

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-215-223>

Клиническое значение инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6А и 6В, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в посттрансплантационном периоде

И.С. Сайдуллаева, Т.А. Туполева, Д.С. Тихомиров, М.Ю. Дроков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Инара Санджаровна Сайдуллаева say-inara@mail.ru

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток – эффективный метод терапии гемобластозов и неопухолевых заболеваний системы крови. Инфекции, вызванные вирусами герпеса человека 6А и 6В, являются одной из лидирующих причин осложнений и смертности пациентов гематологического профиля после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, особенно в первые 100 дней после трансплантации. В данном обзоре рассматриваются клинические особенности инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6А и 6В, их влияние на развитие посттрансплантационных осложнений, в том числе реакции «трансплантат против хозяина» и несостоятельности трансплантата, а также методы профилактики и лечения.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, трансплантация аллогенного костного мозга, вирус герпеса человека 6-го типа, хромосомная интеграция, профилактика вирусной инфекции, диагностика вирусной инфекции, противовирусная терапия

Для цитирования: Сайдуллаева И.С., Туполева Т.А., Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю. Клиническое значение инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6А и 6В, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в посттрансплантационном периоде. Онкогематология 2024;19(3):215–23.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-215-223>

Clinical significance of infections caused by human 6A and 6B herpes viruses in allogeneic hematopoietic stem cells recipients in the post-transplant period

I.S. Saydullayeva, T.A. Tupoleva, D.S. Tikhomirov, M. Yu. Drovkov

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Inara Sandzharovna Saydullayeva say-inara@mail.ru

Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation is an effective method for the treatment of hematologic malignancies and other blood system diseases. Infections caused by human 6A and 6B herpes viruses are one of the leading causes of complications and mortality in hematology patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, especially in the first 100 days after transplantation. This review discusses the clinical features of infections caused by human herpes viruses 6A and 6B, their impact on the development of post-transplant complications, including graft-versus-host disease and graft failure, as well as methods of prevention and treatment.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic bone marrow transplantation, human herpes virus type 6, chromosomal integration, prevention of viral infection, diagnosis of viral infection, antiviral therapy

For citation: Saydullayeva I.S., Tupoleva T.A., Tikhomirov D.S., Drovkov M.Yu. Clinical significance of infections caused by human 6A and 6B herpes viruses in allogeneic hematopoietic stem cells recipients in the post-transplant period. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(3):215–23. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-215-223>

Введение

Вирус герпеса человека 6А (ВГЧ-6А) и вирус герпеса человека 6В (ВГЧ-6В) относятся к семейству *Orthoherpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae* [1].

В 1986 г. S.Z. Salahuddin и соавт. впервые обнаружили вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) у взрослых пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Новый вирус назвали В-лимфотропным вирусом человека (human B-lymphotropic virus, HBLV) [2]. Однако через 2 года этот же патоген был выделен К. Yamanishi и соавт. из крови 4 младенцев с врожденной розеолой [3]. Позже выяснилось, что данный вирус также связан с Т-лимфоцитами, в связи с чем его первоначальное название было изменено на ВГЧ-6 [4, 5].

До 2012 г. ВГЧ-6 считался одним видом, однако ввиду различий по клеточному тропизму *in vitro*, рестрикционному эндонуклеазному профилю, нуклеотидной последовательности, реактивности с моноклональными антителами и причастности к различным заболеваниям было выделено 2 самостоятельных вида: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В [6, 7].

В настоящее время изучение ВГЧ-6А/В в трансплантологии стало актуальной задачей в связи с накоплением данных об их возможном влиянии на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), их роли в патогенезе посттрансплантационных осложнений, улучшении методов их диагностики, профилактики и лечения.

Зарубежными и отечественными авторами выделен ряд факторов, способствующих реактивации ВГЧ-6А/В:

- использование пуповинной крови в качестве источника стволовых клеток [8–11];
- алло-ТГСК от гаплоидентичного донора [12];
- алло-ТГСК от неродственного донора [9];
- возраст <45 лет [9];
- использование миелоаблативного режима кондиционирования [11];
- применение глюкокортикостероидов после алло-ТГСК [13];
- применение таргетных иммунных препаратов (анти-CD3-моноклональных антител) [14];
- синдром приживления [15];
- высокое соотношение CD134/CD4 до начала предтрансплантационного кондиционирования [16].

М. Hentrich и соавт. показали, что реактивация ВГЧ-6 у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) может быть ассоциирована с алло-ТГСК от неродственного донора, острой реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), коинфекцией вирусом Эпштейна–Барр [17]. Реактивация ВГЧ-6 в раннем посттрансплантационном периоде, особенно в сочетании с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией, может приводить к повреждению эндоте-

лия сосудов, повышая уровень тромбомодулина и ингибитора активатора плазминогена типа 1, и играть важную роль в патогенезе тромботической микроангиопатии [18].

Осложнения, ассоциированные с инфекцией, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Повреждение слизистых оболочек

Мукозит ротовой полости представляет собой воспалительный процесс слизистой оболочки, который часто возникает после высокодозной полихимиотерапии и алло-ТГСК. Это состояние может проявляться различными клиническими симптомами, включая гиперемию, боль, отек, кровотечение десен, нарушение чувствительности и вкуса, язвенные изменения, кровотечения, гиперсаливацию.

Слюна представляет собой сложную смесь секретов слюнных желез, микроорганизмов, эпителиальных клеток, лейкоцитов, эритроцитов и остатков пищи. Латентный ВГЧ-6 способен депонироваться в слюнных железах. Основным источником лейкоцитов для слюны — десневая жидкость. Таким образом, слюна может являться естественным резервуаром ВГЧ-6, что было продемонстрировано в исследовании на 28 здоровых донорах крови, проведенном С.М. Pereira и соавт. У всех доноров были взяты образцы слюны, секрета околоушной железы и десневой жидкости, а также периферической крови. При проведении осмотра у доноров отсутствовали заболевания и повреждения ротовой полости. Репликация ВГЧ-6 была выявлена у 20 (71 %) исследуемых: в 19 (67,8 %) образцах слюны, в 4 (14 %) образцах десневой щелевой жидкости и в 4 (14 %) образцах секрета околоушной железы [19]. Авторы показали, что пациенты с хронической РТПХ с поражением слизистой оболочки ротовой полости и здоровые лица имеют одинаково высокую частоту встречаемости ВГЧ-6 в крови и слюне [19].

О том, что слюнные железы являются естественным резервуаром для ВГЧ-6, необходимо обязательно помнить при назначении противовирусной терапии на основании данных исследования слюны с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), так как ВГЧ-6 в данном случае не обязательно ассоциирован с развитием активной инфекции.

Развитие реакции «трансплантат против хозяина»

Успешное и устойчивое восстановление CD4⁺-Т-клеток ассоциируется с повышением выживаемости после алло-ТГСК. Однако оппортунистические инфекции, в том числе ВГЧ-6-инфекция, могут отрицательно влиять на время и степень восстановления иммунитета [20].

CD4⁺-Т-клетки и моноциты являются основными мишенями ВГЧ-6. В исследовании, проведенном

М. Yasukawa и соавт., было подтверждено, что ВГЧ-6 делает CD4⁺-Т-лимфоциты восприимчивыми к апоптозу [21].

Специфичным рецептором для проникновения в клетку для ВГЧ-6В является CD134, а для ВГЧ-6А — CD46. Различные иммуномодулирующие эффекты, по-видимому, опосредованы участием CD46⁺ (члена регулятора семейства белков активации комплемента). Экспрессируемый на всех ядерных клетках человека, он предотвращает спонтанную активацию комплемента на аутологичных клетках [22]. ВГЧ-6 резко снижает экспрессию CD46 и активность Т-клеток и модулирует экспрессию и секрецию цитокинов и хемокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина 10, интерферона α), чтобы создать благоприятную среду для своего выживания и латентного состояния на протяжении всей жизни пациента [23].

CD134 является иммуномодулирующей молекулой, которая блокирует активность естественных регуляторных Т-клеток (Treg) и антагонизирует генерацию адаптивных Treg [24]. Также считается, что CD134 играет определенную роль в развитии острой РТПХ у реципиентов алло-ТГСК [25, 26].

Раннее воздействие на восстанавливающуюся иммунную систему большого количества антигена ВГЧ-6 после алло-ТГСК и иммуномодулирующие эффекты ВГЧ-6 в это время могут значительно повлиять на восстановление иммунитета. В раннем периоде после алло-ТГСК, когда происходит реактивация ВГЧ-6, большинство реагирующих Т-клеток будут периферическими пролиферирующими Т-клетками. Это может привести не только к специфическим иммунным реакциям, но и из-за провоспалительной среды к прямой или косвенной пролиферации и активации аллореактивных клонов Т-клеток [27].

ВГЧ-6 вызывает переключение Т-хелперов (Th) с Th1- на Th2-профиль, что приводит к увеличению продукции интерлейкина 10 и угнетению интерлейкина 12. Дополнительно ВГЧ-6А снижает экспрессию человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса I в дендритных клетках. Он также может подавлять рост и дифференциацию костномозговых клеток-предшественниц, что может сказаться на развитии макрофагов и тимоцитов [28].

А.Л. Appleton и соавт. обнаружили причинно-следственную связь между реактивацией ВГЧ-6 и возникновением РТПХ. Инфекция, вызванная ВГЧ-6, проявлялась развитием кожных высыпаний. ДНК ВГЧ-6 обнаруживалась в биоптатах кожи и/или прямой кишки чаще у реципиентов аллогенных ГСК с тяжелой РТПХ (92 %), чем у реципиентов с умеренной (55 %) или легкой (22 %) степенью РТПХ. Этот факт позволил предположить, что наличие ДНК ВГЧ-6 в коже или прямой кишке может быть фактором, характеризующим тяжесть РТПХ [29].

В 2012 г. группой ученых из госпиталя Сент-Луис в Париже было проведено ретроспективное исследова-

ние, включившее 414 пациентов после алло-ТГСК [9]. Клиническими признаками, побуждающими к проведению ПЦР-исследования на ВГЧ-6, были сыпь с лихорадкой, диарея, нарушения функции печени, неврологические симптомы и пневмония. Среди 365 пациентов, которым было выполнено исследование на выявление ДНК ВГЧ-6, у 239 (65,5 %) развилась острая РТПХ и у 100 пациентов произошла реактивация ВГЧ-6 (с 89-го по 120-й день). У 69 инфицированных пациентов развилась острая РТПХ (с 64-го по 120-й день после трансплантации). Частота возникновения острой РТПХ существенно не различалась у пациентов с ВГЧ-6-инфекцией и без нее (69,0 % против 64,2 %; $p = 0,38$), однако у первых наблюдалась более тяжелая степень РТПХ ($p = 0,03$) [9].

Исследователями из Японии М. Gotoh и соавт. было показано, что реактивация ВГЧ-6 (≥ 87 копий/мл) через 30 дней после трансплантации ГСК является возможным прогностическим маркером развития РТПХ II–IV степеней после +13-го дня трансплантации костного мозга [30].

Использование глюкокортикостероидов для лечения острой РТПХ также может потенциально усилить вероятность реактивации ВГЧ-6, что приведет к эффекту «домино» в виде ухудшения течения острой РТПХ (рис. 1).

Ассоциация между приемом глюкокортикостероидов и реактивацией ВГЧ-6 была зафиксирована при алло-ТГСК [13].

Во всех исследованиях подтверждена взаимосвязь между острой РТПХ и реактивацией ВГЧ-6, однако нет однозначного ответа об их временной ассоциации. Изучение роли специфических иммунных реакций, связанных с ВГЧ-6, после алло-ТГСК может предоставить больше информации о связи РТПХ с реактивацией вируса.

Несостоятельность трансплантата

Несостоятельность трансплантата — группа осложнений, которую характеризует двух- или трехростковая цитопения в сочетании с гипоплазией/аплазией костного мозга. Несостоятельность трансплантата является 3-й по значимости причиной смерти (1,5–2,5 %)



Рис. 1. Участие вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в модели «порочного круга» патогенеза реакции «трансплантат против хозяина»
Fig. 1. Participation of human herpes virus type 6 (HHV-6) in the “vicious circle” model of graft-versus-host disease pathogenesis

пациентов после алло-ТГСК после РТПХ (2–6 %) и инфекционных осложнений (6–13 %) [31].

В.М. Imbert-Marcille и соавт. в одноцентровом проспективном исследовании, включившем 92 реципиента аллогенных и аутологичных ГСК (28 и 64 соответственно), показали, что инфекция, вызванная ВГЧ-6, была связана с несостоятельностью трансплантата независимо от типа донора или источника трансплантата [32].

Результаты исследования Т.В. Антоновой и соавт. подтвердили прямую взаимосвязь между реактивацией ЦМВ и ВГЧ-6 и сроками восстановления лейкоцитарного звена кроветворения, приживления трансплантата и его гипопункцией. Методом логистической регрессии было подтверждено влияние реактивации герпес-вирусных инфекций на гипопункцию трансплантата и поздние сроки восстановления лейкопоза. В 72 % случаев у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций развилась несостоятельность трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде [33].

Неврологические нарушения

По данным зарубежной литературы, нередким посттрансплантационным осложнением является энцефалит, вызванный ВГЧ-6, в основном связанный с реактивацией вируса после трансплантации. Наиболее характерными клиническими симптомами ВГЧ-6-энцефалита являются антероградная амнезия, судороги, бессонница, спутанность сознания, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (синдром Пархона) [34].

К критериям диагностики ВГЧ-6-энцефалита относятся неврологическая симптоматика, изменения в спинномозговой жидкости (повышение концентрации белка, плеоцитоз), обнаружение ДНК ВГЧ-6 в спинномозговой жидкости методом ПЦР, исключение других этиологических причин. Однако в некоторых исследованиях было показано, что у пациентов с энцефалитом, вызванным ВГЧ-6, может не быть изменений в анализе ликвора и ДНК ВГЧ-6 может не обнаруживаться, что, в свою очередь, значительно затрудняет диагностику. Также усложняет диагностику наличие наследуемого хромосомно-интегрированного ВГЧ-6, что обуславливает положительные результаты ПЦР-исследования при отсутствии неврологической симптоматики. Описанную ситуацию можно заподозрить по следующим признакам: стабильно высокая вирусная нагрузка (10^6 – 10^7 копий/мл в цельной крови) без явной инфекционной симптоматики, отсутствие отрицательных результатов исследования на ДНК ВГЧ-6 различного клинического материала пациента.

Прогноз вирус-ассоциированного энцефалита неблагоприятный, о чем говорят высокая летальность и вероятность тяжелых неврологических осложнений [35].

В обзоре D.M. Zeng, посвященном описанию 44 случаев ВГЧ-6-энцефалита, сообщалось о 25 % атрибу-

тивной летальности до 28-го дня и 39 % общей летальности. Кроме этого, 18 % пациентов страдали впоследствии затяжными неврологическими нарушениями [36].

В исследовании, проведенном М. Ogata и соавт., общая выживаемость на 100-й день после алло-ТГСК среди лиц с энцефалитом, вызванным ВГЧ-6, составила 58,3 % по сравнению с 80,0 % среди пациентов без него. Среди выживших пациентов, завершивших противовирусную терапию, стойкие неврологические осложнения развились у 57 %. Наиболее частые среди них — нарушение памяти и височная эпилепсия [35, 37].

Результаты работы К. Shiroshita и соавт. свидетельствуют о том, что одним из заболеваний центральной нервной системы, ассоциированных с ВГЧ-6, после алло-ТГСК является миелит, наиболее частые симптомы которого — онемение, зуд, боль в конечностях/спине. Прогноз благоприятный при раннем терапевтическом вмешательстве [38].

Пневмония

По данным литературы, ВГЧ-6 может являться причиной поражения легочной ткани у иммунокомпрометированных пациентов [39–41]. Впервые этиологическая роль ВГЧ-6 в поражении нижних дыхательных путей в посттрансплантационном периоде была показана в работе D.R. Carrigan и соавт. [42]. В одном из исследований в образцах жидкости бронхоальвеолярного лаважа, собранных у 69 реципиентов ГСК с диагнозом идиопатической пневмонии, ВГЧ-6 был наиболее часто детектируемым или единственным возбудителем, обнаруженным примерно в 50 % случаев. При этом обнаружение ВГЧ-6 ассоциировалось с повышенной летальностью [40, 42]. В другом исследовании, включившем пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями после алло-ТГСК, было показано, что ВГЧ-6 выявлялся в 86 % случаев вместе с другими инфекционными агентами [43].

S. Joigneau и соавт. предположили, что ПЦР-исследование бронхоальвеолярного лаважа на наличие ДНК ВГЧ-6 следует проводить всем пациентам с острой дыхательной недостаточностью и/или пациентам с необъяснимым симптомом «матового стекла» по данным компьютерной томографии [44].

Поражение желудочно-кишечного тракта

Поскольку диарея является частым симптомом, К. Ато и соавт. предположили, что ВГЧ-6 может быть одной из причин поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов после алло-ТГСК. У 4 пациентов после алло-ТГСК с тяжелой диареей ДНК ВГЧ-6В была выявлена в биоптате толстой кишки и в мононуклеарных клетках периферической крови. ДНК ВГЧ-6В была обнаружена методом гибридизации *in situ* в ядрах бокаловидных клеток слизистой оболочки, гистиоцитах в подслизистой основе толстой кишки, что позволило предположить, что ВГЧ-6В может инфицировать

эти клетки и переходить в латентную форму. У 50 % пациентов ДНК ВГЧ-6В была также обнаружена в плазме крови, а результаты гистологического исследования биоптата толстой кишки указывали на воспаление, а не на РТПХ. В то же время у другой половины пациентов ДНК ВГЧ-6В не была обнаружена в плазме крови, а результаты гистологического исследования биоптата толстой кишки указывали на РТПХ. Авторы рассмотрели возможность существования 2 типов диареи, связанной с ВГЧ-6В. Во-первых, ВГЧ-6В может предположительно являться возбудителем диареи, например у пациентов, у которых детектировали ДНК ВГЧ-6В и в других тканях. Во-вторых, ВГЧ-6В предположительно может быть причиной развития РТПХ, например у пациентов, у которых была обнаружена ДНК ВГЧ-6В только в толстой кишке. Авторы подчеркнули необходимость исследования большего количества образцов, а также важность обследования иммунокомпрометированных пациентов с диареей на наличие ВГЧ-6 в целях определения причины диареи [45].

В то же время другими исследователями было показано, что основным косвенным эффектом инфекции, вызванной ВГЧ-6, у пациентов после трансплантации солидных органов является увеличение вероятности реактивации и других герпес-вирусных инфекций, в частности ЦМВ, а также развития грибковых инфекций [46–49].

L. Halme и соавт. выдвинули предположение о связи ВГЧ-6 с осложнениями со стороны желчевыводящей системы. ВГЧ-6-положительные клетки были детектированы в биоптате желудка у 19 % пациентов с диспепсическими симптомами и у 23 % пациентов после трансплантации печени. Среди реципиентов трансплантата с положительными результатами в биоптате желудка у 74 % обнаруживали ДНК ВГЧ-6 и в крови [46].

Геморрагический цистит

Геморрагический цистит — диффузное воспаление мочевого пузыря с кровотечением из слизистой оболочки вследствие повреждения переходного эпителия. Геморрагический цистит является частым осложнением после алло-ТГСК.

Основным фактором риска развития геморрагического цистита после первой недели алло-ТГСК является инфицирование полиомавирусом ВК, в то время как другие вирусы, такие как аденовирус, ЦМВ и ВГЧ-6, этиологическим фактором становятся намного реже [50, 51].

По данным НМИЦ гематологии (В.А. Васильева и соавт.), геморрагический цистит был диагностирован у 14,6 % (39/267) пациентов в сроки от 1 до 139 дней после алло-ТГСК (медиана времени развития 39 дней). У 34,4 % пациентов герпес-вирусы были единственным этиологическим фактором (ДНК ЦМВ определялась у 3 больных, ВГЧ-6 — у 5, ЦМВ и ВГЧ-6 — у 3). Медиана длительности от дня диагностики геморрагическо-

го цистита до регрессии клинической симптоматики составила 25 (6–133) дней [52].

Развитие инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, в зависимости от типа донора, режима предтрансплантационного кондиционирования и режима профилактики реакции «трансплантат против хозяина»

Как уже было отмечено, алло-ТГСК от гаплоидентичного донора является одним из факторов риска реактивации ВГЧ-6А/В.

К. Perguccio и соавт. сообщили о высокой частоте инфекции, вызванной ВГЧ-6, в 2 группах пациентов. Все пациенты получили миелоаблативные режимы кондиционирования и 2 различных типа манипуляций с трансплантатом *ex vivo*: селекцию CD34⁺, инфузию Treg/Tcon (Т-конвенциональных клеток) ($n = 13$) и CD45RA-Т-клеточную деплецию ($n = 25$). Противовирусная профилактика включала ацикловир у 33 и фоскарнет у 5 пациентов. Схемы кондиционирования в когорте Treg/Tcon включали тиотепу 10 мг/кг, флударабин 50 мг/м²/сут в течение 4 дней и циклофосфамид 30 мг/кг/сут в течение 2 дней у 11 пациентов. Один пациент получал тиотепу в дозе 7,5 мг/кг, 1 пациент — в дозе 8 мг/кг. Единственный пациент, не получивший тотальное облучение тела, принимал треосульфан 14 г/м²/сут в течение 3 дней и тимоглобулин 6 мг/кг/сут в течение 3 дней. Кондиционирование пациентов группы CD45RA-деплеции включало тотальное облучение тела/тотальное лимфоидное облучение и тиотепу 5 мг/кг/сут в течение 2 дней, флударабин 30 мг/м²/сут в течение 5 дней и мелфалан 70 мг/м²/сут в течение 2 дней. У всех пациентов после трансплантации довольно рано была обнаружена ДНК ВГЧ-6, у 9 (24 %) пациентов развился симптоматический лимбический энцефалит. У всех пациентов зафиксирован ответ на противовирусное лечение, случаев смерти от инфекции не зарегистрировано, хотя у 2 (22 %) пациентов наблюдались длительные неврологические нарушения. Более того, у 6 пациентов отмечено поражение органов при отсутствии других причин: у 1 — гепатит, у 1 — пневмония, у 2 — гастроэнтерит и у 2 — мультиорганные поражения (у 1 — энцефалит, пневмония и гастрит; у 1 — пневмония и энтерит). Частота других вирусных, бактериальных и грибковых заболеваний была ниже в обеих когортах. *In vitro* было установлено, что ВГЧ-6 инфицирует только CD4⁺-фракцию трансплантата. Культивирование CD4⁺-Т-клеток совместно с CD56⁺-естественными киллерными (NK) клетками позволило уничтожить вирус и подтвердить важную роль NK-клеток в иммунной борьбе против вирусов. В когорте Treg/Tcon ВГЧ-6-инфекция развивалась в среднем на +9-й день с медианой вирусной нагрузки 14 155 копий, а в когорте CD45RA-деплеции — в среднем на +13-й день. Развитие острой РТПХ с поражением кожи, кишечника, печени было

отмечено у 1 пациента, который получил 3 линии иммуносупрессивной терапии (циклоsporин/такролимус, микофенолат мофетил, глюкокортикостероиды, экстракорпоральный фотоферез), и у 2 пациентов развилась несостоятельность трансплантата [12].

Несмотря на высокую частоту (30–70 %) возникновения инфекции, вызванной ВГЧ-6, после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, остается открытым вопрос о том, что больше влияет на вероятность развития инфекции: HLA-совместимость донора и реципиента или иммуносупрессия.

Методы профилактики и лечения инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа

На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного соединения исключительно для лечения ВГЧ-6А/В. Стандартизированной терапии ВГЧ-6-инфекции до сих пор не существует.

Пациенты с первичной ВГЧ-6-инфекцией в большинстве случаев не нуждаются в проведении терапии. В качестве лекарственных препаратов для терапии инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, применяют хорошо известные антицитомегаловирусные препараты, такие как ганцикловир, валганцикловир, цидофовир, фоскарнет [53–55]. Из них только ганцикловир и валганцикловир официально зарегистрированы для использования на территории Российской Федерации. Стоит также отметить, что показания для начала терапии официально не утверждены. По данным литературы, подходы к лечению различаются в разных трансплантационных центрах в зависимости от клинических проявлений, сопутствующей патологии у пациента.

Согласно рекомендациям, представленным на Европейской конференции по лечению инфекции, вызванной ВГЧ-6 (2017), у пациентов с гематологическими заболеваниями, которым была проведена алло-ТГСК, для лечения энцефалита, вызванного ВГЧ-6, используют внутривенное введение фоскарнета или ганцикловира. Выбор препарата определяют побочными эффектами и соматическим статусом пациента. Рекомендуемая доза фоскарнета 180 мг/кг/сут, ганцикловира — 10 мг/кг/сут [56]. Дозы препаратов рассчитываются на фактическую массу тела пациента, однако при значении фактической массы тела >120 % от «идеальной» массы рекомендуется использовать дозу препарата на массу, рассчитанную по калькулятору скорректированной массы тела. При наличии у пациента почечной недостаточности дозы препаратов корректируются по клиренсу креатинина.

Для лечения ВГЧ-6-ассоциированного энцефалита D.M. Zeng и соавт. рекомендуют продолжать противовирусную терапию до тех пор, пока ДНК ВГЧ-6 не будет обнаруживаться в периферической крови методом ПЦР (в среднем не менее 3 нед). Авторы применяли плазменную ДНК ВГЧ-6 для мониторинга реакти-

зации. Если использовать цельную кровь для определения ДНК ВГЧ-6, то продолжительность противовирусной терапии может значительно увеличиться (более 56 дней), что, в свою очередь, сопряжено с серьезными побочными эффектами, такими как почечная недостаточность, вызванная терапией фоскарнетом, или миелосупрессия вследствие терапии ганцикловиром [57].

Т.И. Лобановой и соавт. было показано, что ДНК ВГЧ-6 выявляется в большинстве случаев у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в период глубокого угнетения иммунитета. В ретроспективном исследовании, проведенном с января 2013 г. по 2017 г., были проанализированы результаты вирусологического обследования 273 больных из отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения НМИЦ гематологии. Трансплантация аутологичных ГСК крови была выполнена 25 больным. ДНК ВГЧ-6 обнаружена у 32,9 % больных, из них у 11 пациентов после трансплантации аутологичных ГСК. В ходе исследования было обнаружено, что длительное применение внутривенной формы противовирусного препарата (не менее 1 мес) и продолжение терапии пероральной формой препарата до полного исчезновения ДНК вируса из биологических жидкостей и улучшения клинического состояния являются важными факторами для эффективной терапии. Вовремя приступая к адекватной противовирусной терапии, можно значительно снизить риск тяжелых осложнений и избежать летальных исходов у таких пациентов [58].

P. Vittayawacharin и соавт. продемонстрировали хорошие результаты терапии инфекции, вызванной ВГЧ-6, коротким курсом фоскарнета в дозе от 60 до 90 мг/кг/сут в течение 7 дней, что позволило значительно снизить побочные эффекты от проводимой терапии [59].

Определение порога начала и критериев прекращения терапии

В настоящее время существует разнообразие точек зрения по таким ключевым вопросам, как пороговые значения нагрузки ДНК ВГЧ-6, при которых следует начинать противовирусную терапию, а также критерии прекращения лечения.

С учетом токсичности доступных в настоящее время противовирусных препаратов и отсутствия снижения заболеваемости энцефалитом, ассоциированным с ВГЧ-6В, при проведении профилактического лечения ганцикловиром или фоскарнетом не показаны ни рутинное тестирование на ВГЧ-6 в крови, ни профилактическая терапия [60].

Принципы лечения ВГЧ-6-инфекции аналогичны таковым при ЦМВ-инфекции. Назначается ганцикловир 10 мг/кг/сут в течение 7–14 дней. При резистентном течении возможно назначение фоскарнета 60 мг/кг 3 раза в сутки. Ацикловир при ВГЧ-6-инфекции не эффективен. Профилактику в отношении ВГЧ-6 не проводят [61].

Заключение

Варианты клинического течения ВГЧ-6-инфекций разнообразны — от бессимптомной инфекции до тяжелой ВГЧ-6-болезни с множественным поражением органов-мишеней. Наряду с ежегодным увеличением

количества выполняемых алло-ТГСК растет и частота посттрансплантационных осложнений. В целях их контроля актуальной является разработка подходов к профилактике, диагностике и лечению инфекций, вызванных ВГЧ-6А/В.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Taxonomic proposals from the *Herpesviridae* study group. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Available at: ictv.global/ictv/proposals/2005.020-72.04.Herpes.pdf
2. Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D. et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;234(4776):596–601. DOI: 10.1126/science.2876520
3. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;1(8594):1065–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(88)91893-4
4. Abdel-Haq N.M., Asmar B.I. Human herpesvirus 6 (HHV6) infection. *Indian J Pediatr* 2004;71(1):89–96. DOI: 10.1007/BF02725664
5. Ablashi D.V., Salahuddin S.Z., Josephs S.F. et al. HBLV (or HHV-6) in human cell lines. *Nature* 1987;329:207. DOI: 10.1038/329207a0
6. Adams M., Carstens E. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on taxonomy of viruses. *Arch Virol* 2012;157:1411–22. DOI: 10.1007/s00705-012-1299-6
7. Braun D., Dominguez G., Pellett P. Human herpesvirus 6. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(3):521–67. DOI: 10.1128/CMR.10.3.521
8. Hill J.A., Koo S., Guzman Suarez B.B. et al. Cord-blood hematopoietic stem cell transplant confers an increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(11):1638–48. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.04.016
9. Pichereau C., Desseaux K., Janin A. et al. The complex relationship between human herpesvirus 6 and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(1):141–4. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.07.018
10. Mori Y., Miyamoto T., Nagafuji K. et al. High incidence of human herpes virus 6-associated encephalitis/myelitis following a second unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(11):1596–602. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.05.009
11. Chevallier P., Hebia-Fellah I., Planche L. et al. Human herpes virus 6 infection is a hallmark of cord blood transplant in adults and may participate to delayed engraftment: a comparison with matched unrelated donors as stem cell source. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(7):1204–11. DOI: 10.1038/bmt.2009.326
12. Perruccio K., Sisinni L., Perez-Martinez A. et al. High incidence of early human herpesvirus-6 infection in children undergoing haploidentical manipulated stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(12):2549–57. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.07.033
13. Ogata M., Kikuchi H., Satou T. et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. *J Infect Dis* 2006;193(1):68–79. DOI: 10.1086/498531
14. Zerr D.M., Gooley T.A., Yeung L. et al. Human herpesvirus 6 reactivation and encephalitis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(6):763–71. DOI: 10.1086/322642
15. Ogata M., Satou T., Kawano R. et al. Correlations of HHV-6 viral load and plasma IL-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(1):129–36. DOI: 10.1038/bmt.2009.116
16. Nakayama H., Yamazaki R., Kato J. et al. Human herpesvirus 6 reactivation evaluated by digital polymerase chain reaction and its association with dynamics of CD134-positive T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Dis* 2019;220(6):1001–7. DOI: 10.1093/infdis/jiz237
17. Hentrich M., Oruzio D., Jäger G. et al. Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005;128(1):66–72. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05254.x
18. Takatsuka H., Wakae T., Mori A. et al. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(6):475–9. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703879
19. Pereira C.M., de Almeida O.P., Corra M.E. et al. Detection of human herpesvirus 6 in patients with oral chronic graft-vs-host disease following allogeneic progenitor cell transplantation. *Oral Dis* 2007;13(3):329–34. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2006.01294.x
20. Phan T.L., Pritchett J.C., Leifer C. et al. HHV-6B infection, T-cell reconstitution, and graft-vs-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(12):1508–17. DOI: 10.1038/s41409-018-0225-2
21. Yasukawa M., Inoue Y., Ohminami H. et al. Apoptosis of CD4+ T lymphocytes in human herpesvirus-6 infection. *J Gen Virol* 1998;79(Pt 1):143–7. DOI: 10.1099/0022-1317-79-1-143
22. Lusso P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol* 2006;37(Suppl 1):S4–10. DOI: 10.1016/S1386-6532(06)70004-X
23. Wang F., Yao K., Yin Q.Z. et al. Human herpesvirus-6-specific interleukin 10-producing CD4+ T cells suppress the CD4+ T-cell response in infected individuals. *Microbiol Immunol* 2006;50(10):787–803. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2006.tb03855.x
24. So T., Lee S.W., Croft M. Immune regulation and control of regulatory T cells by OX40 and 4-1BB. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008;19(3–4):253–62. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2008.04.003
25. Tsukada N., Akiba H., Kobata T. et al. Blockade of CD134 (OX40)-CD134L interaction ameliorates lethal acute graft-versus-host disease in a murine model of allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000;95(7):2434–9.
26. Blazar B.R., Sharpe A.H., Chen A.I. et al. Ligation of OX40 (CD134) regulates graft-versus-host disease (GVHD) and graft rejection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Blood* 2003;101(9):3741–8. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3048
27. De Pagter P.J., Schuurman R., Meijer E. et al. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2008;43(4):361–6. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.08.008
28. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю. и др. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. *Архив внутренней медицины* 2016;1(27):13–9. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19
29. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu. et al. Current understanding of infection caused by human herpes virus type 6. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine* 2016; 1(27):13–9. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19
30. Appleton A.L., Sviland L., Peiris J.S. et al. Human herpes virus-6 infection in marrow graft recipients: role in pathogenesis of graft-versus-host disease. *Newcastle upon Tyne Bone Marrow Transport Group. Bone Marrow Transplant* 1995;16(6):777–82.
31. Gotoh M., Yoshizawa S., Katagiri S. et al. Human herpesvirus 6 reactivation on the 30th day after allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation can predict grade 2–4 acute graft-versus-host disease. *Transpl Infect Dis* 2014;16(3):440–9. DOI: 10.1111/tid.12229
31. Масликова У.В., Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Хамаганова Е.Г. Несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: диагностика и лечение. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье 2023;13(1):114–25. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.1 Maslikova U.V., Popova N.N., Drovkov M.Yu., Khamaganova E.G. Graft failure in allogeneic hematopoietic stem cell recipients: diagnosis and treatment. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ". Reabilitatsiya, vrach i zdorov'e* = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health 2023;13(1):114–25. (In Russ.) DOI: 10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.1 (In Russ.).
 32. Imbert-Marcille B.M., Tang X.W., Lepelletier D. et al. Human herpesvirus 6 infection after autologous or allogeneic stem cell transplantation: a single-center prospective longitudinal study of 92 patients. *Clin Infect Dis* 2000;31(4):881–6. DOI: 10.1086/318142
 33. Антонова Т.В., Ножкин М.С., Побегалова О.Е. и др. Влияние реактивации цитомегаловирусной инфекции и инфекции вируса герпеса человека 6 типа на течение раннего периода после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов. Журнал инфектологии 2022;14(25):41–50. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-41-50 Antonova T.V., Nozhkin M.S., Pobegalova O.E. et al. An impact of CMV and HHV-6 reactivation on the course of early period after hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Zhurnal infektologii* = Journal Infectology 2022;14(25):41–50. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-41-50
 34. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. Eds.: D.W. Kimberlin, M.T. Brady, M.A. Jackson, S.S. Long. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st edn. American Academy of Pediatrics, Itasca, IL, 2018. Pp. 454–457.
 35. Ogata M., Fukuda T., Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1030–6. DOI: 10.1038/bmt.2015.76
 36. Zerr D.M. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol* 2006;37(Suppl 1):S52–6. DOI: 10.1016/S1386-6532(06)70012-9
 37. Ogata M., Kawano R., Satou T. et al. Kinetics and clinical significance of human herpesvirus 6 DNA shedding in saliva after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2021;23(3):e13512. DOI: 10.1111/tid.13512
 38. Shiroshita K., Mori T., Kato J. et al. Clinical characteristics of human herpesvirus-6 myelitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its favorable outcome by early intervention. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(5):939–45. DOI: 10.1038/s41409-019-0755-2
 39. Seo S., Renaud C., Kuypers J.M. et al. Idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation: evidence of occult infectious etiologies. *Blood* 2015;125(24):3789–97. DOI: 10.1182/blood-2014-12-617035
 40. Ishio T., Endo T., Okada K. et al. Human herpesvirus-6 pneumonitis around the engraftment of cord blood transplantation following foscarnet prophylaxis in a patient with acute leukemia. *Case Rep Hematol* 2015;2015:949265. DOI: 10.1155/2015/949265
 41. Hill J.A., Vande Vusse L.K., Xie H. et al. Human herpesvirus 6B and lower respiratory tract disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2670–81. DOI: 10.1200/JCO.19.00908
 42. Carrigan D.R., Drobyski W.R., Russler S.K. et al. Interstitial pneumonitis associated with human herpesvirus-6 infection after marrow transplantation. *Lancet* 1991;338(8760):147–9. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90137-e
 43. Mariotte E., Schnell D., Scieuc C. et al. Significance of herpesvirus 6 in BAL fluid of hematology patients with acute respiratory failure. *Infection* 2011;39(3):225–30. DOI: 10.1007/s15010-011-0114-8
 44. Jouneau S., Poineuf J.S., Minjolle S. et al. Which patients should be tested for viruses on bronchoalveolar lavage fluid? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(5):671–7. DOI: 10.1007/s10096-012-1791-7
 45. Amo K., Tanaka-Taya K., Inagi R. et al. Human herpesvirus 6B infection of the large intestine of patients with diarrhea. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):120–3. DOI: 10.1086/345464
 46. Halme L., Arola J., Höckerstedt K., Lautenschlager I. Human herpesvirus 6 infection of the gastroduodenal mucosa. *Clin Infect Dis* 2008;46(3):434–9. DOI: 10.1086/525264.
 47. Humar A., Kumar D., Caliendo A.M. et al. Clinical impact of human herpesvirus 6 infection after liver transplantation. *Transplantation* 2002;73(4):599–604. DOI: 10.1097/00007890-200202270-00021
 48. Mendez J.C., Dockrell D.H., Espy M.J. et al. Human beta-herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2001;183(2):179–84. DOI: 10.1086/317929
 49. Rogers J., Rohal S., Carrigan D.R. et al. Human herpesvirus-6 in liver transplant recipients: role in pathogenesis of fungal infections, neurologic complications, and outcome. *Transplantation* 2000;69:2566–73. DOI: 10.1097/00007890-200006270-00016
 50. Dropulic L.K., Jones R.J. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(1):11–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705886
 51. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th edn. Eds.: E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, N. Kröger. Cham (CH): Springer; 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5
 52. Васильева В.А., Паровичникова Е.Н., Дроков М.Ю. и др. Этиологические особенности геморрагического цистита после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(3):232–9. Vasilieva V.A., Parovichnikova E.N., Drovkov M.Yu. et al. Etiological features of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2018;20(3):232–9. (In Russ.).
 53. Tokimasa S., Hara J., Osugi Y. et al. Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(7):595–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703423
 54. Denes E., Magy L., Pradeau K. et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis* 2004;10(4):729–31. DOI: 10.3201/eid1004.030587
 55. Ishiyama K., Katagiri T., Hoshino T. et al. Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(6):863–9. DOI: 10.1038/bmt.2010.201
 56. Ward K.N., Hill J.A., Hubacek P. et al. 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;104(11):2155–63. DOI: 10.3324/haematol.2019.223073
 57. Zerr D.M. Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic cell transplant recipients. In: UpToDate. Section eds.: M.S. Hirsch, M. Boeckh. Available at: [uptodate.com/contents/hhv-6-encephalitis?search=HHV-6%20encephalitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/hhv-6-encephalitis?search=HHV-6%20encephalitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
 58. Лобанова Т.И., Паровичникова Е.Н., Тихомиров Д.С. и др. Герпес-вирусные инфекции 6-го типа у больных с заболеваниями системы крови при проведении химиотерапии и после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология 2017;62(4):211–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-211-217> Lobanova T.I., Parovichnikova E.N., Tikhomirov D.S. et al. Herpes viral infections type 6 in patients with diseases of the blood system

- during chemotherapy and after transplantation of autologous hematopoietic stem cells. *Gematologiya i transfuziologiya* = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2017;62(4): 211–7. (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-211-217>
59. Vittayawacharin P., E'Leimat G., Lee B.J. et al. Once-daily foscarnet is effective for human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Cell Ther* 2023;29(6):397.e1–6.
DOI: [10.1016/j.jtct.2023.02.022](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.02.022)
60. Hill J.A. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32(6):584–90. DOI: [10.1097/QCO.0000000000000592](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000592)
61. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Практическое руководство. Под ред. Е.Н. Паровичниковой, Т.В. Гапоновой, М.Ю. Дрокова. М.: Практика, 2024. С. 279–295, 303–320.
Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. Practical guide. Eds.: E.N. Parovichnikova, T.V. Gaponova, M.Yu. Drokov. Moscow: Praktika, 2024. Pp. 279–295, 303–320. (In Russ.).

Вклад авторов

И.С. Сайдуллаева, Т.А. Туполева, Д.С. Тихомиров, М.Ю. Дроков: разработка дизайна и концепции статьи, сбор данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

I.S. Saydullayeva, T.A. Tupoleva, D.S. Tikhomirov, M.Yu. Drokov: concept and design development, data collection, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Сайдуллаева / I.S. Saydullayeva: <https://orcid.org/0009-0005-3144-8187>

Т.А. Туполева / T.A. Tupoleva: <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

Д.С. Тихомиров / D.S. Tikhomirov: <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

М.Ю. Дроков / M.Yu. Drokov: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.