

Факторы риска реактивации цитомегаловирусной инфекции у детей и подростков после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

С. Н. Ширяев, Н. В. Станчева, Е. В. Морозова, И. М. Бархатов, М. Ю. Аверьянова, С. В. Разумова, О. В. Голощапов, А. Б. Чухловин, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой
ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Контакты: Сергей Николаевич Ширяев fik9@yandex.ru

Выявлены факторы риска повышения частоты репликации цитомегаловируса (ЦМВ) у детей и подростков с острым лимфобластным и миелобластным лейкозами в раннем периоде после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК): миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) – относительный риск (ОР) 3,74 (1,67–8,37), $p = 0,001$; неродственный донор – ОР 2,18 (0,86–5,26), $p = 0,10$; снижение частоты репликации ЦМВ наблюдается при трансплантации от полностью HLA-совместимого донора – ОР 0,24 (0,05–1,06), $p = 0,06$. В позднем периоде после алло-ТГСК наблюдали повышение частоты репликации ЦМВ после МАК – ОР 13,17 (3,00–57,86), $p = 0,001$; снижение частоты репликации ЦМВ при использовании циклоспорина и метотрексата в совокупности с ремиссией лейкоза – ОР 0,13 (0,03–0,50), $p = 0,003$ и костного мозга в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток – ОР 0,37 (0,12–1,19), $p = 0,095$. Обнаружена значимая сопряженность острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и репликации ЦМВ – отношение шансов (ОШ) 2,91 (1,07–7,92), $p = 0,006$; увеличение хронической РТПХ при репликации ЦМВ на 3-м месяце после алло-ТГСК ОШ – 2,29 (1,03–5,08), $p = 0,066$; тенденция к снижению риска рецидива лейкоза при репликации ЦМВ – ОР 0,07 (0,004–1,17), $p = 0,06$. Кумулятивная частота ЦМВ-болезни была равна 28 %, смертность от нее составила 44 %.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, цитомегаловирус, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Risk factors of CMV replication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents

S. N. Shiriaev, N. V. Stancheva, Ye. V. Morozova, I. M. Barkhatov, M. Yu. Averianova, S. V. Razumova, O. V. Goloshchapov, A. B. Chukhlov, L. S. Zubarovskaya, B. V. Afanasiev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation,
I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

Risk factors of CMV replication in early period after allo-HSCT (D0-D100) were – myeloablative conditioning – HR 3.74 (1.67–8.37), $p = 0.001$; unrelated donor – HR 2.18 (0.86–5.26), $p = 0.10$; HLA-matched donor – HR 0.24 (0.05–1.06), $p = 0.06$. In late posttransplant period (from D+100) significant risk factors of CMV-reactivation were (according to multivariate analysis) myeloablative conditioning – HR 13.17 (3.00–57.86), $p = 0.001$; combination of pretransplant remission of leukemia and using cyclosporine and methotrexate – HR 0.13 (0.03–0.50), $p = 0.003$; combination of aGVHD and CMV reactivation in early posttransplant period – HR 2.71 (0.86–8.50), $p = 0.088$; using of bone marrow – HR 0.37 (0.12–1.19), $p = 0.095$. We revealed the significant association of aGVHD and CMV-reactivation – OR 2.91 (1.07–7.92), $p = 0.006$, and increased rate of cGVHD in patients with CMV replication at third month after allo-HSCT OR – 2.29 (1.03–5.08), $p = 0.066$. We revealed a tend to decreasing relapse risk in patients who had CMV-replication – HR 0.07 (0.004–1.17), $p = 0.06$. Cumulative incidence of CMV-disease was 28 %. CMV-disease was lethal in 44 % patients.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, cytomegalovirus, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Введение

Несмотря на существенные успехи детской онкологии и гематологии в создании и усовершенствовании программ полихимиотерапии, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) продолжает оставаться наиболее эффективным методом лечения тяжелых в прогностическом отношении злокачественных заболеваний системы крови: рецидивов, резистентных форм и неблагоприятных вариантов острых лейкозов [1–6].

Однако широкое применение алло-ТГСК ограничивает значительное количество осложнений, возника-

ющих в раннем и позднем периодах после алло-ТГСК, в том числе приводящих к повышенной летальности.

Одним из значимых осложнений алло-ТГСК является цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция. Частота реактивации ЦМВ-инфекции после алло-ТГСК составляет 60–70 % [7, 8]. Несмотря на значительное количество исследований ЦМВ-инфекции после алло-ТГСК, ряд вопросов, в том числе касающихся факторов риска и влияния ЦМВ-инфекции на течение и исход после алло-ТГСК, остаются неопределенными.

В литературе отсутствует однозначное мнение о влиянии режима кондиционирования на кумулятивную

частоту реактивации ЦМВ. Несмотря на более раннее иммунное восстановление Т-опосредованного митогенного ответа после алло-ТГСК с редуцированной интенсивностью кондиционирования (РИК) [9], только в одном исследовании показано уменьшение частоты реактивации ЦМВ после алло-ТГСК с немиелоаблативными режимами кондиционирования [10], по данным же ряда других исследований [10–16], наблюдалось либо увеличение частоты репликации ЦМВ после алло-ТГСК с РИК, либо отсутствие достоверного влияния интенсивности режима кондиционирования на частоту репликации ЦМВ-инфекции.

Многочисленными исследованиями показано увеличение риска реактивации ЦМВ при наличии острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [12, 17–19]. Только в одной работе выявлено увеличение риска острой РТПХ у пациентов с предшествующей реактивацией ЦМВ: относительный риск (ОР) 2,18; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,30–3,65; $p < 0,01$ [19].

По данным некоторых исследований, обнаруживается уменьшение риска рецидива основного заболевания при наличии репликации ЦМВ после алло-ТГСК [19, 20], по другим данным, подобного влияния репликации ЦМВ обнаружено не было [21].

Цель исследования — изучить факторы, способствующие реактивации ЦМВ-инфекции у детей и подростков в раннем и позднем периодах в зависимости от особенностей проведения алло-ТГСК, а также влияние ЦМВ-реактивации на отдаленные результаты данного метода лечения.

Пациенты и методы

В исследование было включено 58 больных в возрасте от 1,5 до 21 года (медиана возраста — 10 лет), 35 мальчиков и 23 девочки, страдающих острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), — 33 (57 %) пациента и острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) — 25 (43 %) пациентов. У 39 (67 %) пациентов алло-ТГСК была выполнена в ремиссии заболевания (1, 2 и 3-я ремиссии), у 19 (33 %) пациентов алло-ТГСК проведена вне ремиссии заболевания (рецидив/резистентность). Характеристика пациентов и выполненных алло-ТГСК представлена в табл. 1.

У исследуемых пациентов не использовалась специфическая профилактика ЦМВ-инфекции. С целью профилактики реактивации вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов применяли ацикловир в дозе 5 мг/кг 3 раза в сутки с момента приживления ГСК донора.

В соответствии с рекомендациями ЕСП [20] для мониторинга ЦМВ-ДНКемии применяли количественную полимеразно-цепную реакцию (ПЦР). В качестве субстрата исследования использовалась плазма крови.

Исследование выполняли до начала режима кондиционирования перед алло-ТГСК и далее еженедельно с дня +1 (Д + 1) до дня +100 (Д+100). При выявле-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Переменные	N (%)
Общее число	58
Возраст, лет (медиана)	10 (1,5–21)
Пол, муж/жен	35/23
Диагноз	
ОЛЛ	33 (57)
ОМЛ	25 (43)
ремиссия (1, 2, 3-я)	39 (67)
рецидив/резистентность	19 (33)
Источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)	
костный мозг (КМ)	38 (65)
периферические стволовые клетки крови (ПСКК)	20 (35)
Тип донора	
неродственный	38 (65)
родственный	20 (35)
Совместимость по HLA-антигенам	
HLA-совместимость	52 (90)
частичная HLA-несовместимость	6 (10)
Совместимость реципиента и донора по полу	
совместимость по полу	36 (62)
несовместимость по полу	22 (38)
Режим кондиционирования	
Миелоаблативный (МАК)	33 (57)
бусульфан 16 мг/кг + циклофосфан 120 мг/кг	28 (85)
треосульфат 36 г/м ² + циклофосфан 120 мг/кг	1 (3)
другие	4 (12)
Немиелоаблативный	25 (43)
бусульфан 8 мг/кг + флударабин 150 мг/м ²	18 (72)
мелфалан 140 мг/м ² + флударабин 150 мг/м ²	2 (8)
флударабин 150 мг/м ² + цитозар 12 г/м ²	2 (8)
флударабин 200 мг/м ² + тиотепа 10 мг/кг + мелфалан 120 мг/м ²	3 (16)
Применение антилимфоцитарных антител (АТГ/алемтузумаб)	
АТГ/алемтузумаб +	40/1 (71)
АТГ/алемтузумаб –	17 (29)
Профилактика острой РТПХ	
CsA + MTX	29 (50)
CsA + MMF	4 (7)
Tx + MMF	17 (29)
Tx + MTX	4 (7)
Tx + Cy	1 (2)
CsA + антиCD20/антиCD52/стероиды	3 (5)
ЦМВ-серостатус реципиента (Р) и донора (Д)	
Р–/Д–	5 (9)
Р–/Д+	3 (5)
Р+/Д–	17 (29)
Р+/Д+	33 (57)

нии ЦМВ-ДНКемии в раннем периоде после алло-ТГСК исследование продолжалось после Д + 100 до получения негативного результата.

Анализ других биологических жидкостей – ликвор, лаважная жидкость – проводился при наличии симптомов поражения центральной нервной системы и легких соответственно.

Диагностическим значением репликации ЦМВ-инфекции считали обнаружение 1000 копий/мл или более этого уровня. При ЦМВ-ДНКемии от 1000 копий/мл и выше назначалась превентивная противовирусная терапия: ганцикловир в дозе 5 мг/кг/сут. При увеличении вирусной нагрузки на 1 lg и более доза ганцикловира увеличивалась до 10 мг/кг/сут (5 мг/кг 2 раза в сутки).

Для диагностики ЦМВ-болезни использовались критерии ЕСП-4 [20]. ЦМВ-пневмония диагностировалась при сочетании клинических и рентгенологических признаков пневмонии, обнаружении ЦМВ в бронхоальвеолярно-лаважной жидкости посредством качественной/количественной ПЦР.

ЦМВ-колит диагностировали при сочетании клинических, эндоскопических признаков поражения толстой кишки (отек, эритематозные изменения, эрозии, изъязвления слизистой, наличие экссудата в просвете кишечника) и обнаружении ЦМВ в биоптате слизистой толстой кишки посредством качественной ПЦР.

ЦМВ-энцефалит диагностировали при сочетании клинических, рентгенологических признаков поражения головного мозга и обнаружении ЦМВ в ликворе посредством качественной/количественной ПЦР.

Для анализа полученных данных использовали методы статистики согласно общепринятым правилам и международным рекомендациям. Факторы, имеющие статистическую достоверность $p < 0,2$ в унивариантном анализе, включались в многофакторную регрессионную модель. Обработка результатов проводилась с использованием стандартного пакета статистических программ Excel® 10.0, SPSS 19, Easy R.

Результаты

Факторы риска репликации цитомегаловирусной инфекции

Частота первичной ЦМВ-инфекции/реактивации составила 74 % с медианой реактивации 36 дней.

Произведено исследование пре- и посттрансплантационных факторов риска реактивации ЦМВ-инфекции в течение раннего и позднего периодов после алло-ТГСК.

В многофакторном анализе (регрессия Кокса) было выявлено достоверное увеличение риска ДНКемии от 1000 копий/мл в раннем периоде (до Д + 100) после алло-ТГСК с МАК ($p = 0,001$), тенденция к увеличению риска ДНКемии при частичной HLA-совместимости реципиента и донора ($p = 0,059$), тенденция к увеличению риска ДНКемии при использовании неродственного донора ($p = 0,102$).

При исследовании факторов риска реактивации ЦМВ в позднем периоде в разведывательном анализе обнаружено достоверное влияние 2 взаимосвязанных факторов – стадии заболевания и профилактики острой РТПХ. Данные факторы были включены в модель пропорциональных рисков Кокса в качестве произведения. По данным многофакторного анализа было обнаружено достоверное увеличение риска ЦМВ-ДНКемии от 1000 копий/мл в позднем периоде после алло-ТГСК с МАК ($p = 0,001$), снижение риска при выполнении алло-ТГСК в ремиссии основного заболевания в сопряженности с использованием циклоsporина и метотрексата в качестве профилактики острой РТПХ ($p = 0,003$), тенденция к уменьшению риска ЦМВ-ДНКемии при использовании КМ в качестве источника ГСК ($p = 0,095$).

Таким образом, частота реактивации ЦМВ-инфекции была выше после МАК в сравнении с РИК вне зависимости от периода после алло-ТГСК, а также при проведении трансплантации в рецидиве заболевания (сопряжено с использованием такролимуса и микофенолата мофетила) (табл. 2).

Таблица 2. Факторы, увеличивающие вероятность репликации ЦМВ (ДНКемии от 1000 копий/мл) в раннем и позднем периодах после алло-ТГСК. Многофакторный анализ (регрессия Кокса)

Фактор		ОР	95,0 % ДИ	p
Факторы риска репликации ЦМВ в раннем периоде после алло-ТГСК				
Режим кондиционирования	МАК	3,74	1,67–8,37	0,001
	Со сниженной интенсивностью доз	1		
Совместимость по HLA-антигенам	Полная HLA-совместимость	0,24	0,05–1,06	0,059
	Частичная HLA-совместимость	1		
Тип донора	Неродственный	2,13	0,86–5,26	0,102
	Родственный	1		
Факторы риска репликации ЦМВ в позднем периоде после алло-ТГСК				
Режим кондиционирования	МАК	13,17	2,99–57,86	0,001
	Со сниженной интенсивностью доз	1		
Источник ГСК	КМ	0,37	0,12–1,19	0,095
	ПССК	1		
Стадия заболевания* профилактики острой РТПХ	Ремиссия* Цс*метотрексат	0,13	0,03–0,50	0,003
	Рецидив* Тх*микофенолата мофетил	1		

Примечание. * – произведение факторов риска (факторы были статистически значимо сопряжены у исследуемых пациентов). Цс – циклоспорин; Тх – такролимус.

Репликация цитомегаловирусной инфекции и острая реакция «трансплантат против хозяина»

У реципиентов алло-ТГСК было исследовано влияние острой РТПХ на течение ЦМВ-инфекции. Была

обнаружена сопряженность острой РТПХ II–IV степени и репликации ЦМВ (ЦМВ-ДНКемии). Отмечалось достоверно значимая сопряженность ЦМВ-ДНКемии от 1000 копий/мл и острой РТПХ: отношение шансов (ОШ) 2,91; 95 % ДИ 1,07–7,92; $p = 0,006$, в отличие от ЦМВ-ДНКемии от 500 копий/мл ОШ 1,92; 95 % ДИ 0,60–6,11; $p = 0,20$.

Однако при сравнении медиан дебюта острой РТПХ и повышения ЦМВ-вирусной нагрузки от 1000 копий/мл и выше различий обнаружено не было: медианы равнялись 28 дням и 27 дням соответственно, $p = 0,99$ (рис. 1).

Учитывая факт наличия сопряженности между ЦМВ-ДНКемией более 1000 копий/мл и острой РТПХ II–IV степени, было исследовано влияние острой РТПХ на риск ЦМВ-ДНКемии от 1000 копий/мл и влияние высокой ЦМВ-вирусной нагрузки на риск острой РТПХ.

Для оценки влияния острой РТПХ на риск реактивации ЦМВ риск ЦМВ-ДНКемии ≥ 1000 копий/мл был сравнен у пациентов с острой РТПХ и без нее. В однофакторном анализе отмечалась тенденция к увеличению риска реактивации ЦМВ при наличии острой РТПХ: 91 % и 50 % соответственно, $p = 0,074$ (рис. 2).

В многофакторном анализе достоверного влияния острой РТПХ на риск реактивации ЦМВ от 1000 копий/мл не было обнаружено ($p = 0,166$).

Для изучения влияния активной ЦМВ-инфекции на частоту острой РТПХ было проведено сравнение риска развития острой РТПХ у пациентов с ЦМВ-ДНКемией от 1000 копий/мл и без ЦМВ-ДНКемии от 1000 копий/мл. В результате исследования не получено данных о достоверном увеличении риска острой РТПХ при наличии и отсутствии предшествующей ЦМВ-ДНКемии от 1000 копий/мл: 47 % и 25 % соответственно, $p = 0,33$ (рис. 3).

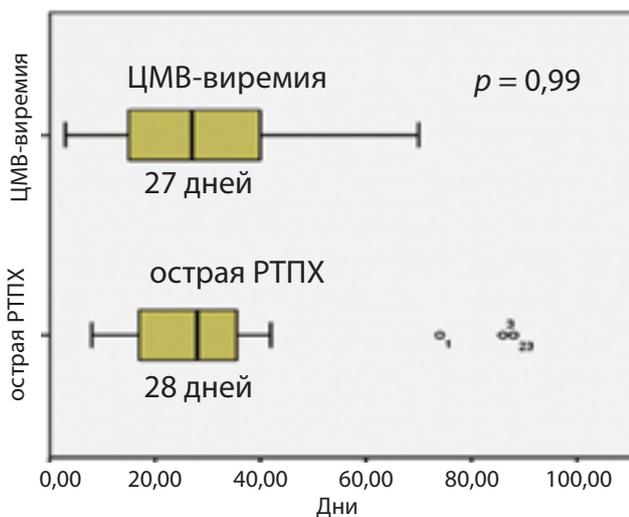


Рис. 1. Сроки повышения ЦМВ-ДНКемии до 1000 копий/мл и развитие острой РТПХ после алло-ТГСК (дни), U-критерий Манна–Уитни

Репликация цитомегаловирусной инфекции и хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

У пациентов с острой РТПХ реактивация ЦМВ от 1000 копий/мл в течение всего раннего периода после алло-ТГСК статистически незначимо увеличивала частоту хронической РТПХ: ОШ 1,67; 95 % ДИ 0,41–6,77; $p = 0,37$.

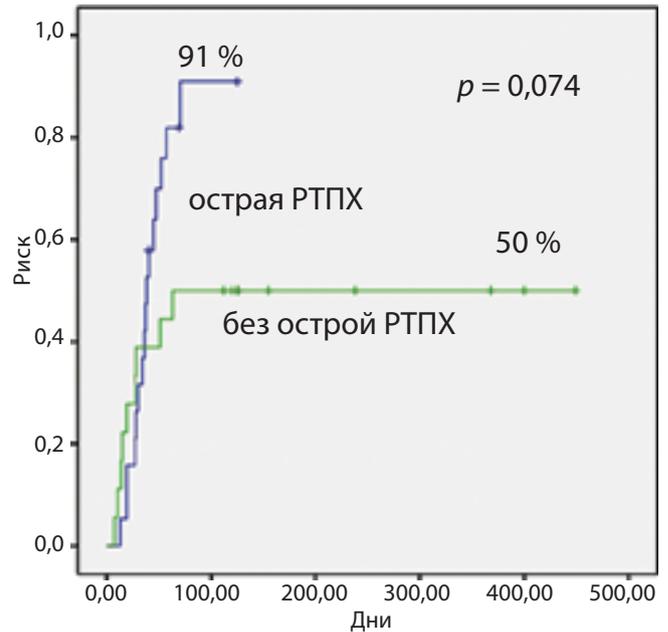


Рис. 2. Риск ЦМВ-ДНКемии ≥ 1000 копий/мл у пациентов с наличием и отсутствием острой РТПХ, метод Каплана–Майера: синяя линия – острая РТПХ (+), зеленая линия – острая РТПХ (–)

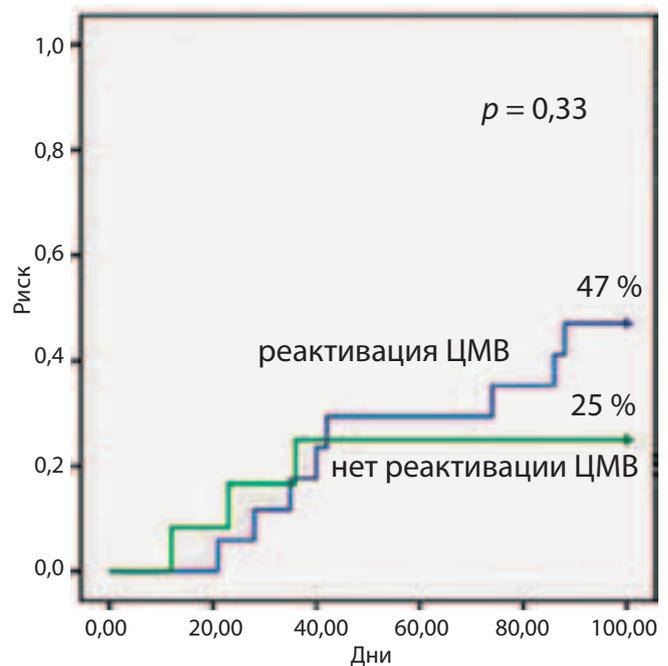


Рис. 3. Риск острой РТПХ у пациентов с наличием и отсутствием предшествующей ЦМВ-ДНКемии от 1000 копий/мл, метод Каплана–Майера: синяя линия – репликация ЦМВ (+); зеленая линия – репликация ЦМВ (–)

Для исследования влияния репликации ЦМВ на частоту хронической РТПХ было проведено исследование влияния ЦМВ-ДНКемии на 3-м месяце после алло-ТГСК (ввиду отсутствия сопряженности с частотой острой РТПХ) на частоту хронической РТПХ.

Наблюдалось увеличение частоты хронической РТПХ у пациентов с ЦМВ-ДНКемией от 1000 копий/мл на 3-м месяце после алло-ТГСК: ОШ 2,29; 95 % ДИ 1,03–5,08; $p = 0,066$.

В дополнение к этому, на 3-м месяце посттрансплантационного периода в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием острой РТПХ обнаружено провоцирующее влияние репликации ЦМВ на частоту хронической РТПХ, без статистической значимости ($p = 0,12$).

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» и репликация цитомегаловирусной инфекции в позднем посттрансплантационном периоде

При анализе влияния репликации ЦМВ-инфекции в позднем периоде (более $D + 100$) после алло-ТГСК сопряженности активной ЦМВ-инфекции и хронической РТПХ не было выявлено ($p = 0,73$).

Суммарные данные о факторах, влияющих на реактивацию ЦМВ-инфекции после алло-ТГСК, см. в табл. 2.

Частота развития цитомегаловирусного заболевания

ЦМВ-заболевание было диагностировано у 10 из 58 пациентов, кумулятивная частота развития ЦМВ-заболевания составила 28 % (рис. 4).

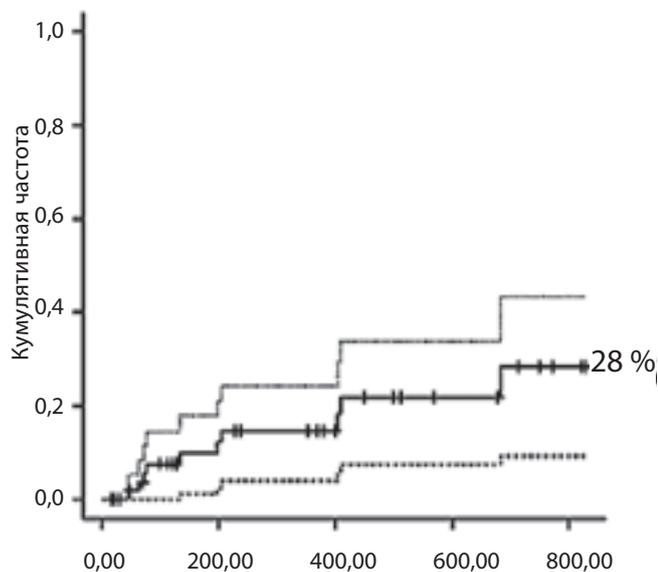


Рис. 4. Кумулятивная частота ЦМВ-заболевания после алло-ТГСК у детей и подростков с острыми лейкозами: сплошная черная линия — кумулятивная частота ЦМВ-заболевания, прерывистая и серая линии — 95 % ДИ

В 50 % случаев ЦМВ-заболевание было диагностировано к $D + 77$, наиболее раннее проявление ЦМВ-болезни отмечено на $D + 28$, наиболее позднее к $D + 178$, около 75 % случаев ЦМВ-болезни были диагностированы до $D + 100$.

При этом не было показано различия частоты ЦМВ-заболевания в зависимости от комбинаций по ЦМВ-статусу донора и реципиента до алло-ТГСК: так, не отмечалось достоверного увеличения частоты ЦМВ-болезни у ЦМВ-серопозитивных реципиентов после алло-ТГСК от ЦМВ-серонегативного донора — ОР 2,1; 95 % ДИ 0,71–4,93; $p = 0,22$ — в сравнении с частотой ЦМВ-заболевания у ЦМВ-серопозитивных реципиентов после алло-ТГСК от ЦМВ-серопозитивного донора.

В подавляющем большинстве случаев ЦМВ-заболевание было представлено ЦМВ-пневмонией — 8 (80 %) пациентов. В единичных случаях наблюдали развитие энцефалита (1 (10 %) больной) и колита (1 (10 %) больной).

Отмечалось увеличение частоты бактериальных инфекций у пациентов с ЦМВ-заболеванием в сравнении с пациентами без ЦМВ-заболевания — 90 % и 64,5 % соответственно ($p = 0,15$), а также повышение частоты инвазивных микозов у пациентов с ЦМВ-заболеванием в сравнении с пациентами без ЦМВ-заболевания — 60 % и 34,5 % соответственно ($p = 0,17$).

Летальность при развитии ЦМВ-заболевания составила 44 % (все фатальные случаи ЦМВ-заболевания — ЦМВ-пневмония), однако значимого влияния ЦМВ-заболевания на исход алло-ТГСК в общей группе пациентов не было установлено. Так, по данным регрессии Кокса (однофакторный анализ) наблюдалось следующее влияние ЦМВ-заболевания на исход алло-ТГСК: общая выживаемость — ОР 1,36; 95 % ДИ 0,54–3,41; $p = 0,5$; бессобытийная выживаемость — ОР 1,03; 95 % ДИ 0,45–2,35; $p = 0,94$; риск рецидивов — ОР 0,85; 95 % ДИ 0,25–2,91; $p = 0,79$; риск трансплантационной летальности — ОР 1,09; 95 % ДИ 0,31–3,86; $p = 0,90$.

Влияние репликации цитомегаловирусной инфекции на исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

При анализе влияния ЦМВ-ДНКемии в раннем периоде на исход алло-ТГСК не было выявлено значимого влияния на общую выживаемость — ОР 1,11; 95 % ДИ 0,41–3,04; $p = 0,83$; бессобытийную выживаемость — ОР 0,6; 95 % ДИ 0,29–1,23; $p = 0,16$; кумулятивную частоту рецидивов — ОР 0,49; 95 % ДИ 0,18–1,29; $p = 0,15$; кумулятивную частоту трансплантационной летальности — ОР 1,13; 95 % ДИ 0,31–4,14; $p = 0,85$.

Также не было обнаружено достоверного влияния репликации ЦМВ-инфекции в позднем периоде после алло-ТГСК на исход алло-ТГСК: общую выживаемость — ОР 2,45; 95 % ДИ 0,63–9,53; $p = 0,20$; бессобытийную выживаемость — ОР 2,15; 95 % ДИ 0,64–

7,18; $p = 0,21$; кумулятивную частоту рецидивов – ОР 2,88; 95 % ДИ 0,56–14,99; $p = 0,21$; кумулятивную частоту трансплантационной летальности – ОР 1,46; 95 % ДИ 0,24–8,77; $p = 0,68$.

Тем не менее было обнаружено некоторое влияние активной ЦМВ-инфекции с высокой вирусной нагрузкой от 1000 копий/мл на частоту рецидивов основного заболевания в сопряженности с группой пациентов с острой РТПХ, у которых была обнаружена тенденция к уменьшению риска рецидива лейкоза при реактивации ЦМВ ($p = 0,06$).

Обсуждение

По нашим данным, частота реактивации / первичной ЦМВ-инфекции (ЦМВ-ДНКемия от 1000 копий/мл) составила 74 %, что несколько выше частоты реактивации / первичной ЦМВ-инфекции по данным других исследователей [10, 22, 23]. Возможно, это обусловлено более высокой частотой ЦМВ-инфицированности реципиентов и доноров в нашем исследовании.

В результате исследования было обнаружено достоверное и независимое увеличение кумулятивной частоты ЦМВ-инфекции как в раннем, так и в позднем периодах после алло-ТГСК с МАК в сравнении с использованием режимов кондиционирования с редуцированной интенсивностью. Эти данные противоположны результатам, полученным в некоторых исследованиях, показывающих увеличение частоты реактивации ЦМВ / первичной ЦМВ-инфекции после алло-ТГСК с РИК [12–14]. Увеличение частоты реактивации ЦМВ / первичной ЦМВ-инфекции после алло-ТГСК с РИК может быть обусловлено неравнозначностью пациентов в группах, получивших РИК и МАК, – более старший возраст, предпочтенность пациентов, получивших РИК [19], малым количеством наблюдений [13–15, 18], использованием алектузумаба в обеих подгруппах [10, 13]. Увеличение кумулятивной частоты ЦМВ-инфекции после алло-ТГСК с МАК, обнаруженное в нашем исследовании, может быть обусловлено «цитокиновым штормом» – более выраженным после интенсивного режима кондиционирования и являющимся известным триггером реактивации ЦМВ [24, 25].

В ходе исследования было обнаружено достоверное увеличение кумулятивной частоты ЦМВ при использовании такролимуса и микофенолата мофетила в качестве профилактики острой РТПХ в сравнении с использованием циклоспорина и метотрексата, что согласуется с другими исследованиями, обнаруживающими повышенный риск репликации ЦМВ при использовании микофенолата мофетила [26], такролимуса [8]. Однако провоцирующее влияние такролимуса и микофенолата мофетила не было подтверждено другими исследованиями [12, 27].

Обнаружена тенденция к увеличению кумулятивной частоты ЦМВ-репликации после алло-ТГСК от частично HLA-совместимого донора в сравнении с ис-

пользованием полностью HLA-совместимого донора. Увеличение кумулятивной частоты ЦМВ-репликации после алло-ТГСК от неродственного донора в сравнении с использованием сиблинга было установлено ранее [12, 28, 29], что, наиболее вероятно, обусловлено более длительной иммунной реконституцией, в том числе восстановлением специфического анти-ЦМВ клеточного иммунитета [2]. В дополнение к этому наблюдали некоторое увеличение частоты бактериальных и грибковых инфекций у пациентов с репликацией ЦМВ.

Полученные данные об увеличении риска реактивации ЦМВ у пациентов с предшествующей острой РТПХ и значимой сопряженности острой РТПХ и реактивации ЦМВ согласуются с большинством данных [12, 17, 18], что связано с применением иммуносупрессантов при лечении острой РТПХ, а также с провоцирующим влиянием цитокинов, секретируемых эффекторными клетками при острой РТПХ, липополисахаридами, проникающими в системный кровоток кишечника при острой РТПХ и собственно аллогенной стимуляцией донорских Т-клеток, являющейся триггером репликации ЦМВ [24].

В нашем исследовании обнаружена тенденция к уменьшению риска первичной ЦМВ-инфекции / реактивации ЦМВ в позднем периоде после алло-ТГСК при использовании КМ в качестве источника ГСК в сравнении с ПСКК. Учитывая результаты исследования Т. Zhuravskaia et al. [28], показавшие возможность латентной инфекции в CD34⁺-клетках, обнаруженная тенденция может быть объяснена увеличением ЦМВ-инфицирующей дозы при использовании ПСКК. Однако в исследовании, проведенном Р. Ljungman et al. [30], не было обнаружено достоверного влияния источника ГСК на риск реактивации ЦМВ в раннем и позднем периодах после алло-ТГСК.

Частота ЦМВ-болезни была равна 28 %. Большинство исследований частоты ЦМВ-болезни выполнено на взрослой популяции больных. Так, в исследовании Р. Ljungman et al. [30] при использовании РИК и МАК 100-дневная кумулятивная встречаемость ЦМВ-болезни составила 1,8 %, одногодичная – 6,3 %, медиана развития ЦМВ-болезни – 104 дня (95 % ДИ 39–200). У реципиентов алло-ТГСК с РИК-режимами кондиционирования 2-летняя кумулятивная встречаемость ЦМВ-болезни с медианой развития 92 дня (95 % ДИ 26–465) составила 11 % [31]. Высокая частота ЦМВ-болезни в исследовании, вероятно, обусловлена значительной долей пациентов, имевших рецидив заболевания в момент проведения алло-ТГСК. Смертность при ЦМВ-заболевании в нашем исследовании соответствует данным других исследований [32].

Обнаруженное повышение частоты других инфекционных осложнений у пациентов с ЦМВ-заболеванием согласуется с данными других авторов [33, 34].

Нами было выявлено увеличение частоты хронической РТПХ у пациентов с реактивацией ЦМВ на 3-м месяце после алло-ТГСК. К. Larsson et al. [35] косвенно

показали провоцирующее влияние ЦМВ-инфекции на частоту хронической РТПХ: снижение частоты хронической РТПХ у пациентов, получавших превентивную терапию ЦМВ-инфекции.

В нашем исследовании, а также по данным других авторов [10, 20], показана тенденция к снижению риска рецидива лейкоза у пациентов с реактивацией ЦМВ в раннем периоде после алло-ТГСК.

Механизм, лежащий в основе сопряженности реактивации ЦМВ-инфекции и снижения риска рецидива, доподлинно не известен. Часть предположений о влиянии ЦМВ-инфекции на риск рецидива основывается на данных обнаружения в большом титре генома ЦМВ в миелоблестах при ОМЛ. Возможно, что снижение риска рецидива у пациентов с ЦМВ-инфекцией связано с лизисом инфицированных ОМЛ-бластов иммунокомпетентными клетками донора. Такое предположение подтверждается работами J.M. Fletcher et al. [36], показавшими, что ЦМВ-инфекция изменяет экспрессию антигена LFA-3 (lymphocyte function-associated antigen-3), выраженность изменений экспрессии которого коррелирует с активностью лизиса ЦМВ-инфицированных клеток НК-клетками [36]. Возможно также, что ЦМВ-инфекция, протекающая в ОМЛ-миелоблестах, приводит к повышению экспрессии антигенов малой гистосовместимости и/или лейкозассоциированных антигенов, что делает эти клетки более доступными для лизиса донорскими цитотоксическими клетками.

Некоторыми исследователями также показана ассоциация ЦМВ-инфекции и снижения риска рецидивов при других заболеваниях, в том числе при ОЛЛ [24].

В исследовании D. Nachbaur et al. [15] было выявлено улучшение безрецидивной выживаемости после совместимых родственных алло-ТГСК с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у ЦМВ-серопозитивных реципиентов. Исходя из наблюдения, что снижение риска рецидива было особенно значимо в подгруппе HLA A2 пар реципиент/донор, авторы предположили, что имеется перекрестная активность ЦМВ-специфичных HLA A2-ограниченных CD8⁺-клеток к антигенам малой гистосовместимости или лейкозассоциированным антигенам, что и проявляется антилейкозной активностью CD8⁺-клеток ЦМВ-серопозитивных донора и/или реципиента [37]. Однако последующие исследования, в том числе выполненные V. Erard et al. [37], не подтвердили данное предположение.

Выводы

Таким образом, анализ выявленных факторов риска и состояний, сопряженных с реактивацией ЦМВ-инфекции, позволит проводить индивидуализированную профилактику и превентивную терапию ЦМВ-инфекции в зависимости от выявленных факторов риска и возникающих на этом фоне осложнений у реципиентов после различных видов алло-ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Семенова Е.В. и др. Опыт применения неродственной аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Тер архив 2007;7:36–43.
2. Афанасьев Б.В., Вавилов В.Н., Цандер А.Р. Восстановление лимфоцитов периферической крови у пациентов с гематологическими заболеваниями после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Тер архив 2007;7:44–7.
3. Семенова Е.В., Станчева Н.В., Паина О.В. и др. Трансплантация костного мозга при остром лимфобластном лейкозе у детей. Сб. мат. I Евразийского конгресса «Трансплантация стволовых клеток». Минск: Профессиональные издания, 2013. С. 159–161.
4. Бондаренко С.Н., Семенова Е.В., Вавилов В.Н. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе в первой ремиссии. Тер архив 2013;7:18–25.
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 443 с.
6. Слесарчук О.А., Бабенко Е.В., Семенова Е.В. и др. Эффективность инфузии донорских лимфоцитов у пациентов после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Тер архив 2013;85(7):26–33.
7. Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Скоробогатова Е.В. и др. Факторы риска цитомегаловирусной инфекции у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематол 2010;4:20–6.
8. Nakamae H., Katharine A.K., Sandmaier B.M. et al. Effect of conditioning regimen intensity on CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(6):694–703.
9. Morecki S., Gelfand Y., Nagler A. et al. Immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation in recipients conditioned by low intensity vs myeloablative regimen. Bone Marrow Transplant 2001;28(3):243–9.
10. Perez-Simon J.A., Kottaridis P.D., Martino R. et al. Nonmyeloablative transplantation with or without alemtuzumab: comparison between 2 prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. Blood 2002;100:3121–7.
11. Oh S.J., Lee K.H., Lee J.H. et al. The risk of cytomegalovirus infection in nonmyeloablative peripheral stem cell transplantation compared with conventional bone marrow transplantation. J Korean Med Sci 2004;19:172–6.
12. Mohty M., Mohty A.M., Blaise D. et al. Cytomegalovirus-specific immune recovery following allogeneic HLA-identical sibling transplantation with reduced-intensity preparative regimen. Bone Marrow Transplant 2004;33:839–46.
13. Kalpoe J.S., van der Heiden P.L., Vaessen N. et al. Comparable incidence and severity of cytomegalovirus infections following T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation preceded by reduced intensity or myeloablative

- conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:137–43.
14. Hill Q.A., Hill A., Collyns T.A. et al. Similar lymphocyte recovery and CMV reactivation profiles between reduced intensity conditioning with alemtuzumab and myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:749–51.
15. Nachbaur D., Larcher C., Kircher B. et al. Risk for cytomegalovirus infection following reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2003;82:621–7.
16. Shi-Xia X., Hai-Qin X., Xian-Hua T. et al. Comparison of reduced intensity and myeloablative conditioning regimens for stem cell transplantation in patients with malignancies: a meta-analysis. *Clin Transplant* 2011;25(2):E187–98.
17. Patel S.R., Ridwan R.U., Ortin M. Cytomegalovirus reactivation in pediatric hemopoietic progenitors transplant: a retrospective study on the risk factors and the efficacy of treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:411–5.
18. Schetelig J., Oswald O., Steuer N. et al. Cytomegalovirus infections in allogeneic stem cell recipients after reduced-intensity or myeloablative conditioning assessed by quantitative PCR and pp65-antigenemia. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:695–701.
19. Cantoni N., Hirsch M., Khanna N. et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1309–14.
20. Ljungman P., de la Camara R., Einsele H. et al. Recommendations for CMV and HHV-6 management in patient with hematological diseases. 4th European Conference on infections in leukemia, 2011.
21. Behrendt C.E., Rosenthal J., Bolotin E. et al. Donor and recipient CMV serostatus and outcome of pediatric allogeneic HSCT for acute leukemia in the era of CMV-preemptive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:54–60.
22. Einsele H., Hebart H., Kauffmann-Schneider C. et al. Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:757–63.
23. Zaia J.A., Schmidt G.M., Chao N.J. et al. Preemptive ganciclovir administration based solely on asymptomatic pulmonary cytomegalovirus infection in allogeneic – recipients: long-term follow-up. *Biol Blood Marrow Transplant* 1995;1:88–93.
24. Söderberg-Nauclér C., Fish K.N., Nelson J.A. et al. Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 1997;91:119.
25. Söderberg-Nauclér C., Streblov D.N., Fish K.N. et al. Reactivation of latent human cytomegalovirus in CD14⁺ monocytes is differentiation dependent. *J Virol* 2001;75(16):7543–54.
26. Hambach L., Stadler M., Dammann E. et al. Increased risk of complicated CMV infection with the use of mycophenolate mofetil in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:903–6.
27. George B., Kerridge I., Gilroy N. et al. Fludarabine-based reduced intensity conditioning transplants have a higher incidence of cytomegalovirus reactivation compared with myeloablative transplants. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:849–55.
28. Zhuravskaya T., Maciejewski J.P., Netski D.M. et al. Spread of human cytomegalovirus (HCMV) after infection of human hematopoietic progenitor cells: model of HCMV latency. *Blood* 1997;90(6):2482–91.
29. Reddy V., Meier-Kriesche H.U., Greene S. et al. Increased levels of tumor necrosis factor alpha are associated with an increased risk of cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(9):698–705.
30. Ljungman P., Perez-Bercoff L., Jonsson J. et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:78–83.
31. Pinana J.L., Martino R., Barba P. et al. Cytomegalovirus infection and disease after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation: single-centre experience. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:534–42.
32. Junghans C., Boeckh M., Carter R.A. et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood* 2002;99:1978–85.
33. Paulin T., Ringden O., Nilsson B. et al. Variables predicting bacterial and fungal infections after allogeneic marrow engraftment. *Transplantation* 1987;43:393–8.
34. Аверьянова М.Ю., Вавилов В.Н., Бондаренко С.Н. и др. Бактериальные инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: этиология, структура, факторы риска. *Журн инфектологии* 2013;5(1):35–43.
35. Larsson K., Aschan J., Remberger M. et al. Reduced risk for extensive chronic graft-versus-host disease in patients receiving transplants with human leukocyte antigen-identical sibling donors given polymerase chain reaction-based preemptive therapy against cytomegalovirus. *Transplantation* 2004;77(4):526–31.
36. Fletcher J.M., Prentice H.G., Grundy J.E. Natural killer cell lysis of cytomegalovirus (CMV) – infected cells correlates with virally induced changes in cell surface lymphocyte function-associated antigen-3 (LFA-3) expression and not with the CMV-induced down-regulation of cell surface class I HLA. *J Immunol* 1998;161(5):2365–74.
37. Erard V., Guthrie K.A., Riddell S., Boeckh M. Impact of HLA A2 and cytomegalovirus serostatus on outcomes in patients with leukemia following matched-sibling myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica* 2006;91(10):1377–83.