernitakis A, Mahale P, Popat UR, Jiang Y. Hepatitis C virus infection in patients undergoing hematopoietic cell transplantation in the era of direct-acting antiviral agents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Apr; 22(4): 717-22.

21. Cunningham HE, Shea TC, Grgic T, Lachiewicz AM. Successful treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antivirals during hematopoietic cell transplant. *Transpl Infect Dis* 2019 Jun 26;21(3):e13091.

References

1. Kaprin A.D. et al. (Ed.) *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) Moscow, 2019* (in Russian).

2. Zhiguleva L.Yu, Abdulkadyrov K.M. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2016;11(3):111-21 (in Russian).

3. Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *The Lancet*. 2014 Dec;15(13):E606-19.

4. Bollard CM, Heslop HE. T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood*. 2016 Jun 30;127(26):3331-40.

5. WHO global hepatitis report, 2017 WHO/HIV/2017.06 <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017>

6. Stern L, Withers B, Avdic S, et al. Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol*. 2019 May;10:1186. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6546901/pdf/fmicb-10-01186.pdf> (as of 20.10.2020)

7. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther*. 2018 Mar;7(1):1-16.

8. Giménez E, Torres I, Albert E, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Am J Transplant*. 2019 Sep;19(9):2479-94.

9. Blyth E, Withers B, Clancy L, Gottlieb D. CMV-specific immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation. *Virulence*. 2016 Nov 16;7(8):967-980.

10. Vasil'eva V.A., Parovichnikova E.N., Drovkov M.Yu., et al. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2017;6(3):89-91 (in Russian).

11. Dmitrova, A.A., Drovkov M.Yu., Shmarov V.A. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020; 65(1):139.

12. Rudakova T.A., Kulagin A.D., Klimova O.U. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2019;12(3):309-18 (in Russian).

13. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Guidelines from

the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019 Nov;104(11):2155-63.

14. Morris MI, Kotton CN, Wolfe C (Eds.). *Emerging Transplant Infections: Clinical Challenges and Implications*. 1st ed. Springer Nature Switzerland AG 2020. Haidar G. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: Forgotten Viruses in Transplantation. https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-030-01751-4_28-1 (as of 20.10.2020)

15. Alves B, Torregrossa VR, Braz-Silva PH, et al. The Presence of CMV and HSV-1 Reactivation in Saliva May Play a Role in the Oral Mucositis Severity. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017 March 23(3):S266.

16. Anderson-Smits C, Baker ER, Hirji I. Coinfection rates and clinical outcome data for cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in post-transplant patients: A systematic review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2020;00:e13396. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/tid.13396> (as of: 20.10.2020).

17. Ramos CA, Saliba RM, de Pádua L, et al. Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):249-57.

18. Peffault de Latour R, Ribaud P, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients. *J Hepatol*. 2008 Jun;48(6):1008-17.

19. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1404-10.

20. Kyvernitakis A, Mahale P, Popat UR, Jiang Y. Hepatitis C virus infection in patients undergoing hematopoietic cell transplantation in the era of direct-acting antiviral agents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Apr; 22(4): 717-22.

21. Cunningham HE, Shea TC, Grgic T, Lachiewicz AM. Successful treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antivirals during hematopoietic cell transplant. *Transpl Infect Dis* 2019 Jun 26;21(3):e13091.

Авторский коллектив:

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: antonovtv28@yandex.ru

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

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

Романова Мария Александровна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: mromanova81@mail.ru

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