

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА, У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Е.П. КИШКУРНО¹, Т.В. АМВРОСЬЕВА², Ю.Е. МАРЕЙКО³, Е.В. ДИВАКОВА⁴

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

² Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

⁴ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Цель: оценить частоту реактивации ВГЧ-6 инфекции у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК); определить вирусную нагрузку в сыворотке/плазме крови и связанные с ней клинические проявления; определить критерии начала противовирусной профилактики и этиотропной терапии у пациентов с данной инфекцией в Республике Беларусь.

Материал и методы: мониторинг ПЦР ВГЧ-6 в сыворотке/плазме крови у 42 пациентов после алло-ТГСК.

Результаты: у 31% пациентов на 14-28 сутки после алло-ТГСК выявлена ДНК ВГЧ-6 в сыворотке/плазме крови. Концентрация ДНК ВГЧ-6 в сыворотке крови достигала $2,3-6,5 \times 10^3$ копий/мл, у 3 пациентов (18,8%) с концентрацией ДНК $\geq 2,3 \times 10^3$ копий/мл развивались клинические проявления в виде гепатита. Регулярный мониторинг ВГЧ-6 инфекции позволил выявить реактивацию инфекции и при вирусной нагрузке ≥ 100 копий/мл начать своевременное профилактическое лечение ганцикловиром.

Заключение: ДНК ВГЧ-6 выявляется у трети пациентов после алло-ТГСК, причём в виде гепатита. Своевременная профилактика и терапия ганцикловиром снижает риск тяжёлых осложнений и смертельных исходов.

Ключевые слова: дети, ВГЧ-6, гематология, трансплантация стволовых клеток, гепатит.

Для цитирования: Кишкурно ЕП, Амвросьева ТВ, Марейко ЮЕ, Дивакова ЕВ. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 типа, у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Республике Беларусь. *Вестник Авиценны*. 2020;22(3):409-18. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-409-418>

HUMAN HERPES VIRUS TYPE 6 INFECTION IN CHILDREN AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

E.P. KISHKURNO¹, T.V. AMVROSIEVA², YU.E. MAREYKO³, E.V. DIVAKOVA⁴

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

³ Republican Scientific Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

⁴ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Objective: To evaluate the frequency of reactivation of HHV-6 infection in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT); determine viral load in serum/plasma and associated clinical manifestations; to determine the criteria for initiating anti-viral prophylaxis and etiologic therapy in patients with this infection in the Republic of Belarus.

Methods: Monitoring of polymerase chain reaction (PCR) of blood serum in 42 patients after allo-HSCT.

Results: In 31% of patients, HHV-6 DNA was detected in serum/plasma on 14-28 days after allo-HSCT. The concentration of HHV-6 DNA in blood serum was up to $2.3-6.5 \times 10^3$ copies/ml, in 3 patients (18.8%) with the concentration of DNA $\geq 2.3 \times 10^3$ copies/ml, developed clinical manifestations in the form of hepatitis. Regular monitoring of HHV-6 infection revealed reactivation of the infection and, with a viral load of ≥ 100 copies/ml, initiate timely preventive treatment with ganciclovir.

Conclusions: HHV-6 DNA is detected in one-third of patients after allo-HSCT and in the form of hepatitis. Timely prevention and therapy with ganciclovir reduce the risk of severe complications and fatal outcomes.

Keywords: Children, HHV-6, hematology, stem cells transplantation, hepatitis.

For citation: Kishkurno EP, Amvrosieva TV, Mareyko YuE, Divakova EV. Infektsiya, vyzvannaya virusom gerpesa cheloveka 6 tipa, u detey posle allogennoy transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok v Respublike Belarus [Human herpes virus type 6 infection in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the Republic of Belarus]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2020;22(3):409-18. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-409-418>

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные инфекции значительно влияют на заболеваемость и смертность у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), причём при наращивании иммуносупрессии, на фоне подавления Т-клеточного иммунитета, они могут протекать особенно тяжело.

Благодаря доступности новых противовирусных лекарственных средств и новых стратегий клеточной терапии, в Республике Беларусь достигнут значительный прогресс в лечении вирусных заболеваний, а появление и широкое внедрение количественного метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило оптимизировать стратегии лечения на основе мониторинга вирусной нагрузки. Следует отметить, что до настоящего времени в Республике Беларусь практически все работы по проблеме диагностики, профилактики и упредительной терапии вирусных осложнений касаются взрослых реципиентов. Однако вследствие существенных различий в восстановлении функций иммунных эффекторных клеток у детей и взрослых, частота и течение вирусных инфекций у данных групп пациентов имеют значительные различия.

К числу возбудителей, в отношении которых должны быть разработаны схемы мониторинга и терапии у детей после ТГСК, относят вирусы, способные вызывать наиболее тяжёлые, угрожающие жизни осложнения. К таким вирусам, представляющим значительную инфекционную угрозу, относят вирусы семейства Herpesviridae (вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), varicella zoster virus (VZV), вирус герпеса человека 6-го и 7-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7), которые часто вызывают поражения нервной системы в первые сто дней после трансплантации.

Причиной осложнений вирусной этиологии у пациентов после трансплантации органов может быть не только свежее посттрансплантационное инфицирование, но и реактивация присутствующих в организме вирусов, существовавших ранее в латентной, неактивной форме. Эти вирусы, как правило, не приводящие к болезни у здоровых людей, могут стать причиной развития так называемых оппортунистических инфекций у лиц с иммунодефицитным состоянием, которое характерно для реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) на фоне применяемой иммуносупрессивной терапии [1].

Наиболее актуальной проблемой современной онкогематологии является инфекция, вызванная ВГЧ 6-го типа (ВГЧ-6А, ВГЧ-6В). Это связано с широким спектром заболеваний, тяжестью осложнений, значительной распространённостью, отсутствием чётких стандартов диагностики, терапии и профилактики. На инфекцию, ассоциированную с ВГЧ-6 типа, приходится 70% вирусных осложнений [2].

Убиквитарность ВГЧ-6В и тот факт, что он вызывает латентную инфекцию, затрудняют подтверждение её реактивации у пациентов после ТГСК. Ещё больше усложняет эту ситуацию состояние наследственного хромосомного интегрирования ВГЧ-6. В настоящее время это новый аспект биологии ВГЧ-6, который сейчас активно изучается [3, 4]. ВГЧ-6 имеет общее название для двух таксономически самостоятельных герпесвирусов человека – ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, которые различаются по генетическим, биологическим, эпидемиологическим характеристикам и клиническим проявлениям [5,6]. Первичное инфицирование ВГЧ-6В обычно происходит в первые два года жизни и в большинстве случаев протекает в виде внезапной экзантемы (exanthema subitum), проявляющейся лихорадкой, вслед за исчезновением которой, появляется пятнисто-папулёзная сыпь.

Антитела к ВГЧ-6 определяются в сыворотке крови у 70-95% взрослых [7]. Основную роль при передаче вируса играет слюна, что подтверждается выявлением ВГЧ-6 в слюне и слюнных железах инфицированного человека [8]. После первичного инфицирования оба вида ВГЧ-6 латентно сохраняются в организме хозяина с минимальной репликативной активностью [9]. Известно, что реактивация [10] ВГЧ-6 во время аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) является распространённым явлением (30-70% случаев) [11]. Реактивация данного вируса сопровождается вiremией и максимальна между второй и четвёртой неделями после трансплантации.

Поскольку большинство людей инфицировано ВГЧ-6В в раннем детстве, реципиенты ТГСК, скорее всего, уже инфицированы ВГЧ-6В до трансплантации. Таким образом, выявление ВГЧ-6 в плазме или сыворотке обычно является результатом реактивации латентной инфекции [12, 13].

В настоящее время выявлен ряд факторов, способствующих реактивации ВГЧ-6:

- Источник стволовых клеток. Если источником стволовых клеток у реципиентов является пуповинная кровь (umbilical cord blood stem cells), ВГЧ-6 инфекция встречается в 75-90% случаев по сравнению с реципиентами, получившими стволовые клетки периферической крови или костного мозга (30-50%) [14, 15]. В качестве примера, в проспективном исследовании 230 аллогенных реципиентов ТГСК в Японии у 7 пациентов (3%) развился ВГЧ-6В энцефалит к 70 дню после трансплантации; и чаще встречался у реципиентов трансплантата клеток пуповинной крови по сравнению с реципиентами других типов аллотрансплантатов (7,9% против 1,2%) [9].
- Реципиенты после аллогенной трансплантации имеют больший риск реактивации ВГЧ-6В по сравнению с аутологичной [11]. Кроме того, у пациентов после трансплантации от неродственных, несовместимых по HLA-системе доноров, часто развивался ВГЧ-6 энцефалит.
- Гаплоидентичная трансплантация с профилактикой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) циклофосфаном после трансфузии неманипулированного трансплантата, содержащего высокое количество CD4+ клеток и низким значением NK-клеток, также увеличивает риск развития ВГЧ-6В энцефалита [16, 17].
- Миелоаблативный режим кондиционирования расценивается как фактор риска реактивации ВГЧ-6 [9].
- Дети младшего возраста и лица мужского пола [9].
- Лейкоз или лимфома являются независимым фактором риска для развития вiremии ВГЧ-6В перед трансплантацией и после неё [18].
- Применение глюкокортикостероидов после трансплантации [19].
- Назначение анти-CD3 моноклональных антител также ассоциируется с повышенным риском реактивации ВГЧ-6В после трансплантации [20].
- Высокий уровень экспрессии CD134 (рецептор TNF- α) в CD4+ клетках для проникновения ВГЧ-6В в клетки, может реактивировать ВГЧ-6 после алло-ТГСК [21]. В одном исследовании было показано, что более высокое соотношение CD134/CD4 до кондиционирования проявлялось более высоким риском реактивации ВГЧ-6В после аллогенной ТГСК [22].

Алло-ТГСК довольно часто сопровождается РТПХ. Это иммунное осложнение значительно повышает риск развития вирусной инфекции, особенно ВГЧ-6. Высокие уровни виремии после ТГСК являются предиктором развития острой или хронической РТПХ [23].

Длительное применение иммуносупрессивных лекарственных средств, используемых как для профилактики, так и для лечения РТПХ, делает пациента не только более восприимчивым к инфекциям, вызываемым условно-патогенными микроорганизмами, но и значительно увеличивает сроки возникновения и течения других инфекционных осложнений [19]. Развиваясь на фоне выраженной иммуносупрессии, эти инфекции, как правило, имеют атипичное течение, что затрудняет их раннюю диагностику и своевременное назначение этиотропной терапии [1]. В структуре клинических нозологий, вызываемых ВГЧ-6, существуют различные клинические формы заболеваний: PALE-энцефалиты (от англ. Post-transplant Acute Limbic Encephalitis, PALE), пневмониты, гепатиты, геморрагические циститы, длительная тяжёлая фебрильная нейтропения [2, 17, 23-25]. Так, согласно данным зарубежных исследований, частота посттрансплантационных ВГЧ-6 энцефалитов у детей после алло-ТГСК достигала 6,3%.

В исследованиях Zerr D (2005, 2006) клинических исходов у 100 пациентов после алло-ТГСК реактивация ВГЧ-6В была связана с повышенным риском острой РТПХ и смертности от всех причин, а также с более низкой вероятностью приживания моноцитов (аHR 0,42, 95% CI 0,22- 0,80) и приживания тромбоцитов (аHR 0,47, 95% CI 0,21-1,1), реактивацией ЦМВ инфекции, пневмонитом [26, 27].

ВГЧ-6 способен интегрироваться в теломерный регион хромосом человека [28]. Такие клетки с интегрированным ВГЧ-6 передаются клеткам и органам реципиента при трансплантации и активизируются в условиях экстремальной иммуносупрессии [28]. Пациенты с интегрированным вирусом плохо поддаются лечению, количество таких больных достигает 0,1-1% среди всей популяции в развитых странах. Эта хромосомно-интегрированная форма (хиВГЧ-6) является этиологической причиной наиболее злокачественного течения инфекции, характеризующейся необычно высокой вирусной нагрузкой в крови и во всех других тканях организма. Появились исследования, согласно которым, именно хиВГЧ-6 может вызывать тяжёлые поражения ЦНС, включая энцефалит [29] и энцефаломиелит [30].

ВГЧ-6 лимфотропен и способен поражать гемопоэтические клетки, а, следовательно, может являться причиной длительного не приживания трансплантата [31]. У пациентов с активной инфекцией ВГЧ-6 отмечено медленное восстановление количества CD8+ клеток, которое может длиться до 6 месяцев после ТКМ, а общая выживаемость этих больных после трансплантации хуже [32]. Кроме вышеописанных клинических проявлений ВГЧ-6-инфекций у иммунокомпрометированных пациентов, ВГЧ-6 способен вызвать отторжение трансплантата у реципиентов.

ПЦР диагностика ВГЧ-6 инфекции может отражать активную или латентную инфекцию. Например, считается, что обнаружение вирусной ДНК в сыворотке или плазме крови отражает активную репликацию вируса, тогда как обнаружение вирусной ДНК в клеточных образцах – активную репликацию/латентную инфекцию [33].

Количественные методы ПЦР помогают определить количество ДНК ВГЧ-6. Тем не менее, ПЦР диагностика в настоящее время не стандартизирована, не разработаны пороговые значения, которые достоверно указывают на инфекцию, хотя есть дан-

ные, связывающие более высокие вирусные нагрузки в крови с развитием энцефалита. Мы считаем целесообразным использовать только количественный анализ ПЦР, чтобы определить вирусную нагрузку. В исследованиях Winestone L (2018) была выявлена корреляция между высокой вирусной нагрузкой ВГЧ-6 в сыворотке/плазме крови и смертностью детей после алло-ТГСК [34].

В исследовании Zerr D. (2012) было показано, что реактивация ВГЧ-6 (>1000 копий/мл в плазме крови) после алло-ТГСК у 315 детей была связана с нерезидивной смертностью (отношение рисков аHR 2,7, 95% ДИ 1,2-6,3) и развитием последующей острой РТПХ (аHR 2,4, 95% ДИ 1,6-3,6) [35].

При своевременной диагностике ВГЧ-6 поддаётся лечению с помощью лекарственных препаратов: ганцикловира, валганцикловира, фоскарнета [36]. Мало сведений о реактивации ВГЧ-6А. Предполагают, что реактивация данного вируса происходит в 3% случаев [7].

Известно, что пациенты после трансплантации, получающие ганцикловир или фоскарнет в качестве профилактики ЦМВ инфекции, менее подвержены осложнениям, связанным с ВГЧ-6-инфекцией, однако у некоторых из них даже на фоне профилактики развивались вирусные энцефалиты [26].

В настоящее время вопросы превентивной или профилактической противовирусной терапии ВГЧ-6 инфекции у данной группы пациентов остаются дискуссионными. Несколько небольших ретроспективных исследований у реципиентов почечного трансплантата показали снижение реактивности ВГЧ-6В инфекции и связанных с ней клинических проявлений при назначении профилактических доз ганцикловира [37-40].

В исследованиях Verhoeven D (2015) была доказана необходимость выявления реактивации ВГЧ-6 инфекции у пациентов на ранних стадиях после ТГСК с целью своевременного начала этиотропной терапии [11].

Выработано однозначное мнение относительно этиотропной терапии ВГЧ-6 энцефалитов и других проявлений этой инфекции (пневмонит, цитопения и др.) [9, 41].

На первых этапах химиотерапии гематологического заболевания, при проведении тотального облучения тела в дозе 12 Гр или высокодозированной полихимиотерапии в режиме кондиционирования, когда индуцируется глубокая иммуносупрессия и увеличивается вероятность развития ВГЧ-6 инфекции, особенно важна своевременная лабораторная диагностика этих инфекций [28].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить частоту реактивации ВГЧ-6 инфекции у пациентов после алло-ТГСК; определить вирусную нагрузку в сыворотке/плазме крови и связанные с ней клинические проявления; определить критерии начала противовирусной профилактики и этиотропной терапии у пациентов с данной инфекцией в Республике Беларусь.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: пациенты в возрасте от 1 до 19 лет жизни, получившие алло-ТГСК в течение 2018-2020 гг.: 42 пациента, которым была выполнена 41 алло-ТГСК (1 пациент получил повторную алло-ТГСК в связи с вторичной недостаточностью трансплантата) в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Средний возраст пациентов составил 11,9 лет (1,5-19). Распределение по полу: девочек – 18 (43%), мальчиков – 24 (57%).

Перед алло-ТГСК всем пациентам и донорам проводилось комплексное медицинское обследование согласно принятым рекомендациям в Республике Беларусь для определения возможности проведения алло-ТГСК и определения дальнейшей профилактической и лечебной тактики.

При поиске донора и подготовке к процедуре забора ГСК донору проводилось вирусологические исследования крови (антитела (АТ) класса G (IgG) к ЦМВ, ВЭБ, АТ класса М (IgM) к ВЭБ) для определения возможности донации ГСК и планирования дальнейшей противовирусной профилактики. Доноры не были обследованы на наличие АТ к ВГЧ-6, ввиду отсутствия данного вида обследования в национальных рекомендациях.

Всем пациентам, которым решением «Комиссии по трансплантации ГСК» было показано проведение алло-ТГСК и найден донор, перед началом режима кондиционирования выполнялось повторное медицинское обследование, включающее вирусологические исследования иммунохимическим методом с использованием реактивов фирмы «Abbott» АТ к ЦМВ IgG, М (сыворотка крови), АТ к ВЭБ IgM (сыворотка крови), фирмы «Diesse Diagnostica Senese» АТ к вирусу простого герпеса 1, 2 типов (ВПГ1/2) IgM (сыворотка крови), методом ПЦР с использованием реактивов фирмы «АмплиСенс» ЦМВ, ВЭБ, ВПГ1/2, АТ к ВГЧ-6 (цельная кровь и сыворотка).

У всех пациентов за неделю до алло-ТГСК (-7 дней) и еженедельно в течение +100 дней, проводился постоянный лабораторный вирусологический мониторинг (наличие ДНК вирусов ВКВ, JCV, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, 7, ADV с использованием стандартного анализа ПЦР 1 раз в неделю в условиях Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии). Кроме того, оценивалось клиническое состояние пациентов, с целью изучения корреляции между вирусемией и клиническими проявлениями ВГЧ-6. При подозрении на ВГЧ-6 инфекцию срок мониторинга удлинялся до +170 дней.

Статистическую обработку данных проводили традиционными методами описательной статистики малых величин на персональном компьютере с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA).

Рис. 1 Диагнозы пациентов, получивших алло-ТГСК



Таблица Характеристика трансплантата при алло-ТГСК

| Манипуляции с трансплантатом | 1 (замораживание) |
|------------------------------|-------------------------------|
| CD34+ | 1,28-16,4×10 ⁶ /кг |
| CD3+ | 22,2-450×10 ⁶ /кг |
| CD19+ | 1,2-99,2×10 ⁶ /кг |
| CD16+56+ | 1,0-17×10 ⁶ /кг |

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство пациентов, получивших алло-ТГСК, было с диагнозами острый лимфобластный лейкоз (n=12; 28,5%), а также острый миелоидный лейкоз (n=8; 19,0%). Детей с первичным иммунодефицитом (ПИД) было 5 (11,9%), с приобретённой апластической анемией – 6 (14,2%) (рис. 1).

Проведённые алло-ТГСК от родственных доноров составили 45% (19 доноров), из них: совместимая родственная/сibling – 8 (42,1%), совместимая родственная/несibling – 1 (5,6%), несовместимая родственная/гапло – 10 (52,6%). От неродственных доноров – 55% (23 донора), из них: совместимая неродственная – 22 (95,7%), несовместимая неродственная – 1 (4,3%). Распределение доноров по полу было следующим: женщины – 18 (43%), мужчины – 24 (57%); женщины доноры пациентке мужчине – 7 (7%) алло-ТГСК. Средний возраст донора составил 28,6 (2,4-51) лет. Источником алло-ТГСК явились костный мозг и периферические стволовые клетки (ПСК).

Характеристика трансплантата при алло-ТГСК представлена в табл.

Серологический статус доноров представлен на рис. 2.

В нашем исследовании большинство доноров – 30 (71,4%) – было серопозитивно к ЦМВ, а также – 21 (50,0%) – к ВЭБ; у них были выявлены АТ класса IgG, что согласуется с литературными данными [40, 42, 43]. Так, в исследовании Tomblyn M et al (2009) серопозитивность доноров к ЦМВ составляет 50-85%, а в работе Styczynski J et al (2016), где в исследование были включены 11364 пациента, которым была проведена алло-ТГСК или костного мозга при остром лейкозе в период между 1997 и 2012 г.г., серопозитивность доноров к ВЭБ составила 31% [44].

Режимы кондиционирования у пациентов перед проведением алло-ТГСК были миелоаблативными или со сниженной интенсивностью (рис. 3).

В исследовании Verhoeven D et al (2015) миелоаблативный режим кондиционирования расценивали как фактор риска реактивации ВГЧ-6 [11].

Рис. 2 Результаты серологического обследования доноров на вирусные инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ1/2)



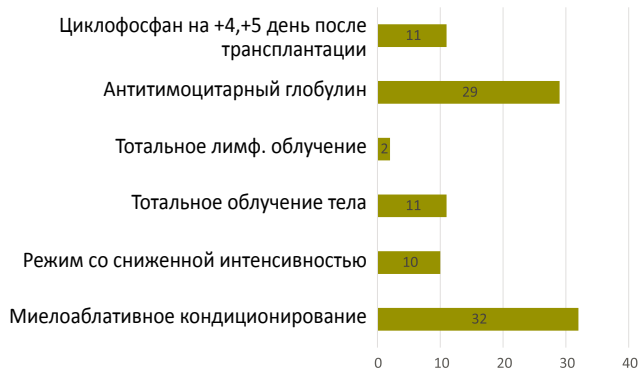


Рис. 3 Режим кондиционирования перед алло-ТГСК

По данным нашего исследования в подавляющем большинстве случаев (82,1%) активация вирусных инфекций (BKV, JCV, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, 7, ADV) наблюдалась у пациентов с онкогематологическими заболеваниями от неродственного или гаплоидентичного донора, получивших химиотерапевтическое миелоаблативное кондиционирование в сроки от 0 до +170 дней (рис. 4).

По данным нашего исследования наиболее частым инфекционным агентом явился ВГЧ-6 в виде моно- и микст-инфекции.

В результате постоянного мониторинга только у 16 (38%) пациентов выявлена ДНК ВГЧ-6 в сыворотке крови от 11 до 167 дня после алло-ТГСК, максимально – на 15-28 дни (рис. 5).

В исследованиях Ljungman P et al (2000) ВГЧ-6 выявлялся у 80,6% пациентов. Причём, вирусная нагрузка была самой высокой через 4 недели после алло-ТГСК по сравнению с 8 неделями ($p < 0,001$) и 12 неделями ($p = 0,01$). У трёх пациентов развился ВГЧ-6 энцефалит, а у одного – ВГЧ-6 гепатит [45].

По данным, представленным Zerr D et al (2005) ВГЧ-6 инфекция выявлялась у 52 (47%) детей после алло-ТГСК [26]. В более поздних исследованиях Verhoeven D et al (2015) ВГЧ-6 вирусемия была выявлена у 48% пациентов, начиная +20 дней после алло-ТГСК, причём на 3 и 4 неделе после алло-ТГСК ВГЧ-6 являлся наиболее частым инфекционным агентом. У 30% пациентов с лихорадкой неясного генеза была выявлена ДНК ВГЧ-6 в сыворотке крови [11].

В нашем исследовании ДНК ВГЧ-6 в сыворотке крови присутствовала в концентрации $2,3 \times 10^3 - 6,5 \times 10^3$ копий/мл, в слюне – от 2 до $6,5 \times 10^4$ копий/мл.

Вопрос об упреждающей терапии (профилактике) ВГЧ-6 инфекции остаётся нерешённым. В большинстве исследований однозначным показанием к этиотропной терапии является развитие клиники энцефалита [9, 25]. Дискутабельным остаётся во-

Рис. 5 Частота детекции ДНК ВГЧ-6 в сыворотке крови реципиентов после алло-ТГСК

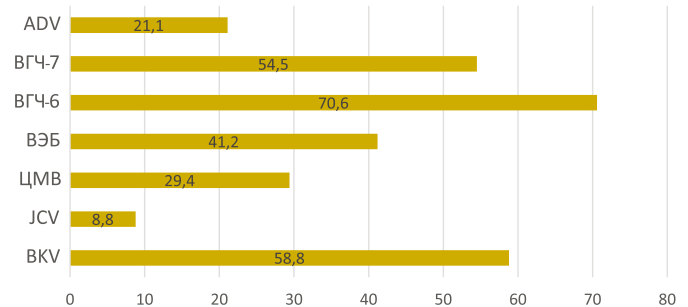
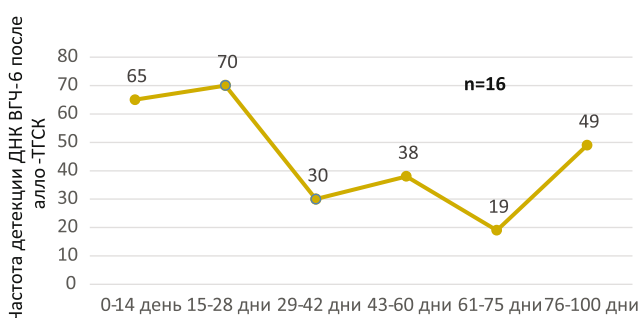


Рис. 4 Частота детекции вирусов в крови после алло-ТГСК в течение от 0 до +170 дней

прос профилактического назначения ганцикловира только при наличии ВГЧ-6 вирусемии. Единого мнения по данному вопросу не существует [11, 37-39].

В нашем исследовании на основании данных вирусологического мониторинга ВГЧ-6 проводилась ранняя профилактика развития данной инфекции при уровне ДНКемии ≥ 100 копий/мл. В ранних исследованиях Tokimasa S et al (2002) [39] частота реактивации ВГЧ-6 через 3 недели после алло-ТГСК у пациентов без профилактического введения ганцикловира была значительно выше, чем у пациентов, получавших профилактическое лечение (11/28 против 0/13, $p < 0,01$).

Доза ганцикловира составляла 5 мг/кг в сутки. Вирусемии мониторировали методом ПЦР еженедельно до тех пор, пока не получали дважды подтверждённого отрицательного ответа (исчезновение копий вируса). Длительность курса ганцикловира зависела от клиренса вирусной нагрузки.

Показанием к назначению ганцикловира в качестве этиотропной терапии из расчёта 5 мг/кг дважды в сутки не менее 21 дня было наличие вирусной нагрузки ≥ 10000 копий/мл и наличие клинической картины ВГЧ-6 инфекции: признаки PALE-энцефалита, пневмонит, гепатит, геморрагический цистит, длительная тяжёлая фебрильная нейтропения. Во всех остальных случаях проводилось мониторирование уровня вирусной нагрузки в сыворотке крови 1 раз в неделю.

Только у 4 (9,5%) из 16 пациентов, у которых была выявлена вирусемия ВГЧ-6 в период с 9 по 61 день (медиана +15 день) после алло-ТГСК развились ВГЧ-6 ассоциированные осложнения. Все эти пациенты – мальчики в возрасте 1,5-18 лет (медиана 8,25 лет) – получили алло-ТГСК по поводу: острого лейкоза (2), вторичной неходжкинской лимфомы (1) и ПИД (1) от совместимых доноров (3 алло-ТГСК), от гаплоидентичного донора (1 алло-ТГСК). Трёх пациентам провели миелоаблативные режимы кондиционирования (2 – химиосодержащие, 1 – с тотальным облучением тела), одному пациенту провели кондиционирование со сниженной интенсивностью. У 2 детей в качестве трансплантата использовались ПСК, у 2 – костный мозг. РТПХ развилась у 52% больных в среднем на 21 сутки после ТГСК, в большинстве случаев (55%) – I-III степени (рис. 6).

В исследовании Gotoh M et al (2014) показано, что реактивация ВГЧ-6 (≥ 87 копий/мл) через 30 дней после алло-ТГСК является возможным прогностическим маркером развития РТПХ II-IV степени с 30 дня после алло-ТГСК [46]. Хорошо известно, что острая РТПХ развивалась чаще у пациентов с реактивацией ВГЧ-6, чем у пациентов без вирусной реактивации ($p = 0,002$), но не было различий в частоте развития хронической РТПХ [47].

У всех наших пациентов профилактика отторжения и РТПХ проводилась с использованием антитимоцитарного глобулина,

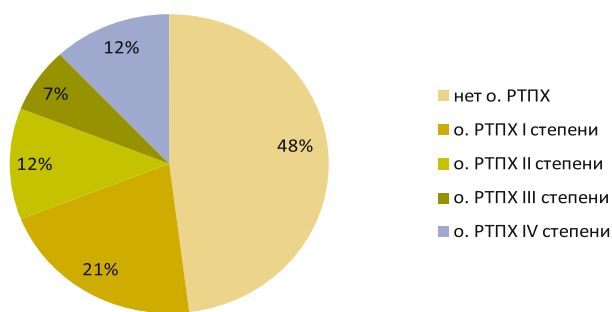


Рис. 6 Частота развития острой РТПХ у пациентов после алло-ТГСК

ингибитора кальциневрина и короткого курса метотрексата. У одного иммуносупрессивная терапия состояла из *in vivo* Т-деплеции циклофосфаном, ингибитора кальциневрина и мофетил микофенолата (рис. 7).

В нашем исследовании клинические проявления ВГЧ-6 инфекции у детей после алло-ТГСК были представлены только гепатитом. У одного мальчика 1,5 лет с ПИД развился фульминантный гепатит на +9 день, который стал причиной смерти на +17 день. У него в сыворотке крови была детектирована ДНК ВГЧ-6 в концентрации $1,2 \times 10^3$ копий/мл только на +16 день. На аутопсии у этого пациента в тканях печени и головного мозга были выявлены иммуногистохимические маркеры ВГЧ-6. Мы предполагаем, что в данной ситуации ВГЧ-6 инфекция у ребёнка с ПИД на фоне не приживления на +17 сутки имела фульминантное течение, причём введение только 2 доз ганцикловира в дозе 5 мг/кг дважды в сутки не предупредило летальный исход.

У 2 пациентов был диагностирован гепатит средней степени тяжести на +12 и +15 день после алло-ТГСК, ДНК ВГЧ-6 у них обнаруживалась в концентрации $4,9-6,5 \times 10^3$ копий/мл. Проведённое лечение ганцикловиrom в течение 21 дня в обычной дозе было эффективным. Однако у одного ребёнка развилась вторая волна гепатита на фоне цитопении на +61 день. В данном случае ВГЧ-6 инфекция была ассоциирована с ВЭБ инфекцией, что стало одной из причин смерти на +82 день на фоне повторного курса ганцикловира.



Рис. 7 Препараты для профилактики отторжения и РТПХ

У одного пациента развилась острая РТПХ IV степени на +15 день с поражением кишечника, её течение осложнилось микст-вирусным колитом (ЦМВ+ВГЧ-6+ADV+ВЭБ), резистентным к лечению ганцикловиrom, цидофовиrom, ввиду глубокого вторичного иммунодефицита и недостаточности трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ДНК ВГЧ-6 выявляется в 31% случаев у детей, получивших алло-ТГСК в период выраженного угнетения иммунитета на 14-28 сутки на фоне миелооблативного режима со сниженной интенсивностью. Концентрация ДНК ВГЧ-6 в сыворотке крови детей составила до $2,3-6,5 \times 10^3$ копий/мл, у 3 пациентов (18,8%) развивались клинические проявления в виде гепатита (ДНК ВГЧ-6 $\geq 2,3 \times 10^3$ копий/мл). Регулярный мониторинг реактивации ВГЧ-6 инфекции позволяет выявить вирусную нагрузку в сыворотке/плазме, и при уровне ≥ 100 копий/мл начать своевременное профилактическое лечение ганцикловиrom 5 мг/кг в сутки, что может улучшить клинический исход алло-ТГСК у детей. При нарастании вирусной нагрузки ≥ 1000 копий/мл и/или появлении клинических симптомов ВГЧ-6 инфекции показано этиотропное лечение ганцикловиrom в дозе 10 мг/кг в сутки. Своевременное начало профилактики и адекватной этиотропной терапии ганцикловиrom позволяет снизить риск тяжёлых осложнений, избежать смертельных исходов у детей после алло-ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fishman J. Infection in organ transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(4):856-79.
2. Vu T, Carrum G, Hutton G. Human herpesvirus-6 encephalitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2007;39(11):705-9.
3. Flamand L. Chromosomal integration by human herpesviruses 6A and 6B. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1045:209-26.
4. Telford M, Navarro A, Santpere G. Whole genome diversity of inherited chromosomally integrated HHV-6 derived from healthy individuals of diverse geographic origin. *Scientific Reports*. 2018;8(1):3472-81.
5. International Committee on Taxonomy of Viruses. *Virus Taxonomy: 2019 Release*. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> [Accessed 25th May 2020].
6. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark D. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Archives of Virology*. 2014;159(5):863-70.

REFERENCES

1. Fishman J. Infection in organ transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(4):856-79.
2. Vu T, Carrum G, Hutton G. Human herpesvirus-6 encephalitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2007;39(11):705-9.
3. Flamand L. Chromosomal integration by human herpesviruses 6A and 6B. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1045:209-26.
4. Telford M, Navarro A, Santpere G. Whole genome diversity of inherited chromosomally integrated HHV-6 derived from healthy individuals of diverse geographic origin. *Scientific Reports*. 2018;8(1):3472-81.
5. International Committee on Taxonomy of Viruses. *Virus Taxonomy: 2019 Release*. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> [Accessed 25th May 2020].
6. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark D. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Archives of Virology*. 2014;159(5):863-70.

7. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28(2):313-35.
8. Fox J, Briggs M, Ward P, Tedder R. Human herpesvirus 6 in salivary glands. *The Lancet*. 1990;336(8715):590-3.
9. Ogata M, Satou T, Kadota J, Saito N, Yoshida T, Okumura H, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(5):671-81.
10. Shachor-Meyouhas Y, Fesenko A, Kra-Oz Z, Zaidman I, Szwarcwort-Cohen M, Shafran E, et al. Human herpes virus-6 following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Israel Medical Association Journal*. 2015;17(5):302-5.
11. Verhoeven D, Claas E, Jol-van der Zijde C, Thijssen J, Lankester A, Bredius R, et al. Reactivation of human herpes virus-6 after pediatric stem cell transplantation: risk factors, onset, clinical symptoms and association with severity of acute graft-versus-host disease. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34(10):1118-27.
12. Kondo K, Kondo T, Shimada K, Amo K, Miyagawa H, Yamanishi K. Strong interaction between human herpesvirus 6 and peripheral blood monocytes/macrophages during acute infection. *Journal of Medical Virology*. 2002;67(3):364-9.
13. He J, McCarthy M, Zhou Y, Chandran B, Wood C. Infection of primary human fetal astrocytes by human herpesvirus 6. *Journal of Virology*. 1996;70(2):1296-300.
14. Dulery R, Salleron J, Dewilde A, Rossignol J, Boyle E, Gay J, et al. Early human herpesvirus type 6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation: a large-scale clinical study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(7):1080-9.
15. Hill J, Koo S, Guzman Suarez B, Ho V, Cutler C, Koreth J, et al. Cord-blood hematopoietic stem cell transplant confers an increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(11):1638-48.
16. Perruccio K, Sisinni L, Perez-Martinez A, Valentin J, Capolsini I, Massei M, et al. High incidence of early human herpesvirus-6 infection in children undergoing haploidentical manipulated stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(12):2549-57.
17. Sisinni L, Gasior M, de Paz R, Querol S, Bueno D, Fernández L, et al. Unexpected high incidence of human herpesvirus-6 encephalitis after naive T cell-depleted graft of haploidentical stem cell transplantation in pediatric patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(11):2316-23.
18. Yoshikawa T, Asano Y, Ihira M, Suzuki K, Ohashi M, Suga S, et al. Human herpesvirus 6 viremia in bone marrow transplant recipients: clinical features and risk factors. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(7):847-53.
19. Ogata M, Kikuchi H, Satou T, Kawano R, Ikewaki J, Kohno K, et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. *Journal of Infectious Diseases*. 2006;193(1):68-79.
20. Zerr D, Gooley T, Yeung L, Huang M, Carpenter P, Wade J, et al. Human herpesvirus 6 reactivation and encephalitis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(6):763-71.
21. Nagamata S, Nagasaka M, Kawabata A, Kishimoto K, Hasegawa D, Kosaka Y, et al. Human CD134 (OX40) expressed on T cells plays a key role for human herpesvirus 6B replication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Virology*. 2018;102:50-5.
22. Nakayama H, Yamazaki R, Kato J, Koda Y, Sakurai M, Abe R, 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. *Journal of Infectious Diseases*. 2019;220(6):1001-7.
23. Phan T, Carlin K, Ljungman P, Politikos I, Boussiotis V, Boeckh M, et al. Human herpesvirus-6B reactivation is a risk factor for grades II to IV acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(11):2324-36.
24. Mannonen L, Herrgård E, Valmari P, Rautiainen P, Uotila K, Aine M, et al. Primary human herpesvirus-6 infection in the central nervous system can cause severe disease. *Pediatric Neurology*. 2007;37(3):186-91.
25. Sadighi Z, Sabin N, Hayden R, Stewart E, Pillai A. Diagnostic clues to human herpesvirus 6 encephalitis and Wernicke encephalopathy after
7. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28(2):313-35.
8. Fox J, Briggs M, Ward P, Tedder R. Human herpesvirus 6 in salivary glands. *The Lancet*. 1990;336(8715):590-3.
9. Ogata M, Satou T, Kadota J, Saito N, Yoshida T, Okumura H, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(5):671-81.
10. Shachor-Meyouhas Y, Fesenko A, Kra-Oz Z, Zaidman I, Szwarcwort-Cohen M, Shafran E, et al. Human herpes virus-6 following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Israel Medical Association Journal*. 2015;17(5):302-5.
11. Verhoeven D, Claas E, Jol-van der Zijde C, Thijssen J, Lankester A, Bredius R, et al. Reactivation of human herpes virus-6 after pediatric stem cell transplantation: risk factors, onset, clinical symptoms and association with severity of acute graft-versus-host disease. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34(10):1118-27.
12. Kondo K, Kondo T, Shimada K, Amo K, Miyagawa H, Yamanishi K. Strong interaction between human herpesvirus 6 and peripheral blood monocytes/macrophages during acute infection. *Journal of Medical Virology*. 2002;67(3):364-9.
13. He J, McCarthy M, Zhou Y, Chandran B, Wood C. Infection of primary human fetal astrocytes by human herpesvirus 6. *Journal of Virology*. 1996;70(2):1296-300.
14. Dulery R, Salleron J, Dewilde A, Rossignol J, Boyle E, Gay J, et al. Early human herpesvirus type 6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation: a large-scale clinical study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(7):1080-9.
15. Hill J, Koo S, Guzman Suarez B, Ho V, Cutler C, Koreth J, et al. Cord-blood hematopoietic stem cell transplant confers an increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(11):1638-48.
16. Perruccio K, Sisinni L, Perez-Martinez A, Valentin J, Capolsini I, Massei M, et al. High incidence of early human herpesvirus-6 infection in children undergoing haploidentical manipulated stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(12):2549-57.
17. Sisinni L, Gasior M, de Paz R, Querol S, Bueno D, Fernández L, et al. Unexpected high incidence of human herpesvirus-6 encephalitis after naive T cell-depleted graft of haploidentical stem cell transplantation in pediatric patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(11):2316-23.
18. Yoshikawa T, Asano Y, Ihira M, Suzuki K, Ohashi M, Suga S, et al. Human herpesvirus 6 viremia in bone marrow transplant recipients: clinical features and risk factors. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(7):847-53.
19. Ogata M, Kikuchi H, Satou T, Kawano R, Ikewaki J, Kohno K, et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. *Journal of Infectious Diseases*. 2006;193(1):68-79.
20. Zerr D, Gooley T, Yeung L, Huang M, Carpenter P, Wade J, et al. Human herpesvirus 6 reactivation and encephalitis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(6):763-71.
21. Nagamata S, Nagasaka M, Kawabata A, Kishimoto K, Hasegawa D, Kosaka Y, et al. Human CD134 (OX40) expressed on T cells plays a key role for human herpesvirus 6B replication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Virology*. 2018;102:50-5.
22. Nakayama H, Yamazaki R, Kato J, Koda Y, Sakurai M, Abe R, 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. *Journal of Infectious Diseases*. 2019;220(6):1001-7.
23. Phan T, Carlin K, Ljungman P, Politikos I, Boussiotis V, Boeckh M, et al. Human herpesvirus-6B reactivation is a risk factor for grades II to IV acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(11):2324-36.
24. Mannonen L, Herrgård E, Valmari P, Rautiainen P, Uotila K, Aine M, et al. Primary human herpesvirus-6 infection in the central nervous system can cause severe disease. *Pediatric Neurology*. 2007;37(3):186-91.
25. Sadighi Z, Sabin N, Hayden R, Stewart E, Pillai A. Diagnostic clues to human herpesvirus 6 encephalitis and Wernicke encephalopathy after pe-

- pediatric hematopoietic cell transplantation. *Journal of Child Neurology*. 2015;30(10):1307-14.
26. Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang ML, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(7):932-40.
 27. Zerr DM. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Virology*. 2006;37(1):52-6.
 28. Лобанова ТИ, Паровичникова ЕН, Тихомиров ДС, Гаранжа ТА, Троицкая ВВ, Михайлова ЕА, 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.
 29. Wittekindt B, Berger A, Porto L, Vlaho S, Grüttner H, Becker M, et al. Human herpes virus-6 DNA in cerebrospinal fluid of children undergoing therapy for acute leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2009;145(4):542-5.
 30. Troy S, Blackburn BYK, Caulfield A, Bhango M, Montoya J. Severe encephalomyelitis in an immunocompetent adult with chromosomally integrated human herpesvirus 6 and clinical response to treatment with foscarnet plus ganciclovir. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(12):93-6.
 31. Chevallier P, Hebia-Fellah I, Planche L. 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 Transplantation*. 2010;45(7):1204-11.
 32. Quintela A, Escuret V, Roux S, Bonnafous P, Gilis L, Barraco F, et al. HHV-6 infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: from chromosomal integration to viral co-infections and T-cell reconstitution patterns. *Journal of Infection*. 2016;72(2):214-22.
 33. Razonable RR, Fanning C, Brown RA, Espy MJ, Rivero A, Wilson J, et al. Selective reactivation of human herpesvirus 6 variant A occurs in critically ill immunocompetent hosts. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(1):110-3.
 34. Winestone LE, Pun R, Tamaresis JS, Buckingham J, Pinsky BA, Waggoner JJ, et al. High human herpesvirus 6 viral load in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients is associated with detection in end organs and high mortality. *Pediatric Transplantation*. 2018;22(2): 10.1111/ptr.13084. Available from: <https://doi.org/10.1111/ptr.13084>
 35. Zerr DM, Boeckh M, Delaney C, Martin PJ, Xie H, Adler AL, et al. HHV-6 reactivation and associated sequelae after hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(11):1700-8.
 36. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. (eds.). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2019. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5> [Accessed 25th May 2020].
 37. Galarraga MC, Gomez E, de Oña M, Rodríguez A, Laures A, Boga JA, et al. Influence of ganciclovir prophylaxis on cytomegalovirus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7 viremia in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 2005;37(5):2124-6.
 38. Rapaport D, Engelhard D, Tagger G, Or R, Frenkel N. Antiviral prophylaxis may prevent human herpesvirus-6 reactivation in bone marrow transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2002;4(1):10-6.
 39. Tokimasa S, Hara J, Osugi Y, Ohta H, Matsuda Y, Fujisaki H, et al. Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2002;29(7):595-8.
 40. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(10):1143-238.
 41. Ogata M. Human herpesvirus-6 encephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Brain and Nerve*. 2015;67(7):919-30.
 42. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*. 2013;122(19):3359-64.
 43. Ширяев СН, Станчева НВ, Морозова ЕВ, Бархатов ИМ, Аверьянова МЮ, Разумова СВ, и др. Факторы риска реактивации цитомегаловирусной инфекции у детей и подростков после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология*. 2014;9(2):45-52.
 - diatric hematopoietic cell transplantation. *Journal of Child Neurology*. 2015;30(10):1307-14.
 26. Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang ML, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(7):932-40.
 27. Zerr DM. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Virology*. 2006;37(1):52-6.
 28. Lobanova TI, Parovichnikova EN, Tikhomirov DS, Garanzha TA, Troitskaya VV, Mikhaylova EA, i dr. Gerpes-virusnyye infektsii 6-go tipa u bol'nykh s zabolevaniyami sistemy krovi pri provedenii khimioterapii i posle transplantatsii autologichnykh gemopoeticheskikh stvolovykh kletok [Human herpes virus 6 in patients with blood system diseases during chemotherapy courses and after autologous blood stem cell transplantation]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017;62(4):211-7.
 29. Wittekindt B, Berger A, Porto L, Vlaho S, Grüttner H, Becker M, et al. Human herpes virus-6 DNA in cerebrospinal fluid of children undergoing therapy for acute leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2009;145(4):542-5.
 30. Troy S, Blackburn BYK, Caulfield A, Bhango M, Montoya J. Severe encephalomyelitis in an immunocompetent adult with chromosomally integrated human herpesvirus 6 and clinical response to treatment with foscarnet plus ganciclovir. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(12):93-6.
 31. Chevallier P, Hebia-Fellah I, Planche L. 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 Transplantation*. 2010;45(7):1204-11.
 32. Quintela A, Escuret V, Roux S, Bonnafous P, Gilis L, Barraco F, et al. HHV-6 infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: from chromosomal integration to viral co-infections and T-cell reconstitution patterns. *Journal of Infection*. 2016;72(2):214-22.
 33. Razonable RR, Fanning C, Brown RA, Espy MJ, Rivero A, Wilson J, et al. Selective reactivation of human herpesvirus 6 variant A occurs in critically ill immunocompetent hosts. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(1):110-3.
 34. Winestone LE, Pun R, Tamaresis JS, Buckingham J, Pinsky BA, Waggoner JJ, et al. High human herpesvirus 6 viral load in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients is associated with detection in end organs and high mortality. *Pediatric Transplantation*. 2018;22(2): 10.1111/ptr.13084. Available from: <https://doi.org/10.1111/ptr.13084>
 35. Zerr DM, Boeckh M, Delaney C, Martin PJ, Xie H, Adler AL, et al. HHV-6 reactivation and associated sequelae after hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(11):1700-8.
 36. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. (eds.). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2019. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5> [Accessed 25th May 2020].
 37. Galarraga MC, Gomez E, de Oña M, Rodríguez A, Laures A, Boga JA, et al. Influence of ganciclovir prophylaxis on cytomegalovirus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7 viremia in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 2005;37(5):2124-6.
 38. Rapaport D, Engelhard D, Tagger G, Or R, Frenkel N. Antiviral prophylaxis may prevent human herpesvirus-6 reactivation in bone marrow transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2002;4(1):10-6.
 39. Tokimasa S, Hara J, Osugi Y, Ohta H, Matsuda Y, Fujisaki H, et al. Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2002;29(7):595-8.
 40. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(10):1143-238.
 41. Ogata M. Human herpesvirus-6 encephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Brain and Nerve*. 2015;67(7):919-30.
 42. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*. 2013;122(19):3359-64.
 43. Shiryayev SN, Stancheva NV, Morozova EV, Barkhatov IM, Aveyanova MYu, Razumova SV, i dr. Faktory riska reaktivatsii tsitomegalovirusnoy infektsii u detey i podrostkov posle razlichnykh vidov allogennoy transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok [Risk factors of CMV replication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents]. *Onkogematologiya*. 2014;9(2):45-52.

44. Styczynski J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, et al. Impact of donor Epstein-Barr virus serostatus on the incidence of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation: a study from the acute leukemia and infectious diseases working parties of the European society for blood and marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(19):2212-20.
45. Ljungman P, Wang FZ, Clark DA, Emery VC, Remberger M, Ringden O, et al. High levels of human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood leucocytes are correlated to platelet engraftment and disease in allogeneic stem cell transplant patients. *British Journal of Haematology*. 2000;111(3):774-81.
46. Gotoh M, Yoshizawa S, Katagiri S, Suguro T, Asano M, Kitahara T, 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. *Transplant Infectious Diseases*. 2014;16(3):440-9.
47. Iesato K, Hori T, Yoto Y, Yamamoto M, Inazawa N, Kamo K, et al. Long-term prognosis of human herpesvirus 6 reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatrics International*. 2018;60(6):547-52.
44. Styczynski J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, et al. Impact of donor Epstein-Barr virus serostatus on the incidence of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation: a study from the acute leukemia and infectious diseases working parties of the European society for blood and marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(19):2212-20.
45. Ljungman P, Wang FZ, Clark DA, Emery VC, Remberger M, Ringden O, et al. High levels of human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood leucocytes are correlated to platelet engraftment and disease in allogeneic stem cell transplant patients. *British Journal of Haematology*. 2000;111(3):774-81.
46. Gotoh M, Yoshizawa S, Katagiri S, Suguro T, Asano M, Kitahara T, 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. *Transplant Infectious Diseases*. 2014;16(3):440-9.
47. Iesato K, Hori T, Yoto Y, Yamamoto M, Inazawa N, Kamo K, et al. Long-term prognosis of human herpesvirus 6 reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatrics International*. 2018;60(6):547-52.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кишкурно Елена Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций, Белорусская медицинская академия последипломного образования

Scopus ID: 56725794500

ORCID ID: 0000-0002-7389-0898

SPIN-код: 7790-8198

Author ID: 1007037

E-mail: e-kishkurno@yandex.ru

Амвросьева Тамара Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией инфекций с природным резервуаром, Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии

Scopus ID: 6508223531

ORCID ID: 0000-0001-7309-152X

SPIN-код: 3357-5610

Author ID: 1073282

E-mail: amvrosieva@gmail.com

Марейко Юлия Евгеньевна, врач отделения трансплантации костного мозга, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии

ORCID ID: 0000-0003-4172-9466

E-mail: muc@inbox.ru

Дивакова Екатерина Вячеславовна, ассистент кафедры детских инфекционных болезней, Белорусский государственный медицинский университет

Researcher ID: AAP-3192-2020

ORCID ID: 0000-0002-3684-8535

SPIN-код: 1647-7018

Author ID: 988975

E-mail: katerina.divakova@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

AUTHOR INFORMATION

Kishkurno Elena Petrovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Pediatric Infectious Diseases, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

Scopus ID: 56725794500

ORCID ID: 0000-0002-7389-0898

SPIN: 7790-8198

Author ID: 1007037

E-mail: e-kishkurno@yandex.ru

Amvrosieva Tamara Vasilievna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Laboratory of Infections with Natural Reservoir, Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology

Scopus ID: 6508223531

ORCID ID: 0000-0001-7309-152X

SPIN: 3357-5610

Author ID: 1073282

E-mail: amvrosieva@gmail.com

Mareyko Yuliya Evgenievna, Physician, Department of Transplantation, Republican Research and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology

ORCID ID: 0000-0003-4172-9466

E-mail: muc@inbox.ru

Divakova Ekaterina Vyacheslavovna, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Belarusian State Medical University

Researcher ID: AAP-3192-2020

ORCID ID: 0000-0002-3684-8535

SPIN: 1647-7018

Author ID: 988975

E-mail: katerina.divakova@gmail.com

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кишкурно Елена Петровна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций, Белорусская медицинская академия последипломного образования

220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3

Тел.: +375 (296) 504344

E-mail: e-kishkurno@yandex.ru

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Kishkurno Elena Petrovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Pediatric Infectious Diseases, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

220013, Republic of Belarus, Minsk, P. Brovki str., 3, bldg. 3

Tel.: +375 (296) 504344

E-mail: e-kishkurno@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: КЕП, АТВ

Сбор материала: КЕП, МЮЕ, ДЕВ

Статистическая обработка данных: МЮЕ, ДЕВ

Анализ полученных данных: КЕП, АТВ

Подготовка текста: КЕП, МЮЕ, ДЕВ

Редактирование: КЕП, АТВ

Общая ответственность: КЕП

Поступила

27.05.2020

Принята в печать

24.09.2020

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: KEP, ATV

Data collection: KEP, MYuE, DEV

Statistical analysis: MYuE, DEV

Analysis and interpretation: KEP, ATV

Writing the article: KEP, MYuE, DEV

Critical revision of the article: KEP, ATV

Overall responsibility: KEP

Submitted

27.05.2020

Accepted

24.09.2020