

1. Braae U.C. Epidemiology of *Taenia saginata* taeniosis/cysticercosis: a systematic review of the distribution in the Americans / U.C. Braae, L.F Thomas, L.J Robertson // *Parasites and Vectors*. – 2018. – №20
2. Laranjo-Gonzalez M. Epidemiology of taeniosis/cysticercosis in Europe, a systematic review: Western Europe / M. Laranjo-González, B. Devleeschauwer, C. Trevisan. – *Parasites and Vectors*. – 2017. – №21
3. Webb C.M. Update on the diagnosis and management of neurocysticercosis / C.M. Webb, A.C. White // *Current Infectious Disease Reports*. – 2016. – №18

УДК 616.98-616.419

**Климкович С.М., Романова О.Н.  
ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ ПОСЛЕ  
АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ  
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

Кафедра детских инфекционных болезней  
Белорусский государственный медицинский университет  
Минск, Республика Беларусь

**Klimkovich S.M., Romanova O.N.  
FEATURES OF CYTOMEGALOVIRUS ACTIVATION IN CHILDREN AND  
YOUNG ADULTS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL  
TRANSPLANTATION**

Department of Pediatric Infectious Diseases  
Belarusian State Medical University  
Minsk, Republic of Belarus

E-mail: klimkovitchsvetlana@yandex.ru

**Аннотация.** В статье приведены частота активации цитомегаловирусной инфекции у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Даны особенности реактивации и клинические формы цитомегаловирусной инфекции.

**Annotation.** The article presents the frequency of activation of cytomegalovirus infection in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The features of reactivation and clinical forms of cytomegalovirus infection are given.

**Ключевые слова:** цитомегаловирус, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, молодые взрослые.

**Keywords:** cytomegalovirus, hematopoietic stem cell transplantation, children, young adults.

**Введение**

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) продолжает оставаться наиболее эффективным методом лечения лейкозов высокой группы риска [1]. Однако вирусные осложнения, возникающие в раннем посттрансплантационном периоде, значительно лимитируют успешность данного метода лечения. Причиной вирусных осложнений в посттрансплантационном периоде может быть не только первичное инфицирование, но и реактивация присутствующих в латентной форме вирусов.

Одной из самых актуальных проблем современной онкогематологии является активация латентной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в раннем посттрансплантационном периоде. Опасность последней связана с высоким риском развития органических нарушений (цитомегаловирусная болезнь (ЦМВ-болезнь)), причем на фоне миелоиндуцированной иммуносупрессии и подавления, прежде всего, Т-клеточного звена иммунитета, они протекают особенно тяжело. Несмотря на активное внедрение в клиническую практику схем упреждающей терапии, активация ЦМВИ происходит в 50-70% случаев, а ЦМВ-болезнь, по современным данным, развивается у 5% — 30% пациентов, с поражением различных органов: легких, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, костного мозга, с возможным отторжением трансплантата [2,3].

В ряде исследований показано, что и гемопоэтические предшественники могут являться латентным резервуаром инфекции и передавать вирусный геном периферическим клеткам, что значительно увеличивает риск развития потенциально опасных для жизни ЦМВ-ассоциированных осложнений [4].

**Цель исследования** – изучение особенностей активации цитомегаловирусной инфекции у детей и молодых взрослых после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведено когортное ретроспективное исследование. Проанализированы медицинские карты стационарного больного 29 детей и молодых взрослых (18 – 29 лет); медиана возраста – 14,0 лет, которые проходили лечение по поводу различных форм острого лейкоза на базе ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» с сентября 2018 г. по сентябрь 2020 г. За указанный период было проведено 29 алло-ТГСК. При включении пациентов в исследование учитывались: пол, возраст на момент алло-ТГСК, родственное отношение донора по отношению к реципиенту и совместимость по HLA-антигенам, серологический статус донора и реципиента (Д/Р) до трансплантации.

При подготовке донора к процедуре забора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК, CD34+) донору проводился комплекс вирусологических исследований крови (антитела (АТ) класса G (Ig G) к ЦМВ) для планирования дальнейшей тактики противовирусной профилактики. Всем пациентам, имеющим показания к проведению алло-ТГСК, перед началом режима кондиционирования выполнялось повторное медицинское обследование,

включающее вирусологические исследования иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы «Abbott» – АТ к ЦМВ IgM, G (сыворотка крови), методом ПЦР с использованием реактивов фирмы «АмплиСенс» – ДНК ЦМВ (сыворотка крови).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью непараметрических методов статистики с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Количественные данные представлены в виде медианы и размаха ( $Me (N_{min} \dots N_{max})$ ), категориальные в виде количества и процента от численности в группе ( $n (\%)$ ).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Большинство трансплантаций было выполнено пациентам с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) – 16 (55%) и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) – 11 (38%). По поводу острого бифенотипического лейкоза выполнено 2 алло-ТГСК (7%). Проведенные алло-ТГСК от родственных доноров составили 48% (14 доноров), из них: совместимая родственная/сиблинг – 4 (13,7%), совместимая родственная/несиблинг – 1 (3,5%), гаплоидентичная – 9 (31%). От неродственных – 52% (15 доноров), из них: совместимая неродственная – 14 (48,3%), несовместимая неродственная – 1 (3,5%). Распределение по полу было следующим: пациенты мужского пола – 15 (52%), женского – 14 (48%). Средний возраст на момент алло-ТГСК составил 14,0 (2...29) лет.

Активация латентной ЦМВИ в посттрансплантационном периоде произошла у 11 пациентов (38%) с медианой активации +60 (4...235) дней. Среди них: было 6 пациентов мужского пола (54,5%) и 5 – женского (45,5%). В возрастном аспекте преобладали пациенты старше 14 лет (72%). Реже реактивацию ЦМВИ наблюдали у детей до 14 лет (28%). Полученные нами данные можно объяснить увеличением серопозитивности населения (Ig G+) с возрастом ( $p < 0,05$ ).

Наибольшая частота реактивации инфекции – 55,5% ( $n=5$ ) наблюдалась у пациентов после гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК). Гапло-ТГСК – универсальный метод лечения пациентов с острыми лейкозами, HLA-совместимого донора которым найти не удалось. Однако, с целью минимизации иммунологических осложнений, данный способ требует проведения Т-клеточной деплеции, которая является значимым фактором риска реактивации ЦМВИ, поскольку ассоциирована с увеличением продолжительности иммунореконституции [2]. Частота реактивации при родственной и неродственной трансплантации была сравнима и составила 20,0% ( $n=1$ ) и 35,7% ( $n=5$ ) соответственно. Полученные результаты соответствуют литературным данным [2,3].

Нами были проанализированы случаи реактивации ЦМВИ в зависимости от сроков после трансплантации при различных вариантах алло-ТГСК. Число пациентов при каждом варианте алло-ТГСК было принято за 100%. Наиболее угрозным периодом реактивации ЦМВИ независимо от вида алло-ТГСК стал 1-й месяц (63,6% всех случаев): при родственной трансплантации репликация

вируса в этом периоде наблюдалась в 100% случаев, при неродственной и гаплоидентичной – 80% и 40% соответственно. Максимальным сроком, когда был зарегистрирован первичный эпизод активации инфекции, стал 8 месяц после трансплантации; данный случай был зарегистрирован у 1 пациента после гаплоидентичной алло-ТГСК.

ЦМВ-серопозитивность у реципиента до трансплантации является не только главным фактором риска реактивации инфекции, но и, как указывают многие исследования, суррогатным маркером летальности [4]. Сочетания серологического ЦМВ-статуса доноров и реципиентов (Д/Р) представлен на рис.1. Активацию инфекции в посттрансплантационном периоде наблюдали у 7 пациентов (33%), имевших статус «Д+/Р+», и у 4 реципиентов (67%) – «Д-/Р+», что соотносится с публикуемыми данными [2]. У реципиентов с отрицательным серологическим статусом случаев реактивации ЦМВИ выявлено не было.

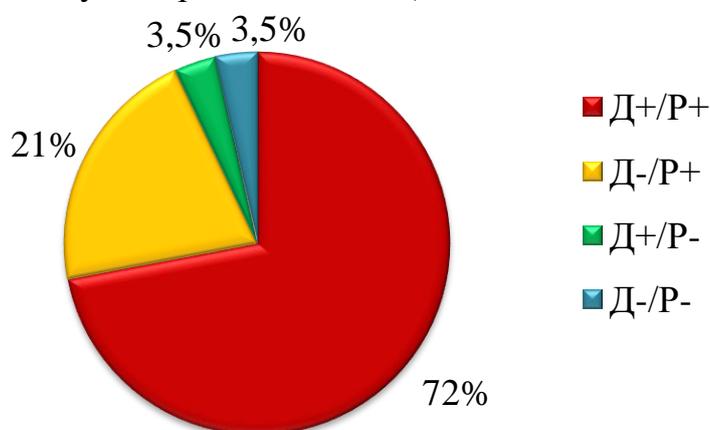


Рис.1. ЦМВ-статус донора и реципиента до трансплантации

Согласно рекомендациям Европейской рабочей группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) положительный результат ПЦР являлся поводом для начала упреждающей терапии. Терапию (ганцикловир 5 мг/кг в сутки) получили все пациенты с установленной ЦМВ-ДНК-емией (n=11). На фоне упреждающей терапии ЦМВ-болезнь развилась у 5 реципиентов (45%), частота ЦМВ-болезни в общей когорте – 17%. Все случаи клинической манифестации инфекции отмечались в раннем посттрансплантационном периоде (до +100 дня): с +12 до +81 дня с медианой установления диагноза +54 дня. У одного пациента был диагностирован ЦМВ-ассоциированный гепатит (на +12 день), двое развили сочетанную клинику ЦМВ-колита и панцитопении (на +63 и +81 день) и у двоих пациентов была диагностирована ЦМВ-панцитопения (+48 и +66 день соответственно).

#### **Выводы:**

1. Активация латентной ЦМВИ является одной из наиболее значимых проблем посттрансплантационного периода. Показатель реактивации инфекции в нашем исследовании ниже литературных данных, что можно объяснить активным лабораторным мониторингом и совершенствованием системы инфекционного контроля в отделении трансплантации.

2. Риск активации ЦМВИ увеличивается в период стойкого клеточного иммунодефицита (1-й месяц после алло-ТГСК), с возрастом, при использовании гаплоидентичного донора и при сочетании серологического статуса донора и реципиента «Д-/Р+».

3. Несмотря на активную упреждающую стратегию, ЦМВ-болезнь развивается у 45% ЦМВ-положительных реципиентов, с преобладанием в клинике явлений гепатита, колита, панцитопении. Невысокие показатели эффективности упреждающей терапии, очевидно, связаны с развитием резистентности вируса к ганцикловиру.

#### **Список литературы:**

1. Алейникова О.В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах у детей, подростков и молодых взрослых в Республике Беларусь / О.В. Алейникова, П.Г. Янушкевич, Ю.Е. Марейко // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – №19(2). – С. 62-70

2. Boeckh M. New insights into cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplant // Clinical Advances in Hematology & Oncology. – 2017. – Vol. 15(7). – P. 515-517

3. Sousa H. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review / H. Sousa, D. Boutolleau, J. Ribeiro // Biology of blood and marrow transplantation. – 2014. – Vol. 20. – P. 1958-1967

4. Zhou W. Diamond, Impact of donor CMV status on viral infection and reconstitution of multifunction CMV-specific T-cells in CMV-positive transplant recipients // Blood. – 2009. – Vol. 113 – P. 6465-6476

УДК 616.981.21/.958.7

**Милушкин И. С., Хаманова Ю.Б., Чашчина С.Е.**

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ШКАЛЫ VESICARE ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

Кафедра инфекционных болезней и клинической иммунологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Milushkin I.S., Khamanova Yu.B., Chashchina S.E.**

### **USING THE VESICARE SCALE TO ASSESS SEVERITY IN ADULT PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS**

Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology

Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation