

С.М. Климкович

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ С ОСТРЫМИ
ЛЕЙКОЗАМИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

Научные руководители: д-р мед. наук, проф. О.Н. Романова,

канд. мед. наук, доц. Н.В. Мигаль

Кафедра детских инфекционных болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

S.M. Klimkovich

**CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF CYTOMEGALOVIRUS
INFECTION IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH ACUTE
LEUKEMIAS WHO UNDERGONE ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC
STEM CELL TRANSPLANTATION**

Tutors: professor O.N. Romanova, associate professor N.V. Migal

Department of Pediatric Infectious diseases, Minsk

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье приведены результаты исследования клинико-лабораторных характеристик цитомегаловирусной инфекции у детей и молодых взрослых с острыми лейкозами, получивших алло-ТГСК на базе ГУ «РНПЦ ДОГИ».

Ключевые слова: цитомегаловирус, ЦМВ-болезнь, алло-ТГСК, острый лейкоз, дети.

Resume: The article contains the results of clinical and laboratory characteristics of cytomegalovirus infection research in children and young adults with acute leukemias who undergone allo-HSCT in the BRCPOH.

Keywords: cytomegalovirus, CMV disease, allo-HSCT, acute leukemia, children.

Актуальность. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) продолжает оставаться наиболее эффективным методом лечения лейкозов высоких групп риска и, в ряде случаев, является «терапией спасения» для пациентов, имеющих неудовлетворительный ответ на стандартную терапию. На сегодняшний день существует ряд проблем, связанных с особенностями иммунорекогнитуции у детей в посттрансплантационном периоде, и, как результат, иммунологическими и инфекционными осложнениями. Одной из подобного рода нерешенных проблем инфекционного профиля является активация латентной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в посттрансплантационном периоде. Как показывают исследования, 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: определить факторы, способствующие ЦМВ-реактивации и ее трансформации в цитомегаловирусную болезнь (ЦМВ-болезнь); дать характеристику клиническим проявлениям ЦМВ-болезни и исходам алло-ТГСК.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ клинико-anamnestических и лабораторных данных 28 детей и молодых взрослых с острым лейкозом (медиана возраста – 14,0 лет), перенесших 29 алло-ТГСК в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии за период с 01.09.2018 по 01.09.2020 гг. Подготовка доноров и реципиентов, а также процедура алло-ТГСК проводились в соответствии с действующими протоколами. Временем реактивации инфекции (день +) являлся период первого лабораторно зафиксированного эпизода ЦМВ-ДНК-емии после алло-ТГСК. Ранней реактивацией считали активацию ЦМВИ до дня +100 после алло-ТГСК, поздней – после дня +100. ЦМВ-болезнь диагностировалась при морфо-гистологическом подтверждении и положительной ПЦР. Медиана наблюдения за пациентами – 1,1 года. При сравнении категориальных факторов использовалась бинарная конечная точка «реактивация ЦМВИ есть / реактивации нет» с определением точного критерия Фишера ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Большинство трансплантаций было выполнено пациентам с острым лимфобластным – 16 (55%) и острым миелоидным лейкозами – 11 (38%), 7% ($n=2$) – с бифенотипическим лейкозом. Распределение реципиентов по полу было следующим: пациенты мужского пола – 15 (52%), женского – 14 (48%).

Реактивация ЦМВИ произошла у 38% пациентов ($n=11$) с медианой реактивации +60 (+4...+235) дней после алло-ТГСК. В возрастном аспекте реактивацию инфекции чаще наблюдали у пациентов старше 14 лет ($p=0,05$). Доля ранней ЦМВ-реактивации – 72,7% ($n=8$), поздней – 27,3% ($n=3$).

На момент алло-ТГСК 76% доноров (Д) и 93% реципиентов (Р) были серопозитивны в отношении ЦМВ (имели IgG к ЦМВ). При анализе влияния серологического статуса донора и реципиента на риск реактивации ЦМВИ было установлено, что статус «Д-/Р+» значимо чаще приводил к ЦМВ-реактивации по сравнению с другими вариантами («Д+/Р+», «Д-/Р-», «Д+/Р-»), $p < 0,01$ [2]. Полученные результаты соответствуют литературным данным [4]. Активация латентной ЦМВИ произошла у 55,5% реципиентов гаплоидентичного трансплантата ($n=5$), 35,7% ($n=5$) – неродственного HLA-совместимого трансплантата и у 20% ($n=1$) – родственного HLA-совместимого трансплантата.

При анализе параметров предтрансплантационной подготовки установлена статистически значимая связь между использованием стволовых клеток периферической крови (СКПК) в качестве источника ГСК и реактивацией инфекции по сравнению с клетками костного мозга, $p=0,002$ [1]. Показатели реактивации ЦМВИ при использовании различных режимов и параметров кондиционирования (миелоаблативный режим кондиционирования (МАК), использование антитимоцитарного глобулина (АТГ) и тотального облучения тела (ТОТ)) были сравнимы (37,5%, 41,6% и 35,7%), однако различия не достигли статистической значимости.

Согласно рекомендациям 7-й Европейской конференции по инфекциям у пациентов с лейкозами (ЕСИЛ-7, 2017) лабораторно подтвержденная методом ПЦР ЦМВ-ДНК-емия являлась поводом для начала упреждающей терапии. Терапию (ганцикловир 5 мг/кг в сутки) получили все пациенты с установленной ДНК-емией ($n=11$). Получение двух отрицательных результатов количественной ПЦР (исчезновение копий вируса) являлось поводом для отмены препарата [3]. В нашем исследовании у 5 реципиентов зарегистрирована клиника ЦМВ-болезни с медианой установления диагноза

+54 (+12...+81) дня. Клинические формы были представлены гепатитом, колитом, панцитопенией. Случаи панцитопении и гепатита за период наблюдения были ассоциированы с благоприятными исходами алло-ТГСК. Трудности в дифференциальной диагностике и, как следствие неблагоприятные исходы (смерть), были связаны с наличием у 2-х пациентов ЦМВ-колита и кишечной острой реакции «трансплантат против хозяина» 4-й степени. В результате анализа было установлено, что развитие ЦМВ-болезни у пациентов с реактивацией инфекции ассоциировано с наличием клинически значимой (II-IV степени) оРТПХ ($p=0,01$).

Убедительных данных о влиянии ЦМВ-реактивации на исходы алло-ТГСК (рецидивы, смерть) получено не было ($p>0,05$).

Заключение. Цитомегаловирус играет важную роль в возникновении осложнений у пациентов после алло-ТГСК. Прежде всего это реализуется как через прямой (органное вовлечение), так и непрямой (потеря трансплантата, развитие конкурентных грибковых и бактериальных инфекций) эффекты действия вируса. При выборе донора следует при возможности использовать клетки костного мозга серопозитивных родственных HLA-совместимых доноров для серопозитивных реципиентов. Поскольку ЦМВ-реактивация и наличие оРТПХ 2-4 степени связаны с высочайшим риском развития органных ЦМВ-осложнений, немаловажным аспектом является своевременная дифференциальная диагностика этих состояний, которая ввиду наличия общих органов-мишеней, а также клинических и морфо-гистологических изменений, имеет свои сложности. Сочетанное течение оРТПХ и ЦМВ-болезни, а также необходимость одновременного лечения последних способствуют возникновению порочного круга «гормонотерапия-противовирусная терапия» и требуют дальнейших исследований с целью определения оптимальных терапевтических подходов к ведению данных групп пациентов.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 6 статей в сборниках материалов, 5 тезисов докладов, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс (кафедра детских инфекционных болезней УО «БГМУ»).

Литература

1. Климкович, С. М. Роль предтрансплантационной подготовки в реактивации цитомегаловирусной инфекции у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток / С. М. Климкович, О. Н. Романова // «Фундаментальная наука в современной медицине – 2021»: материалы сателлитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Минск, 2021. – С. 107-111.
2. Климкович, С. М. Цитомегаловирусная инфекция у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с острыми лейкозами / С. М. Климкович, О. Н. Романова, Н. В. Мигаль // «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2021»: сборник материалов LXXV Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных. – Минск, 2021. – С. 542-547.
3. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7) / P. Ljungman, R. Camara, Ch. Robin et al. // Lancet Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 19. – P. 260-272.
4. Scoring system for clinically significant CMV infection in seropositive recipients following allogenic hematopoietic cell transplant: an SFGM-TC study/ D. Beauvais, E. Drumez, D. Blaise et al.// Bone Marrow Transplant. – 2021. – Vol. 56, №6. – P. 1305-1315.