

ФАКТОРЫ РИСКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Д.Н. Балашов^{1,2}, П.Е. Трахтман^{1,2}, Е.В. Скоробогатова^{1,2}, Ю.В. Скворцова^{1,2},
И.П. Шипицына^{1,2}, А.А. Масчан¹

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва;

²Российская детская клиническая больница, Москва

Контакты: Дмитрий Николаевич Балашов bala8@yandex.ru

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является чрезвычайно серьезной проблемой у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Наше исследование посвящено оценке значимости основных факторов риска развития ЦМВ-инфекции у пациентов после аллогенной ТГСК ($n=168$) от родственного ($n=56$), неродственного ($n=90$) и гаплоидентичного донора ($n=22$).

В работе была показана клиническая значимость вида ТГСК в качестве фактора риска развития ЦМВ; наихудший прогноз продемонстрирован у пациентов после неродственной и гаплоидентичной ТГСК. Кроме того, было доказано, что острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) $\geq$ II степени также достоверно увеличивает вероятность реактивации ЦМВ при любых видах ТГСК.

При сравнении частоты реактивации инфекции и бессобытийной выживаемости в группах пациентов, получивших ТГСК от ЦМВ-серопозитивного донора и ЦМВ-серонегативного донора, достоверных различий получено не было. Тяжесть течения ЦМВ-инфекций была выше во 2-й группе. При исследовании целесообразности проведения профилактического курса ганцикловира не было продемонстрировано эффективности такого подхода и какого-либо влияния на сокращение сроков и частоты реактивации ЦМВ.

Ключевые слова: цитомегаловирус, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, факторы риска, упреждающая терапия

RISK FACTORS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PATIENTS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION

D.N. Balashov^{1,2}, P.E. Trakhtman^{1,2}, E.V. Skorobogatova^{1,2}, Yu.V. Skvortsova^{1,2}, I.P. Schipitsyna^{1,2}, A.A. Maschan¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²Russian Children Clinical Hospital, Moscow

Cytomegalovirus infection (CMV) is an extremely serious problem in patients after hematopoietic stem cells transplantation (HSCT). We have evaluated importance of major risk factors CMV development in patients after allogeneic HSCT ($n=168$) from related ($n=56$), unrelated ($n=90$) or haploidentical donors ($n=22$).

Clinical importance of HSCT type as risk factors CMV development was shown; patients after unrelated or haploidentical HSCT had the worst prognosis. We also demonstrated that ≥ 2 grade acute GVHD statistically significant increase CMV reactivation probability after any types of HSCT.

Comparison of infection reactivation frequency and event-free survival between subgroups of patients, received HSCT from CMV-positive and CMV-negative donors, absence of any differences was revealed. In the second group CMV infection was more severe. Preventive gancyclovir treatment has not shown efficacy and any influence on frequency of CMV reactivation.

Key words: cytomegalovirus, hematopoietic stem cells transplantation, risk factors, preventive treatment

Введение

Цитомегаловирус (ЦМВ) чрезвычайно широко распространен в человеческой популяции. По различным данным к первому году жизни инфицируется каждый пятый житель планеты, а в зрелом возрасте серопозитивными являются от 40 до 100% населения, с широкими вариациями в зависимости от экономических условий жизни и географии [1].

У иммунокомпетентного человека после первичного инфицирования и формирования иммунного ответа ЦМВ пожизненно персистирует в виде латентной инфекции. Естественным резервуаром латенции ЦМВ является строма солидных органов, однако в ряде исследований было показано, что и гемопоэтические предшественники могут являться таким резервуаром и передавать вирусный геном периферическим клеткам [2–4].

ЦМВ чаще других известных герпес-вирусов служит причиной тяжелых и даже жизнеугрожающих инфекций, однако последние встречаются только у пациентов с выраженными дефектами иммунной системы. В такую группу риска, помимо пациентов с первичными иммунодефицитами, недоношенных новорожденных, больных с ВИЧ, безусловно, входят и пациенты после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

До появления технологии мониторинга реактивации и «упреждающего» лечения поражения, вызываемые ЦМВ, часто являлись причиной тяжелых органических нарушений и высокой смертности реципиентов ТГСК. Несмотря на то, что современные подходы к контролю ЦМВ в настоящее время позволили значительно уменьшить эту проблему, активное использование ТГСК от альтернативных доноров способствует увеличению значимости ЦМВ у данной категории больных.

К факторам риска развития ЦМВ у реципиентов ГСК относят длительную и интенсивную иммуносупрессию, Т-клеточную деплецию трансплантата, тяжелую острую реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), ЦМВ-статус донора и пациента, применение кортикостероидов, длительность иммунореакции и т. д. [5].

Несмотря на существующие знания об основных факторах риска, остался целый ряд нерешенных вопросов относительно их значимости в контексте риска возникновения и тяжести течения ЦМВ у реципиентов ГСК.

Материалы и методы

В исследование были включены все пациенты ($n=157$), которым проводилась аллогенная ТГСК от родственного или альтернативного (неродственного, гаплоидентичного) донора в период с января 2006 по январь 2010 г. Медиана возраста пациентов составила 7 (1–17) лет. В связи с тем, что в нескольких случаях было выполнено ≥ 2 трансплантации, в нашем исследовании было проанализировано 168 случаев ТГСК.

Больные были разделены на группы в соответствии с типом проводимой ТГСК.

1. Пациенты после ТГСК от родственного донора — трансплантированные от родственного HLA-идентичного донора или родственного донора, несовместимого с пациентом по одному HLA-антигену ($n=56$).

2. Пациенты после ТГСК от неродственного донора — трансплантированные от неродственного HLA-идентичного донора или неродственного донора, несовместимого с пациентом по одному HLA-антигену ($n=90$).

3. Пациенты после ТГСК от родственного гаплоидентичного донора ($n=22$).

Наличие гаплоидентичного донора являлось поводом для проведения Т-клеточной деплеции трансплантата с помощью иммуно-магнитной сепара-

ции «CliniMACS System» (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Для удаления Т-клеток из трансплантата в 3 случаях использовалась CD34+-селекция, у 21 пациента — CD3+CD19+-деплегия и у 1 — CD4+CD8+CD19+-деплегия.

В исследование были включены больные с различными онкологическими, гематологическими, иммунологическими и генетическими заболеваниями. Подробный отчет о патологиях, при которых проводилась ТГСК, представлен в таблице. Показания к проведению ТГСК определялись в соответствии с общепринятыми критериями для проведения данного метода терапии.

У пациентов перед ТГСК было использовано более 30 различных режимов подготовительной химиотерапии. В большинстве случаев у пациентов с гемобластомами и наследственными заболеваниями применялись режимы кондиционирования, где в качестве базового миелоаблативного агента выступал бусульфид, доза которого варьировала от 16 мг/кг до 20 мг/кг (у детей до 3 лет). В число больных, получивших бусульфид, вошли 8 детей с анемией Фанкони, у которых в связи с особенностями основного заболевания доза препарата была снижена до 4 мг/кг с целью редукции органной токсичности и РТПХ. В 20 случаях был использован структурный аналог бусульфона — тресульфид в дозе 42 г/м². У 2 пациентов с ОЛЛ было выполнено тотальное облучение тела в дозе 12 Гр. У больных приобретенной апластической анемией проводилось немиелоаблативное кондиционирование, где основной упор был сделан на иммуноабляцию посредством циклофосфида, флударабина и анти timocитарного глобулина, а при неродственной ТГСК дополнительно использовалось торако-абдоминальное облучение в дозе 2 Гр и ритуксимаб.

Перед выполнением ТГСК проводился иммуноферментный анализ крови доноров и реципиентов для определения их ЦМВ-серологического статуса. Целью данного обследования служило определение степени риска развития или реактивации ЦМВ-инфекции, что являлось необходимым для построения дальнейшей тактики мониторинга и профилактики инфекции.

На основании данных предтрансплантационного обследования была особо выделена группа сверхвысокого риска, куда были отнесены пациенты, получившие трансплантат от серонегативного неродственного донора. В эту же группу вошли все больные, которым проводилась гаплоидентичная ТГСК независимо от серологического статуса донора.

В связи с невозможностью скрининга и отбора ЦМВ-серонегативных доноров компонентов крови все трансфузируемые препараты (тромбоконцентрат и эритроциты) проходили обработку с помощью лейкоцитарных фильтров IV поколения. Трансфузия фильтрованных препаратов проводилась абсолютно всем пациентам независимо от степени риска развития ЦМВ.

С 1-го по 28-й день после ТГСК всем пациентам

Таблица. Спектр заболеваний пациентов, при которых проводилась ТГСК

Заболевание	ТГСК от неродственного донора	ТГСК от родственного донора	Гаплоид ТГСК	Всего больных
Острый лимфобластный лейкоз	13	9	4	26
Острый миелобластный лейкоз	20	19	8	47
Гипер-IgM-синдром	0	1	0	1
Апластическая анемия	13	14	0	27
Синдром Вискотта—Олдрича	2	0	0	2
Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз	5	1	3	9
X-адренолейкодистрофия	2	0	0	2
Синдром Краббе—Бенеке	1	0	0	1
Острый бифенотипический лейкоз	6	0	0	6
Синдром Гурлера	10	1	0	11
Хронический миелолейкоз	1	2	0	3
Анемия Фанкони	8	3	0	11
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	2	0	0	2
Острый недифференцированный лейкоз	1	0	0	1
Лимфома Беркитта	0	0	1	1
Миелодиспластический синдром	2	1	1	4
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	0	0	1	1
Хроническая гранулематозная болезнь	1	0	0	1
Нейробластома	0	0	1	1
Серповидно-клеточная анемия	0	1	0	1

проводилась профилактика вирусных инфекций посредством внутривенной формы ацикловира в дозе 750 мг/м²/сут. Затем использовались пероральные формы ацикловира или валацикловира, терапия которыми продолжалась как минимум до +120 дня (при необходимости дольше). Поводом для продолжения вирусостатической терапии служила недостаточность трансплантата, слабая иммунореаконституция, интенсивная иммуносупрессивная терапия или РТПХ.

С января 2006 по декабрь 2009 г. у всех пациентов, отнесенных в группу сверхвысокого риска (пациенты с серонегативным или гаплоидентичным донором), проводились дополнительные меры, направленные на профилактику ЦМВ-инфекции, а именно — 7-дневный курс ганцикловира в дозе 10 мг/кг/сут до проведения ТГСК. С января 2009 г., учитывая промежуточные данные сравнения с группой исторического контроля, у пациентов с серонегативным донором профилактический курс ганцикловира больше не проводился.

С целью своевременного выявления и контроля ЦМВ у всех пациентов после ТГСК проводился рутинный лабораторный количественный мониторинг ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Ис-

следование проводилось 1 раз в нед в течение не менее 2 мес после ТГСК, либо дольше, если этого требовала клиническая ситуация.

Лабораторные признаки ЦМВ-виремии, выявленные методом ПЦР, являлись поводом для начала упреждающей терапии ганцикловиrom. При неродственной и гаплоидентичной трансплантации показанием для начала вирусостатической терапии служила ЦМВ-виремия независимо от количественных показателей ДНК ЦМВ в крови; при проведении ТГСК от родственного донора ганцикловир назначался при ≥ 1000 копий ДНК ЦМВ/мл крови. В ряде случаев вопрос о начале упреждающей терапии решался индивидуально на основании оценки имеющихся у пациента факторов риска. Критерием для прекращения упреждающей терапии считалось однократное получение негативного результата ПЦР-исследования.

Для проведения основных этапов лабораторной диагностики методом ПЦР использовались наборы реагентов для выделения ДНК «ДНК-сорб-В» вариант 100 (ИнтерЛабСервис, Россия). Клиническим материалом для выделения ДНК являлась кровь, а при необходимости спинномозговая жидкость, моча, плевральная жид-

кость и т. д. Для количественного определения ДНК ЦМВ в материале методом ПЦР использовался набор реагентов «АмплиСенс® CMV-скрин/монитор-FL» (ИнтерЛабСервис, Россия). Реакция амплификации проводилась на оборудовании Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel 2007, а также программы Statistica 7.1.

Расчет показателей выживаемости рассчитывался с помощью метода Каплана–Майера. Достоверность различий в выживаемости в исследуемых группах анализировалась посредством Log-rank-теста. С целью объективной оценки долгосрочного прогноза у пациентов после ТГСК вычислялись показатели бессобытийной выживаемости (БСВ). Событиями при оценке БСВ являлись рецидив основного заболевания, отторжение трансплантата, констатация первичного неприятия, а также смерть пациента.

Результаты

Реактивация ЦМВ после ТГСК была выявлена в 87 (51,8%) из 168 случаев. При оценке частоты реактивации инфекции в зависимости от вида ТГСК были получены следующие данные: реактивация ЦМВ при неродственной ТГСК – в 53 (58,9%) из 90 случаев; при родственной ТГСК – в 21 (37,5%) из 56 случаев; при гаплоидентичной ТГСК – в 13 (59,1%) из 22 случаев ($p=0,032$). Наибольшая частота реактивации ЦМВ отмечена в течение первого месяца после ТГСК (рис. 1).

При оценке кумулятивной вероятности было вы-

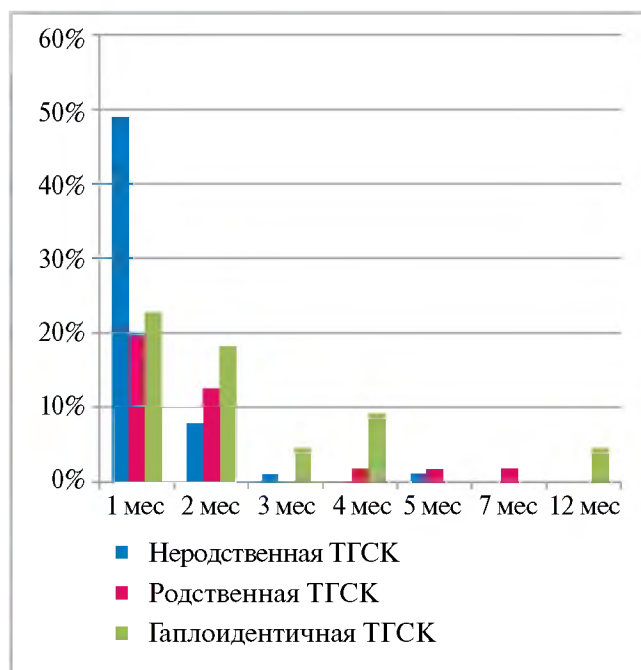


Рис. 1. Частота первичной реактивации ЦМВ в зависимости от сроков после трансплантации при различных вариантах ТГСК (число пациентов при каждом варианте ТГСК принято за 100%)

яснено, что наименьшая кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ была в группе пациентов после родственной ТГСК; она составила $0,38 \pm 0,066$. В группах пациентов после гаплоидентичной и неродственной ТГСК кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ оказалась равной $0,66 \pm 0,110$ и $0,60 \pm 0,052$ соответственно (рис. 2). Статистически достоверных различий в кумулятивной вероятности развития ЦМВ между пациентами после гаплоидентичной и неродственной ТГСК выявлено не было ($p=0,492$).

Наличие или отсутствие ЦМВ-виремии в об-

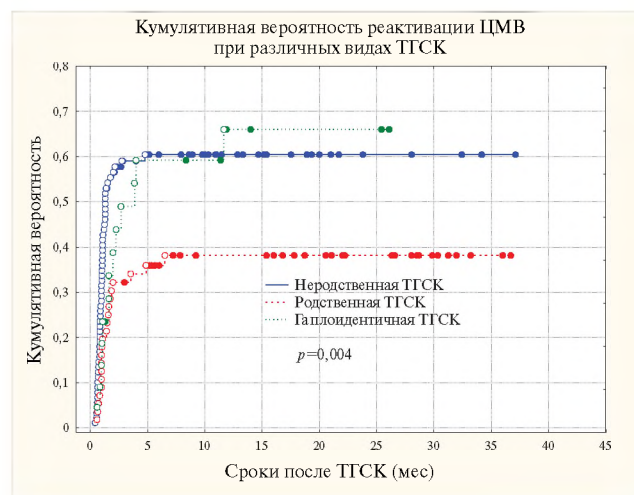


Рис. 2. Кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ при различных видах ТГСК ($p=0,004$)

щем пуле пациентов на БСВ не повлияло. Частота развития события в группе пациентов, имевших реактивацию ЦМВ, составила 34,2% (у 28 из 82 пациентов); в группе больных с неразвившейся ЦМВ-виремией этот показатель был равен 34,7% (у 26 из 75 пациентов).

БСВ в исследуемых группах не отличалась ($p=0,92$) и составила $0,61 \pm 0,058$ в группе пациентов, имевших ЦМВ-виремию после ТГСК; в группе больных с неразвившейся ЦМВ-виремией показатель БСВ составил $0,57 \pm 0,071$ (рис. 3).

В исследовании были также проанализированы

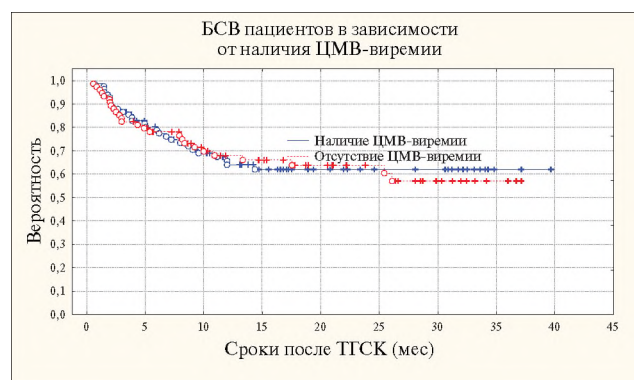


Рис. 3. Вероятность БСВ у пациентов, имевших реактивацию ЦМВ, в сравнении с пациентами без ЦМВ-виремии

особенности развития ЦМВ-инфекции и показатели выживаемости пациентов в зависимости от серологического ЦМВ-статуса донора. Учитывая имеющиеся лабораторные данные, для анализа был доступен 81 больной после неродственной ТГСК: в 31 случае была выполнена ТГСК от ЦМВ-серопозитивного донора и в 50 случаях — от серонегативного донора. Реактивация ЦМВ в 1-й группе была выявлена у 16 (51,6%) из 31 пациента на сроках 14–61 ($m=20$) дней после ТГСК, во 2-й — у 34 (68%) из 50 пациентов на сроках 8–144 ($m=19,5$) дней после ТГСК ($p=0,215$). Кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ при неродственной ТГСК от ЦМВ-серонегативного донора составила $0,69 \pm 0,067$, а при ТГСК от ЦМВ-позитивного донора — $0,54 \pm 0,092$ ($p=0,189$) (рис. 4).

БСВ в группе пациентов после трансплантации от

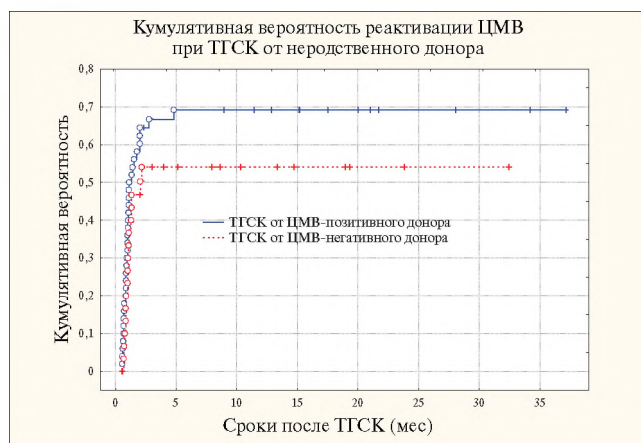


Рис. 4. Кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ при неродственной ТГСК от ЦМВ-негативного и ЦМВ-позитивного донора ($p=0,189$)

ЦМВ-негативного донора составила $0,54 \pm 0,08$, а в группе пациентов после трансплантации от ЦМВ-позитивного донора — $0,63 \pm 0,09$ ($p=0,56$). Данные о БСВ на различных сроках после ТГСК представлены на рисунке 5.

С целью профилактики ЦМВ-инфекции 33 па-

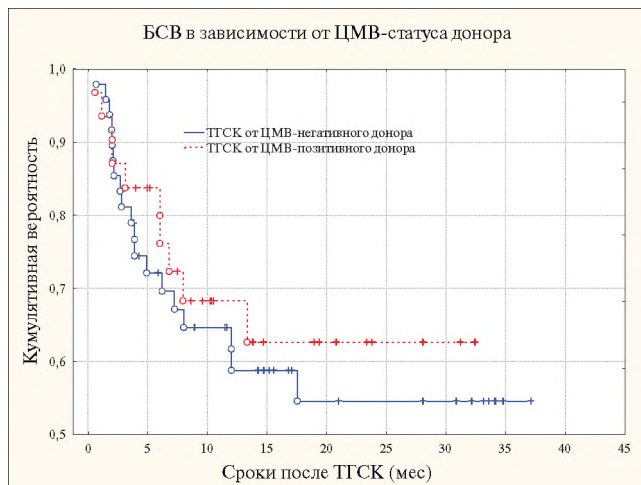


Рис. 5. Кумулятивная БСВ пациентов после неродственной ТГСК от ЦМВ-серопозитивного донора и ЦМВ-серонегативного донора ($p=0,56$)

циентам с ЦМВ-серонегативным неродственным донором был проведен профилактический курс терапии ганцикловиром в течение 7 дней перед ТГСК. У 17 пациентов с ЦМВ-серонегативным неродственным донором терапия ганцикловиром не проводилась. В результате у 23 (69,70%) из 33 пациентов, получивших ганцикловир перед ТГСК, была выявлена реактивация ЦМВ; во 2-й группе (без применения ганцикловира) реактивация ЦМВ обнаружена у 11 (64,71%) из 17 больных.

Кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ составляла $0,704 \pm 0,08$ для пациентов, получавших профилактический курс ганцикловира, и $0,697 \pm 0,13$ для пациентов, не получавших ганцикловир. Достоверных различий при оценке кумулятивной вероятности не выявлено ($p=0,399$) (рис. 6).

Нами также был произведен анализ влияния

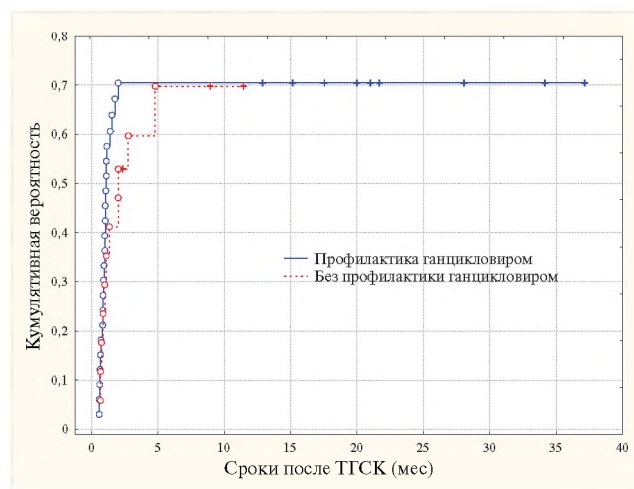


Рис. 6. Кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ у пациентов, которым проведена трансплантация от ЦМВ-негативного неродственного донора, получавших и не получавших ганцикловир в качестве профилактики перед ТГСК ($p=0,399$)

клинически значимой острой РТПХ ($\geq$ II степени) на вероятность реактивации ЦМВ-инфекции. В группе пациентов не имевших клинически значимых признаков острой РТПХ реактивация ЦМВ была обнаружена в 45 (46,4%) случаях из 97; в группе больных с РТПХ $\geq$ II степени реактивация ЦМВ выявлена в 41 (58,6%) случае из 70 ($p=0,168$). Кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ у пациентов с острой РТПХ $\geq$ II степени составила $0,60 \pm 0,06$; тот же показатель во 2-й группе был равен $0,48 \pm 0,05$. Различия между группами оказались статистически достоверными ($p=0,045$) (рис. 7).

Результатов, демонстрирующих влияние хронической РТПХ на вероятность развития виремии, получено не было ($p=0,96$). ЦМВ-виремия определялась у 19 (51,3%) из 37 пациентов имевших хроническую РТПХ; в группе больных без хронической РТПХ частота реактивации ЦМВ составила 51,6% (у 67 из 130 пациентов) (рис. 8).

Так как одним из наиболее серьезных осложне-

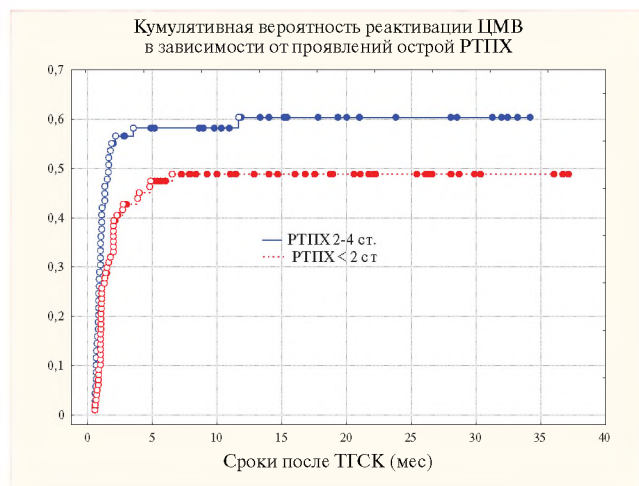


Рис. 7. Кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ в зависимости от проявлений острой РТПХ в группах пациентов с клинически значимой острой РТПХ $\geq$ II степени ($n=70$) и острой РТПХ $<$ II степени ($n=97$; $p=0,045$)

ний ЦМВ является пневмония, мы проанализировали частоту развития данной проблемы у наших пациентов. Основываясь на имеющихся клинических и лабораторных данных (в том числе обнаружение ЦМВ в биопсийном или аутопсийном материале) после неродственной ТГСК ЦМВ-пневмония выявлена в 7 (7,6%) из 92 случаев; причем в 5 из этих 7 случаев именно ЦМВ-пневмония стала причиной летального исхода. Следует также отметить, что все 5 летальных исходов ЦМВ-пневмонии после неродственной ТГСК были зарегистрированы исключительно у пациентов с ЦМВ-серонегативными донорами. В 2 других случаях ЦМВ-пневмония с ответом на вирусостатическую терапию была выявлена у пациентов с ЦМВ-серопозитивным донором. У пациентов после ТГСК от родственного донора ЦМВ-пневмония была подтверждена в 3 (5,2%) из 58 случаев и стала причиной летального исхода у 2 пациентов. Наибольшая частота развития ЦМВ-пневмонии была отмечена при гаплоидентичной ТГСК (3 случая из 25; 12%); летальный исход в 2 случаях. Таким образом, вероятность летального исхода ЦМВ-пневмонии составила 69% (9 из 13 пациентов) в общем пуле больных.

Обсуждение результатов

Проблема ЦМВ-инфекции после ТГСК является чрезвычайно серьезной, и интерес к ней не ослабевает. Новые знания об особенностях ее диагностики, профилактики и лечения требуют детального анализа. Факторы риска развития ЦМВ, безусловно, существуют и хорошо известны, однако данные об их значимости до настоящего времени вызывают множество вопросов, что служит поводом для продолжения исследовательской работы в данном направлении.

Анализ основных факторов риска с целью определения их значимости был проведен в нашем исследовании на примере 168 случаев аллогенной ТГСК.

Наименьшая частота реактивации ЦМВ (37,5%)

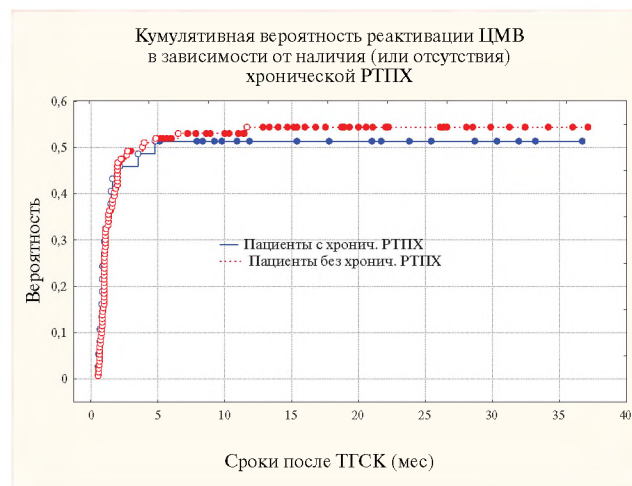


Рис. 8. Кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ у пациентов с хронической РТПХ и без клинических признаков хронической РТПХ ($n=97$; $p=0,96$)

была выявлена при родственной ТГСК. Частота реактивации при неродственной и гаплоидентичной ТГСК была сравнима и составила 58,9% и 59,1% соответственно. Данные пропорции являются логичными и соотносятся с публикуемыми данными. Аналогичным является и соотношение кумулятивной вероятности развития ЦМВ-виремии при различных вариантах ТГСК.

Данная ситуация напрямую связана с особенностями различных видов ТГСК и целым рядом дополнительных факторов. Известно, что интенсивность иммуноаблативной терапии, тяжесть РТПХ, Т-клеточная деплеция трансплантата, особенности иммунорекогнитуции и целый ряд других проблем могут в значительной мере менять степень риска реактивации ЦМВ и тяжесть течения ЦМВ-заболевания. С этой точки зрения реципиенты родственных ГСК являются наименее уязвимой группой пациентов с точки зрения вероятности реактивации ЦМВ-инфекции. Длительная иммунорекогнитуция и интенсивная иммуносупрессия являются ключевыми факторами, обуславливающими развитие ЦМВ после гаплоидентичной ТГСК.

Одним из серьезных факторов, способствующих развитию ЦМВ-инфекции после ТГСК от неродственного донора, служит РТПХ. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что вероятность развития ЦМВ-виремии при наличии клинически значимой острой РТПХ выше ($0,60 \pm 0,06$), чем при ее отсутствии или минимальных признаках ($0,48 \pm 0,05$). Различия между группами оказались статистически достоверными ($p=0,045$).

Наиболее угрожающим периодом реактивации ЦМВ во всех исследуемых группах являлся первый месяц после проведенной ТГСК. В частности, почти половина пациентов (48,9%) после неродственной ТГСК реактивировали ЦМВ именно в этот период. В дальнейшем увеличение срока после ТГСК (при всех видах операции) было ассоциировано с уменьшением частоты реактивации ЦМВ. Максимальным сроком,

когда был зарегистрирован первичный эпизод реактивации ЦМВ, стал двенадцатый месяц после ТГСК; реактивация ЦМВ в этот период была зарегистрирована у 1 пациента после гаплоидентичной ТГСК, что скорее всего связано с особенностями и длительностью иммунореактивации, характерной для реципиентов Т-деплементированных ГСК.

Интересно, что реактивация ЦМВ у пациентов не повлияла на частоту и вероятность БСВ. Количество пациентов, не имевших событий в группе больных без реактивации ЦМВ, составило 65,8% (54 из 82 пациентов), а в группе больных, продемонстрировавших реактивацию ЦМВ — 65,3% (49 из 75 пациентов). Вероятность БСВ в этих группах также не отличалась ($p=0,92$). Данное соотношение является весьма оптимистичным и свидетельствует об эффективном использовании упреждающей терапии и современных диагностических подходов и технологий.

При анализе частоты реактивации ЦМВ в зависимости от серологического ЦМВ-статуса пациента нами не было получено убедительных данных о его влиянии на частоту реактивации и БСВ. Возможно это связано с небольшой статистической выборкой, что требует проведения дальнейших исследований.

Тем не менее, мы выявили, что ЦМВ-статус вероятнее всего влияет на частоту и тяжесть ЦМВ-заболеваний. В частности, известно, что у 5 (10%) из анализируемой группы больных после неродственной

ТГСК с ЦМВ-серонегативным донором была выявлена ЦМВ-пневмония, ставшая причиной летального исхода у всех 5 больных. В то же время аналогичное осложнение в группе с ЦМВ-серопозитивным донором было верифицировано только в 2 (6,4%) случаях; у обоих пациентов был получен эффект от проводимой вирусостатической терапии.

К сожалению, эффективных методов профилактики тяжелой ЦМВ-инфекции до настоящего времени не существует. При анализе эффективности профилактического курса ганцикловира перед ТГСК не было получено убедительных данных об оправданности его проведения у пациентов с ЦМВ-серонегативным донором. Различия между группами были минимальными при отсутствии какой-либо статистической достоверности в частоте развития ЦМВ-виремии ($p=0,969$) и кумулятивной вероятности ЦМВ-виремии ($p=0,399$).

Таким образом, можно убедительно говорить, что существует целый ряд факторов, влияющих на развитие ЦМВ у пациентов после ТГСК. К ним относятся: вид ТГСК, тяжесть острой РТПХ, особенности иммунореактивации, ЦМВ-серологический статус донора и реципиента и т. д. Знание основных факторов риска и их значимости является мощным оружием, позволяющим клиницисту, взвешенно и аргументированно подходить к решению проблемы контроля ЦМВ-инфекции у пациентов после аллогенных ТГСК.

Л и т е р а т у р а

1. Stocchi R., Ward K.N., Fanin R., Baccarani M., Apperley J.F. Management of human cytomegalovirus infection and disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 1998;84:71–9.
2. Taylor-Wiedeman J., Sissons J.G., Borysiewicz L.K., Sinclair J.H. Monocytes are a major site of persistence

- of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. *J Gen Virol* 1991;72:2059–64.
3. Soderberg-Naucler C., Fish K.N., Nelson J.A. Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 1997;91:119–26.
4. Michelson S. Interaction of human

- CMV with monocytes/macrophages: a love-hate relationship. *Pathol Biol Paris* 1997;45:146–58.
5. Boeckh M., Nichols W.G., Papanicolaou G. et al. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Current Status, Known Challenges, and Future Strategies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003;9:543–58.