

DOI: <https://doi.org/10.24287/j.1026>

EDN:

Влияние моноклональных антител на реактивацию герпесвирусных инфекций и несостоятельность трансплантата у детей в раннем периоде после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Юдинцева О.С., Кожокарь П.В., Цветкова Л.А., Рахманова Ж.З., Ефизова Е.В., Осипова А.А., Быкова Т.А., Антонова Т.В., Побегалова О.Е., Паина О.В., Семенова Е.В., Зубаровская Л.С.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить реактивацию герпесвирусных инфекций с учетом влияния предтрансплантационной терапии моноклональными антителами у детей в раннем периоде после алло-ТГСК, оценить влияние герпесвирусных инфекций на несостоятельность трансплантата и развитие синдрома активации макрофагов.

Материалы и методы. Проанализировано 249 первых алло-ТГСК с 2018 по 2023 год. Проанализирована частота реактивации вирусной инфекции, развитие синдрома активации макрофагов и несостоятельности трансплантата. Проведен анализ факторов риска несостоятельности трансплантата. 53 пациента (21%) не были обследованы на вирусную инфекцию и были исключены из исследования.

Результаты. Реактивация вирусной инфекции до дня +100 выявлена у 155 пациентов (79%), медиана времени реактивации 24 дня после ТГСК. Несостоятельность трансплантата наблюдалась у 81 пациента (32,5%), причем у 66 из них (75%) этому предшествовала реактивация герпесвирусных

инфекций. Синдром активации макрофагов диагностирован у 33 пациентов (13,2%), у 29 (87%) впоследствии развилась несостоятельность трансплантата, в основном первичное неприживление у 18 (54%) пациентов. Предтрансплантационная терапия моноклональными антителами проведена 72 пациентам, вирусная инфекция развилась у 46 (63,8%), у 28,9% с реактивацией вирусной инфекции развилась несостоятельность трансплантата, в основном первичное неприживление.

Заключение. Реактивация герпесвирусных инфекций, развитие синдрома активации макрофагов и применение моноклональных антител до проведения алло-ТГСК являются факторами риска несостоятельности трансплантата. Предтрансплантационная терапия с использованием моноклональных антител до алло-ТГСК является фактором риска реактивации герпесвирусных инфекций, развития синдрома макрофагальной активации и несостоятельности трансплантата.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, моноклональные антитела, герпесвирусные инфекции, синдром активации макрофагов, несостоятельность трансплантата, острая РТПХ.

Для корреспонденции: Юдинцева Олеся Сергеевна, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени проф. Б.В. Афанасьева, врач-педиатр отделения трансплантации костного мозга №1 для детей НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6-8, телефон: +7(812)3386224; E-mail olesyayudinceva@gmail.com

Как цитировать: Юдинцева О.С., и др. Влияние моноклональных антител на реактивацию герпесвирусных инфекций и несостоятельность трансплантата у детей в раннем периоде после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Вопросы гематологии/онкологии и

Поступила: 16.09.2025

Принята к печати: 22.09.2025

The effect of monoclonal antibodies on the reactivation of herpesvirus infections and transplant failure in children in the early period after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Yudinceva O.S., Kozhokar P.V., Tsvetkova L.A., Rakhmanova Zh.Z., Efizova E.V., Osipova A.A., Bykova T.A., Antonova T.V., Pobegalova O.E., Paina O.V., Semenova E.V., Zubarovskaya L.S.

Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Scientific Research Institute of DOGIT named after R.M. Gorbacheva, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Aim. This study aims to determine whether there is a connection between herpes viral infections, macrophage activation syndrome (MAS) and graft failure in children receiving monoclonal antibodies and subsequent allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Materials and methods. A total of 196 patients receiving their first allo-HSCT from January 2018 to December 2023 were included. The viral infection reactivation, MAS, and graft failure incidence were analyzed in order to determine possible correlations.

Results. Viral infection reactivation prior to Day +100 was found in 155 (79%) patients at a median of 24 days after allo-HSCT. A total of 81 (32.5%) patients developed graft failure, and in 66 (75%) of them prior herpes viral infection reactivation was registered. Macrophage activation syndrome was diagnosed in 33 (13.2%) cases. In 28 of them it was preceded by active viral infection, while subsequently 29 of 33 patients developed graft failure. Also, 72 of 196 patients received monoclonal antibodies in order to obtain a response prior to allo-HSCT,

then 46 (63.8%) of them developed MAS and 28.9% of them had a graft failure (mostly primary non-engraftment).

Conclusions: Herpes viral infections reactivation, MAS development and pre-transplant therapy with monoclonal antibodies are associated with subsequent graft failure in allo-HSCT recipients. Pre-transplant immunotherapy is also associated with viral infections reactivations, which most probably mediate subsequent MAS and graft failure.

Keywords: allogeneic hemopoietic stem cells transplantation, monoclonal antibodies, herpes viral infections, macrophage activation syndrome, graft failure, acute GVHD.

For correspondence: Olesya S. Yudinceva, postgraduate student of the Department of Hematology, Transfusiology, and Transplantology with a course in Pediatric Oncology at the B.V. Afanasyev Faculty of Medical Sciences, Pediatrician at the Department of Bone Marrow Transplantation No. 1 for Children at the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology, and Transplantology of the Pavlov First St. Petersburg State Medical University. Address: 6-8 L. Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia, phone: +7(812)3386224; E-mail olesyayudinceva@gmail.com

How to cite: Yudinceva O.S., et al. The effect of monoclonal antibodies on the reactivation of herpesvirus infections and transplant failure in children in the early period after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2025;24(3):XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.24287/j.1026>

Received: 16.09.2025

Accepted: 22.09.2025

ВВЕДЕНИЕ

Острые лейкозы занимают первое место среди всех онкологических заболеваний у детей и составляют около 50%. Аллогенная трансплантация

гемопозитических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом лечения рецидивов и резистентных форм острых лейкозов [1, 2]. Однако применение алло-ТГСК сопряжено с множеством осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, включая инфекционные осложнения, вызванные герпесвирусными инфекциями [3].

Значимость герпесвирусных инфекций определяется их широкой распространенностью в популяции. По данным вирусологических и серологических исследований, к исходу 3-го года жизни более 80% детей инфицированы различными видами герпесвирусов, а у детей школьного возраста и взрослого населения частота инфицирования составляет около 90%. Вирусы семейства герпеса способны долгие годы персистировать в организме человека и реактивироваться при снижении иммунной защиты [4–7]. Хотя большинство вирусных инфекций протекают бессимптомно или субклинически, вирусы могут привести к фатальным осложнениям у пациентов с тяжелым иммунодефицитом. Реактивация латентных инфекций, таких как герпесвирусные, часто происходит на фоне иммуносупрессии, сопровождающей алло-ТГСК [8,9]. Исследования показывают, что осложнения, связанные с реактивацией герпесвирусных инфекций после алло-ТГСК встречаются у 68,2% пациентов детского возраста. Так, миелоаблативный режим кондиционирования, необходимость применения иммуносупрессивных препаратов и связанная с этим иммуносупрессия могут приводить к активации латентных инфекций [10, 11]. В проведенном ранее многофакторном анализе миелоаблативное кондиционирование было единственным предиктором реактивации вируса герпеса 6 типа (ВГЧ-6). Кроме того, реактивация ВГЧ-6 была связана с острой реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) 2–4 степени и не ассоциирована со смертностью от рецидива [12].

Наиболее часто наблюдалась реактивация инфекций ВГЧ-6 и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) [13,14], причем реактивация инфекции ВГЧ-6 происходила в раннем посттрансплантационном периоде [15].

Особое место среди осложнений алло-ТГСК занимают различные нарушения функционирования трансплантата, такие как гипофункция трансплантата, первичное неприживание трансплантата, вторичное отторжение после начального приживания [16]. Герпесвирусные инфекции служат одной из причин развития костномозговой недостаточности у пациентов после алло-ТГСК и ассоциировано с повышением посттрансплантационной летальности [17]. Некоторые вирусы, такие цитомегаловирус (ЦМВ), ВЭБ, ВГЧ-6 признаны причинами подавления костного мозга и несостоятельности трансплантата [3].

В литературе опубликовано множество случаев влияния герпесвирусных инфекций на развитие синдрома макрофагальной активации (САМ) [18–20]. В частности, ВЭБ и ЦМВ, могут также оказывать влияние на развитие САМ после алло-ТГСК, особенно в сочетании с РТПХ, что может приводить к высокой посттрансплантационной летальности [21–22].

Значительный научный интерес представляет применение моноклональных антител (МАТ) в предтрансплантационной подготовке. Современные протоколы лечения острых В-клеточных лейкозов всё шире внедряют иммунотерапию (МАТ) — блинатумомаб, инотузумаб озогамицин, комбинированная иммунотерапия — как подготовка к аллогенной трансплантации.

Несмотря на то, что МАТ широко используются в онкогематологии, до настоящего времени в доступной литературе отсутствуют данные о влиянии МАТ на реактивацию вирусов после алло-ТГСК, а также на последующее развитие острой РТПХ и несостоятельность трансплантата. Этот аспект важен в понимании механизмов развития посттрансплантационных осложнений у детей после алло-ТГСК.

Таким образом, комплексное исследование взаимосвязи между предтрансплантационной терапией моноклональными антителами, реактивацией герпесвирусных инфекций, развитием синдрома активации макрофагов и несостоятельностью трансплантата представляет практический

интерес в современной онкогематологии и трансплантологии, имеющей важное значение для улучшения результатов алло-ТГСК и в целом лечения детей с онкогематологическими заболеваниями.

Цель — изучить реактивацию герпесвирусных инфекций с учетом влияния предтрансплантационной терапии моноклональными антителами у детей в раннем периоде после алло-ТГСК, оценить влияние герпесвирусных инфекций на несостоятельность трансплантата и развитие синдрома активации макрофагов.

Материалы и методы

В статью включено 249 пациентов, которым была выполнена первая аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в период с января 2018 по декабрь 2023 года (5 лет). Медиана возраста детей составила 9 лет. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Основные характеристики реципиентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Table 1. Main characteristics of recipients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Параметр	Категория/ Значение	Число пациентов (n = 249)	% пациентов
Пол	Женский	85	74%
	Мужской	66	26%
Линейность ОЛЛ	В-клеточный	182	73%
	Т-клеточный	57	23%
	Смешанный фенотип	10	4%
Статус заболевания	Ремиссия 1	81	32%

	Ремиссия 2	101	40%
	Вне ремиссии	77	31%
MRD	MRD+	25	10,1%
Режим кондиционирования	MAC	167	67%
	RIC	81	32,5%
Донор	MRD+MUR	53	21%
	Harlo	195	78,3%
МАТ перед алло-ТГСК	Проводилась	72	29%
	Не проводилась	176	70,7%
Вид МАТ	Блинатумомаб	36	14,5%
	Инотузумаб	27	10,8%
	Блинатумомаб +Инотузумаб	9	3,6%
	озогамицин		

Верификацию герпесвирусных инфекций проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением вирусной нагрузки (ВН) в копиях ДНК/мл или международных единицах на миллилитр (МЕ/мл). Исследовали следующие биологические образцы: периферическую кровь, костный мозг, бронхоальвеолярную жидкость (БАЛ), а также мазок из ротоглотки при наличии клинических симптомов со стороны верхних дыхательных путей или органов дыхания.

Реактивацию герпесвирусов оценивали по следующим критериям:

Цитомегаловирус (ЦМВ): положительный результат ПЦР крови с вирусной нагрузкой (ВН) ≥ 1000 копий/мл или ≥ 400 МЕ/мл [23]. Обнаружение ДНК ЦМВ в костном мозге, моче или БАЛ вне зависимости от ВН рассматривали как потенциальную локализацию активной инфекции [24].

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ): положительный результат ПЦР в периферической крови $\geq 10\,000$ копий/мл или ≥ 500 МЕ/мл [23;24]. Наличие вирусной ДНК ВЭБ в костном мозге, БАЛ или моче учитывалось как потенциально значимое при наличии клинических проявлений [25, 26].

Вирус герпеса 6 типа (ВГЧ-6): положительный результат ПЦР в крови при ВН $\geq 10\,000$ копий/мл или ≥ 500 МЕ/мл [23;24]. Присутствие ДНК ВГЧ-6 в БАЛ или моче учитывалось при анализе этиологии органоспецифических осложнений, таких как пневмония или цистит [25;26].

Использовали коммерческие тест-системы для метода ПЦР в реальном времени, в соответствии с рекомендациями производителей и стандартами сертифицированных лабораторий. Обследование проводили до алло-ТГСК, а затем через: +10, +30, +40, +60, +100 дней после алло-ТГСК, а также при появлении клинических симптомов — в дополнительные сроки. Полное обследование до дня +100 было выполнено у 158 (63,5%) пациентов после первой алло-ТГСК. В остальных случаях пациенты были обследованы частично: только на ЦМВ, либо ЦМВ + ВЭБ, ЦМВ + ВГЧ-6 типа. У 53 (21%) пациентов диагностика герпесвирусных инфекций не проводилась.

Контрольную костномозговую пункцию выполняли до алло-ТГСК, а также по факту приживления или отсутствия признаков восстановления на день +30. Первичное неприживление и вторичное отторжение определяли согласно критериям Международной ассоциации трансплантации костного мозга (EBMT, 2023) [25]. Критериями первичного неприживления являлись снижение уровня нейтрофилов $< 0,5 \times 10^6/\text{л}$ более чем через 28 дней после трансплантации, снижение уровня тромбоцитов $< 20 \times 10^6/\text{л}$ более чем через 60 дней после алло-ТГСК без признаков самостоятельного восстановления кроветворения; уровень химеризма донорских клеток $< 5\%$ в периферической крови или костном мозге на сроке 28–42 дня после трансплантации.

Вторичное отторжение трансплантата определяли как потерю ранее установленного донорского кроветворения после начального приживления. Основные диагностические критерии: предшествующее восстановление кроветворения с уровнем нейтрофилов $> 0,5 \times 10^6/\text{л}$ и тромбоцитов $> 20 \times 10^6/\text{л}$; уровень донорского химеризма ($> 95\%$) на ранних сроках после алло-ТГСК; последующее снижение уровня нейтрофилов и/или тромбоцитов ниже пороговых значений, снижение уровня химеризма ($< 95\%$) или его полная утрата. Унифицированных критериев для оценки гипофункции трансплантата не существует. Гипофункция трансплантата после алло-ТГСК в нашем исследовании определялась как снижение показателей в периферической крови, а именно снижение уровня лейкоцитов $< 1,0 \times 10^6/\text{л}$ более 28 дней после алло-ТГСК, нейтрофилов $< 0,5 \times 10^6/\text{л}$ более 28 дней после алло-ТГСК и снижение уровня тромбоцитов $< 50,0 \times 10^6/\text{л}$ более 60 дней после алло-ТГСК при отсутствии рецидива основного заболевания и наличии донорского химеризма в костном мозге не менее 95% [27]. Синдром активации макрофагов (САМ) определяли по критериям MD Anderson [26].

Исследование влияния герпесвирусных инфекций на развитие костномозговой недостаточности проводили с использованием методов описательной статистики, вероятность общей выживаемости оценивали методом Каплана-Мейера. Для выявления факторов риска несостоятельности трансплантата был проведен многофакторный анализ, основанный на матрице корреляций. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 196 пациентов, обследованных на герпесвирусы, у 41 пациента отсутствовали маркеры герпесвирусов до ТГСК и Д+100 дней. Реактивация инфекций до Д+100 была выявлена у 155 (79%) пациентов, чаще

всего наблюдали реактивацию ЦМВ-инфекции – 23% (n=44), на втором месте по частоте была реактивация инфекции ВГЧ-6 типа – 18% (n=36). Медиана времени реактивации герпесвирусных инфекций после ТГСК составила 24 дня, что указывает на наиболее критический период для развития вирусных осложнений. Частота реактивации герпесвирусных инфекций в ранний посттрансплантационный период представлена на рисунке 1.

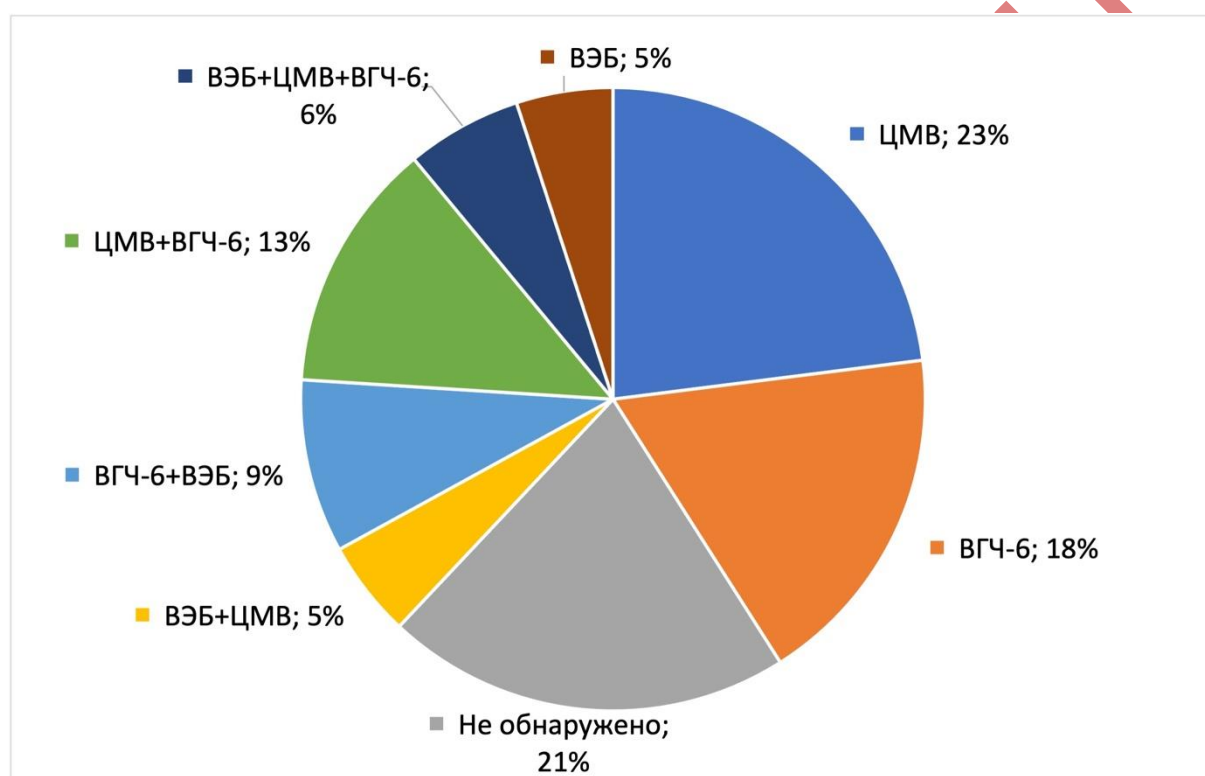


Рисунок 1. Частота реактивации герпесвирусных инфекций у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (до Д+100 дней).

Fig. 1. Frequency of reactivation of herpesvirus infections in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (up to D+100 days).

Приживление трансплантата наблюдалось у 143 пациентов (84,6%). Медиана восстановления по нейтрофилам составила Д+20 (10 – 38 день).

Несостоятельность трансплантата развилась у 32,5% (n=81) пациентов. Следует отметить, что у большинства из них (75%, n=66) это произошло после реактивации герпесвирусных инфекций в раннем периоде после алло-

ТГСК. Реактивация ЦМВ развилась у 17,2% (n=14) пациентов, ВГЧ-6 – у 12,3% (n=10), ВЭБ – 4,93% (n=4), микст герпесвирусные инфекции развились у 57,5% (n=38). Полученные данные свидетельствуют о том, что у большинства пациентов развитию несостоятельности трансплантата предшествовала реактивация моно- и микст герпесвирусных инфекций.

Наиболее частым вариантом несостоятельности трансплантата была его гипофункция, что наблюдалось у 46 пациентов (18,4%), из них у 37 (71,7%) пациентов до развития гипофункции трансплантата отмечалась реактивация герпесвирусных инфекций. Медиана времени реактивации после ТГСК составила 25 дней.

Первичное неприживание трансплантата зарегистрировано у 26 (10,4%) пациентов. Реактивация герпесвирусных инфекций в этой группе наблюдалась у 20 (77%) пациентов. Медиана времени реактивации составила 23,5 дней. Вторичное отторжение зафиксировано у 9 пациентов, у всех пациентов этому предшествовали герпетические инфекции. Медиана времени реактивации герпесвирусов после ТГСК составила 21 день.

Острая РТПХ развилась у 99/249 (39,7%) пациентов, медиана времени развития данного осложнения составила 32 дня. В этой группе реактивация герпесвирусных инфекций была выявлена у 63 (37%) пациентов с медианой 25 дней. Реактивация ЦМВ-инфекции наблюдалась у 11 (11%) пациентов, ВЭБ-инфекции – у 4 (6,34%) пациентов, инфекции ВГЧ-6 типа – у 10 (15,8%) пациентов; у 25 (25%) пациентов наблюдались микст герпесвирусные инфекции.

Гипофункция трансплантата развилась у 20 (28%) пациентов с острой РТПХ. У 15/20 (78,9%) пациентов в этой группе отмечалась реактивация герпесвирусных инфекций. Среди них у 5 (33,3%) пациентов выявили ЦМВ-инфекцию, микст-инфекцию ЦМВ+ВГЧ-6 – у 4 (26,6%), у 3 (20%) пациентов ВЭБ+ЦМВ, у 1 (7%) – ВЭБ+ВГЧ-6+ЦМВ.

Синдром активации макрофагов (САМ) был диагностирован у 33 (13,2%) пациентов, и у большинства из них (n=28) была выявлена

реактивация герпесвирусных инфекций, чаще наблюдали реактивацию инфекции ВГЧ-6 (у 10 человек; 30,0%).

Таблица 2. Частота реактивации герпесвирусных инфекций у пациентов с развитием синдрома активации макрофагов

Table 2. Frequency of reactivation of herpesvirus infections in patients with the development of macrophage activation syndrome

Герпесвирусы	Число пациентов	
	абс.	%
ВГЧ-6	10	30,3
ЦМВ	7	21,2
ВЭБ	1	3,0
ЦМВ + ВГЧ-6	4	12,1
ВЭБ + ВГЧ-6	2	6,1
ЦМВ + ВЭБ	1	3,0
ЦМВ+ВЭБ+ВГЧ-6	3	9,1
Нет реактивации	5	15,2
Всего	33	100,0

Частота реактивации герпесвирусных инфекций у пациентов с САМ представлена в таблице 2. У 29 пациентов (87,7%) с САМ впоследствии развилась несостоятельность трансплантата. Первичное неприживание развилось у 18 (54%) пациентов, гипофункция трансплантата у 11 (36%) пациентов.

Динамика реактивации герпесвирусных инфекций у пациентов с развитием синдрома активации макрофагов представлена на рисунке 2. Так, из данных рисунка видно, что частота реактивации герпесвирусных инфекций из числа исследуемых возрастала после Д+20, при этом наибольшая частота реактивации в этом периоде наблюдалась при ВГЧ-6.

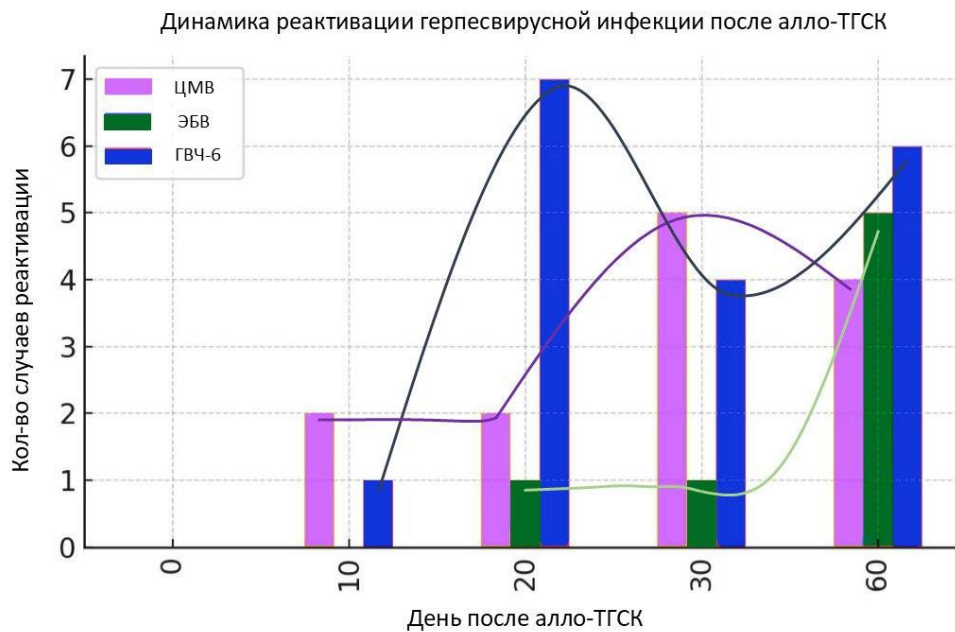


Рисунок 2. Динамика реактивации герпесвирусных инфекций после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов синдромом активации макрофагов.

Fig. 2. Dynamics of reactivation of herpesvirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with macrophage activation syndrome.

Предтрансплантационная терапия МАТ была проведена 72 пациентам, а именно: блинатумомаб + инотузумаб озогамицин – 9 (12,5%) пациентам, блинатумомаб – 36 (50,0%) пациентам, инотузумаб озогамицин – 27 (17%) пациентам. В дальнейшем герпесвирусные инфекции выявлены у 46 (63,8%) пациентов. Острая РТПХ развилась у 37 пациентов, получавших МАТ (51,38%), из них реактивацию герпесвирусных инфекций наблюдали у 26/37 (56%) пациентов. У 22/72 (28,9%) реципиентов алло-ТГСК развилась несостоятельность трансплантата: гипофункция трансплантата и первичное неприживание трансплантата соответственно у 13 и 9 пациентов.

Для проведения многофакторного анализа выбраны следующие факторы: реактивация герпесвирусной инфекции, синдром

макрофагальной активации, несостоятельность трансплантата, статус заболевания на момент трансплантации, статус минимальной остаточной болезни, терапия моноклональными антителами до проведения алло-ТГСК, режим кондиционирования (MAC/RIC).

Проведенный многофакторный анализ, основанный на матрице корреляций, подтвердил, что реактивация герпесвирусных инфекций, развитие САМ и применение моноклональных антител в терапии до проведения алло-ТГСК являются независимыми факторами риска несостоятельности трансплантата, результаты многофакторного анализа представлены на рисунке 3.

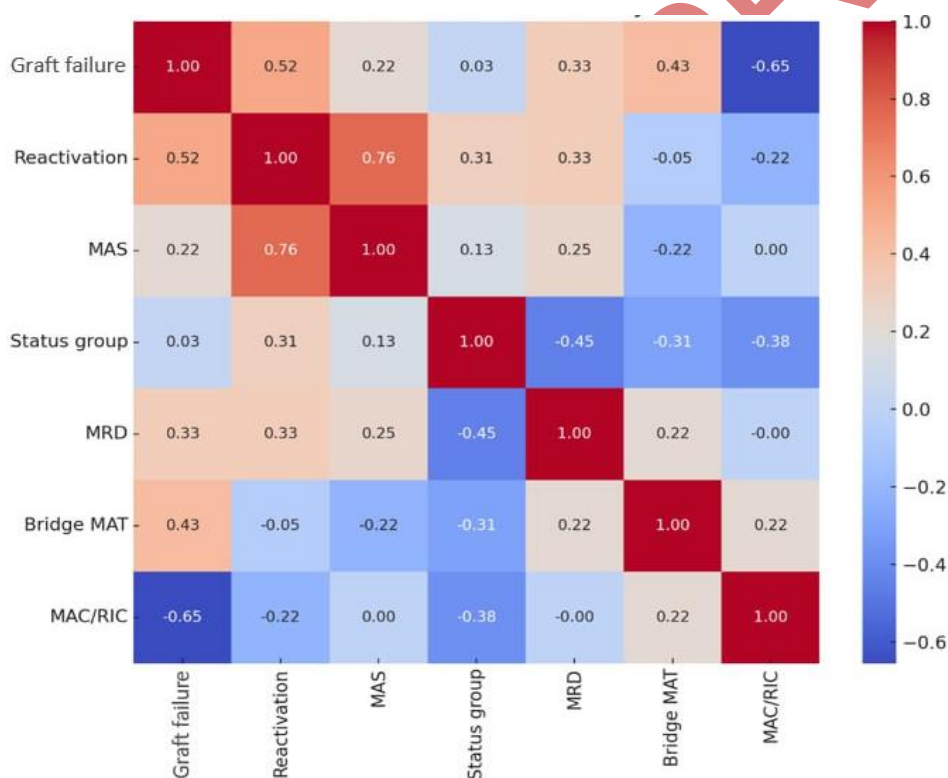


Рисунок 3. Результаты многофакторного анализа факторов риска несостоятельности трансплантата методом матрице корреляций.

Fig. 3. The results of a multifactorial analysis of graft insolvency risk factors using the correlation matrix method.

Анализ факторов, влияющих на несостоятельность трансплантата, показал, что терапия с применением моноклональных антител в

предтрансплантационном периоде не снижает общую выживаемость у пациентов в раннем периоде до Д+100 (86% против 92%, $p=0,1691$), связанную с реактивацией герпесвирусных инфекций (рисунок 4), также как и время реактивации герпесвирусной инфекции (95% против 96%, $p = 0,537$), рисунок 5.

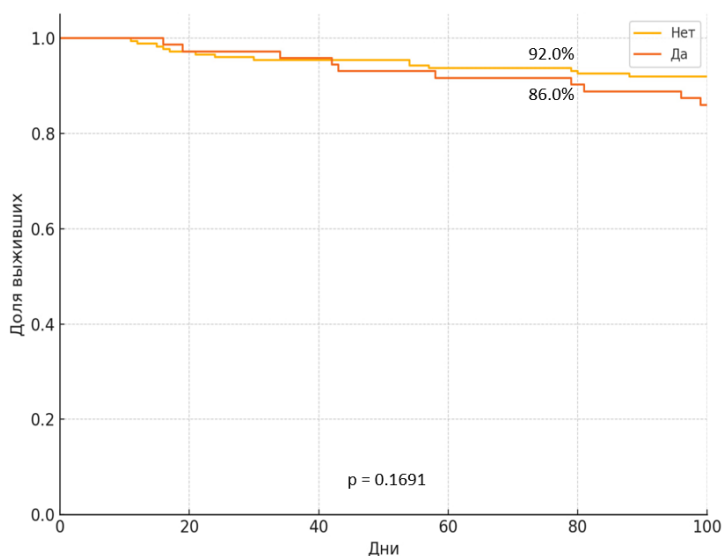


Рисунок 4. Общая выживаемость пациентов, получивших терапию с применением моноклональных антител до аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (получавшие – «да», не получавшие – «нет»).

Fig. 4. Overall survival of patients who received monoclonal antibody therapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (those who received "yes", those who did not receive "no").

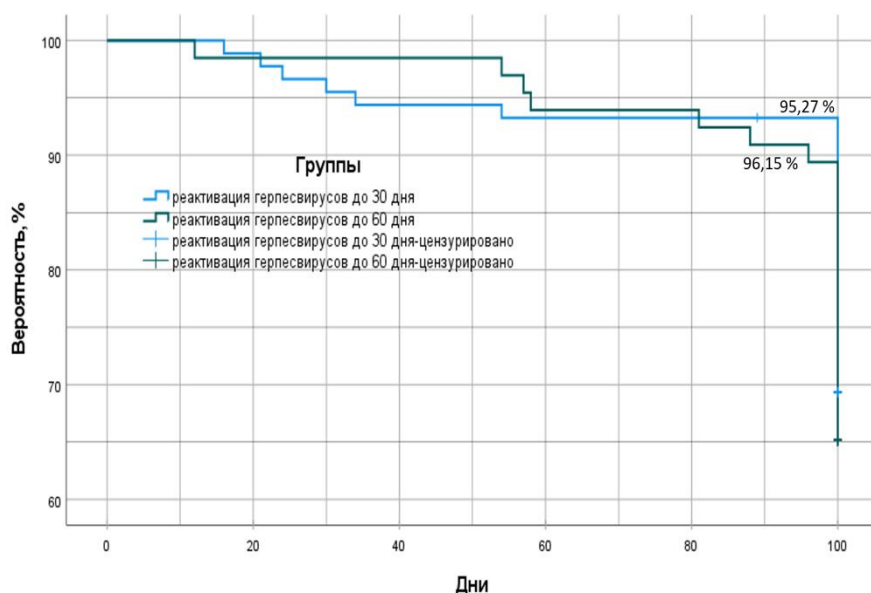


Рисунок 5. Общая выживаемость пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от времени реактивации герпесвирусных инфекций.

Fig. 5. Overall survival of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, depending on the time of reactivation of herpesvirus infections.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования демонстрируют значимое влияние реактивации герпесвирусных инфекций на развитие костномозговой недостаточности у детей после алло-ТГСК. Выявленная частота реактивации герпесвирусных инфекции (79%) согласуется с данными других исследователей [9,10].

Выявлены связи между реактивацией герпесвирусных инфекций и несостоятельностью трансплантата. У 75% пациентов с несостоятельностью трансплантата развитию данного состояния предшествовала реактивация герпесвирусных инфекций, что подтверждает значимую роль герпетических инфекций в развитии этого осложнения. Полученные данные согласуются с результатами, представленным в литературе [14, 15]. Такие вирусы как ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 признаны причинами подавления костного мозга и

несостоятельности трансплантата.

У 28 из 33 пациентов развитию САМ предшествовала реактивация герпесвирусных инфекций, чаще ВГЧ-6 (30%) случаев. У большинства пациентов этой группы (29/33;87,9%) впоследствии развилась несостоятельность трансплантата.

Выявленная нами взаимосвязь между герпесвирусными инфекциями, синдромом активации макрофагов и несостоятельностью трансплантата подтверждает результаты, полученные в других исследованиях [17-19].

Герпесвирусы считаются наиболее распространенными триггерами синдрома активации макрофагов. Лечение этого состояния требует как противовирусной терапии, так и подавления гиперактивного иммунного ответа. Нами описаны взаимосвязи между применением моноклональных антител перед алло-ТГСК и развитием осложнений в раннем посттрансплантационном периоде: реактивацией герпесвирусных инфекций, синдрома макрофагальной активации и несостоятельности трансплантата. Так, несостоятельность трансплантата развилась у 28,9% пациентов, получавших МАТ, причем у 63,8% из них наблюдалась реактивация герпесвирусных инфекций до Д+100. Это указывает на необходимость учитывать терапию МАТ в качестве фактора риска данного осложнения.

Взаимосвязь между герпесвирусными инфекциями, синдромом активации макрофагов и несостоятельностью трансплантата представляет особый интерес с точки зрения патогенеза этих осложнений. В этом контексте реактивация герпетических инфекций может служить триггером, запускающим каскад патологических процессов, приводящих к развитию САМ и, в конечном итоге, к несостоятельности трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реактивация герпесвирусных инфекций является частым (у 79% пациентов) осложнением раннего посттрансплантационного периода у детей

после аллогенной ТГСК. У 75% пациентов с развитием несостоятельности трансплантата данному осложнению предшествовала реактивация герпесвирусных инфекций. Герпесвирусные инфекции влияют на развитие синдрома активации макрофагов, который, в свою очередь, является фактором риска несостоятельности трансплантата.

Предтрансплантационная терапия с использованием моноклональных антител до алло-ТГСК является фактором риска реактивации герпесвирусных инфекций, развития синдрома макрофагальной активации и несостоятельности трансплантата, особенно первичного неприживления.

Многофакторный анализ подтвердил, что реактивация герпесвирусных инфекций, развитие САМ и применение моноклональных антител в терапии до проведения алло-ТГСК являются независимыми факторами риска первичного неприживления (54%) случаев и гипофункции трансплантата в 36% случаев. Анализ общей выживаемости показал, что сроки реактивации герпесвирусной инфекции и применение моноклональных антител до алло-ТГСК не снижают общую выживаемость пациентов в раннем периоде после алло-ТГСК.

Источники финансирования. Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

Funding. This study did not have financial support from third-party organizations.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов: Юдинцева О.С. — разработка концепции, работа с данными, проведение исследования, разработка методологии, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Кожокарь П.В., Цветкова Л.А., Рахманова Ж.З., Ефизова Е.В., Осипова А.А. — определение концепции, разработка методологии, пересмотр и редактирование рукописи; Быкова Т.А. — определение концепции, руководство исследованием, разработка методологии,

пересмотр и редактирование рукописи; Паина О.В., Антонова Т.В., Семенова Е.В., Зубаровская Л.С. — определение концепции, руководство исследованием, разработка методологии; Побегалова О.Е. — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи.

Authors contribution: Yudinceva O.S. — conceptualization, data curation, investigation, methodology, writing—original draft, writing—review & editing; Kozhokar P.V., Tsvetkova L.A., Rakhmanova Zh.Z., Efizova E.V., Osipova A.A. — conceptualization, methodology, writing—review & editing; Bykova T.A. — conceptualization, investigation, methodology, writing—review & editing; Paina O.V., Antonova T.V., Semenova E.V., Zubarovskaya L.S. — conceptualization, investigation, methodology; O.E. Pobegalova — data curation, writing—review & editing.

ORCID

Yudinceva O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9501-9860>

Kozhokar P.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5721-0207>

Tsvetkova L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4952-0704>

Rakhmanova Zh.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3386-0942>

Efizova, E.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2004-408X>

Osipova A.A.

Bykova T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>

Paina O.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

Antonova, T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1784-6235>

Pobegalova O.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9788-4874>

Semenova, E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5077-9225>

Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Список литературы

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015;2(2):28–42.
2. Зубаровская Л.С. и соавт. Современные аспекты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 18–25.
3. Einsele H. et al. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Journal of Hematology & Oncology. — 2011. — Vol. 4, № 1. — P. 47.
4. Annaloro C., Serpenti F., Saporiti G., Galassi G., Cavallaro F., Grifoni F., et al. Viral Infections in HSCT: Detection, Monitoring, Clinical Management, and Immunologic Implications. Front Immunol. 2021 Jan 20;11:569381.
5. Şeflek B, Gümüş H, Çimentepe M, Kupeli S., Yarkin F. Monitoring of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Cukurova Medical Journal. 2023; 48 (2): 432-440.
6. Haidar G, Morris M, Kotton C, et al. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: Forgotten Viruses in Transplantation. Emerging Transplant Infections. 2020 Jan; 1-27.
7. Викулов, Г.Х., Орадовская И.В., Колобухина Л.В. Герпесвирусные инфекции у детей: распространенность, заболеваемость, клинические формы и алгоритм ведения // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т.17, № 6. - С. 126–140.
8. Дмитрова, А.А., Дроков М.Ю., Туполева Т.А., Савченко В.Г., Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: основное клиническое значение и определения // Трансплантология. – 2022. – Т. 14, №2. – С. 210-225.
9. Pawlowska AB, Karras NA, Liu H, et al. Reactivation of human herpesvirus 6 in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2021; 23(1): e13453.

10. Yoshimoto G., Mori Y., Kato K., Shima T., Miyawaki K., Kikushige Y., et al. Human Herpes Virus-6-Associated Encephalitis/Myelitis Mimicking Calcineurin Inhibitor-Induced Pain Syndrome in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Dec;24(12):2540-2548. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.07.017.
11. Heston SM, Young RR, Tanaka JS, et al. Risk Factors for CMV Viremia and Treatment-Associated Adverse Events Among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Dec; 9(2): ofab639.
12. Ogata M. et al. Herpes simplex virus infection after hematopoietic stem cell transplantation: Clinical features and outcome in pediatric patients // *International Journal of Infectious Diseases.* — 2014. — Vol. 25. — P. 112–117.
13. Ozdemir Z.N., Bozdağ S.C. Complications related to graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Turkish Journal of Haematology.* — 2018. — Vol. 35, № 3. — P. 179–185.
14. Рудакова Т.А. Несостоятельность трансплантата при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: причины и прогноз // *Клиническая онкогематология.* — 2019. — Т. 12, № 4. — С. 378–385.
15. Linn Å.R., Rolsdorph M. et al. Macrophage activation syndrome following Epstein-Barr virus reactivation after stem cell transplantation // *Scandinavian Journal of Rheumatology.* — 2022. — Vol. 51, № 2. — P. 134–137.
16. Gómez-Centurión I., Martín Rojas R.M., Bailén R., Muñoz C., Sabell S., Oarbeascoa G., et al. Poor graft function after haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Ann Hematol.* 2023 Jun;102(6):1561-1567. doi: 10.1007/s00277-023-05206-5. Epub 2023 Apr 21.
17. Jin Z. et al. Viral triggers of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in post-transplant patients // *Frontiers in Immunology.* — 2020. — Vol. 11. — Art. 1852.
18. Abdelkefi A. et al. Epstein-Barr virus-induced hemophagocytic syndrome after allogeneic stem cell transplantation: A retrospective analysis from the French Society of Bone Marrow Transplantation // *Bone Marrow Transplantation.* — 2009. — Vol. 43, № 5. — P. 337–343.

19. Asano T. et al. CMV-associated macrophage activation syndrome after allogeneic stem cell transplantation // *International Journal of Hematology*. — 2012. — Vol. 96, № 4. — P. 487–491.
20. Nanno S. et al. Graft-versus-host disease complicated by macrophage activation syndrome after allogeneic stem cell transplantation // *Pediatrics International*. — 2017. — Vol. 59, № 6. — P. 694–697.
21. Sandler R.D. et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult patients after hematopoietic stem cell transplantation // *American Journal of Hematology*. — 2019. — Vol. 94, № 4. — P. 421–42
22. Ljungman P., et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021; 73(8): e2809–e2816.
23. Kim M., et al. Epstein-Barr virus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation: clinical significance and outcomes // *Bone Marrow Transplantation*. – 2020; 55(1): 170–178.
24. Ohkuma K., et al. EBV-associated macrophage activation syndrome after HSCT // *Internal Medicine*. – 2013; 52(10): 1145–1149.
25. EBMT Handbook 2023 (Springer). Wang X., et al. Viral infections and graft failure after allogeneic HSCT // *Frontiers in Immunology*. – 2021; 12: 688247.
26. Cristina Gutierrez, Frederick L. Locke, Krishna V. Komanduri, Yi Lin, Nitin Jain, Naval Daver, Jason Westin, Alison M., et al. Criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood*. – 2017; 129(2): 193–202.
27. Neelapu S.S., Tummala S., Kebriaei P., Wierda W., Gutierrez C., Locke F.L., et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jan;15(1):47-62.