

22. Efimova O.V., Kelley T.W. Induction of granzyme B expression in T-cell receptor/CD28-stimulated human regulatory T cells is suppressed by inhibitors of the PI3K-mTOR pathway. *BMC Immunol.* 2009; 10: 59.
23. Maziarz R.T., Slater S., eds. *Blood and Marrow Transplant Handbook*. New York: Springer; 2011.
24. Cancrini C., Ferrua F., Scarselli A., Brigida I., Romiti M.L., Barera G., et al. Role of reduced intensity conditioning in T-cell and B-cell immune reconstitution after HLA-identical bone marrow transplantation in ADA-SCID. *Haematologica*. 2010; 95(10): 1778–82.
25. Gaspar H.B., Aiuti A., Porta F., Candotti F., Herschfield M.S., Notarangelo L.D. How I treat ADA deficiency. *Blood*. 2009; 114(17): 3524–32.
26. Drovok M.Yu., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., Vasileva V.A., Urnova E.S., Troitskaya V.V., et al. Allogeneic bone marrow transplantation without pretransplantation conditioning and tolerance induction by cyclophosphamide and mesenchymal stromal cells. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2014; 1: 42–6. (in Russian)
27. Cao X., Cai S.F., Fehniger T., Song J., Collins L.I., Piwnicka-Worms D.R., Ley T.J. Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance. *Immunity*. 2007; 27(4): 635–46.
28. Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T cells work. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 8(7): 523–32.

Поступила 05.10.15

Принята к печати 11.02.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155-006.04-06:616.24-002-022.6]-02

Тихомиров Д.С., [Гаранжа Т.А.], Туполева Т.А., Троицкая В.В., Галстян Г.М., Филатов Ф.П.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 126167, г. Москва, Россия

Проанализирована частота выявления и концентрация ДНК герпес-вирусов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных заболеваниями системы крови при развитии пневмонии на фоне или после курсов полихимиотерапии основного заболевания. Лаважную жидкость исследовали на наличие ДНК цитомегаловируса, ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, ДНК вируса Эпштейна–Барр и ДНК вируса герпеса человека 6-го типа. Также оценены факторы, потенциально увеличивающие частоту реактивации эндогенных герпесвирусов: возраст старше 50 лет, наличие клинико-лабораторных признаков иммунодефицита (агранулоцитоз и/или гипогаммаглобулинемия), а также тяжесть состояния, требующая перевода в реанимационное отделение. Показано, что наиболее часто выявляемым вирусом является вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов. Определенные закономерности обнаружены только при анализе частоты выявления и концентрации его ДНК. В подавляющем большинстве положительных образцов концентрация ДНК этого вируса находилась в области высоких значений (до 10^7 копий/мл). Возраст старше 50 лет, а также лабораторные признаки иммунодефицита не оказывали существенного влияния на частоту развития герпес-вирус-ассоциированной пневмонии. Также нет данных, оценивающих тяжесть течения вирус-ассоциированной пневмонии на фоне иммунодефицита.

Ключевые слова: герпес-вирусы; вирус-ассоциированная пневмония; онкогематологические больные.

Для цитирования: Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Туполева Т.А., Троицкая В.В., Галстян Г.М., Филатов Ф.П. Факторы, влияющие на частоту возникновения вирусных пневмоний у онкогематологических больных. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1): 37–42. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-37-42

Tikhomirov D.S., [Garanzha T.A.], Tupoleva T.A., Troitskaya V.V., Galstyan G.M., Filatov F.P.

FACTORS AFFECTING THE INCIDENCE OF VIRAL PNEUMONIA IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

The aim of the study was to analyze clinical significance of herpes viruses DNA monitoring in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of patients with hematological malignancies and pneumonia during or after chemotherapy. Samples of 171 enrolled patients were tested for human cytomegalovirus (CMV) DNA, herpes simplex virus I and II types (HSV) DNA, Epstein-Barr virus (EBV) DNA and human herpes virus 6 type (HV6) DNA. Viral load in BALF was also measured. Factors potentially increasing the rate of reactivation of endogenous herpes viruses have been evaluated. Among them: age of 50 years and over, laboratory signs of immunodeficiency like neutropenia and/or hypogammaglobulinemia, severity of condition/need for admission to ICU.

Results. HSV DNA proved the highest detection in BALF frequency. Statistically significant difference for HSV DNA detection rate was obtained (Chi-sq. = 7.65; $p = 0.022$) for patients with all evaluated factors. HSV 1 and 2 of types were shown to be the most frequently identified viruses. In majority of samples HSV viral load in BALF lies within high values such as 30% and above of ICU patient's BALF samples. In the vast majority of positive samples of DNA the concentration of this virus was in the area of high values (up to 10^7 copies/ml). Age over 50 years, and also such laboratory signs of immunodeficiency as neutropenia and/or hypogammaglobulinemia had no significant effect on the incidence rate of the development of herpes virus-associated pneumonia. There are no data evaluating the severity of virus-associated pneumonia against the background of immunodeficiency. There is no data describing the severity of the course of herpes virus associated pneumonia in patients with hematological malignancies.

Key words: herpes viruses; virus associated pneumonia; hematological malignancies.

For citation: Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Tupoleva T.A., Troitskaya V.V., Galstyan G.M., Filatov F.P. Factors affecting the incidence of viral pneumonia in patients with hematological malignancies. *Hematology and Transfusiology, Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2016; 61(1): 37–42. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-37-42

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received 08 November 2015

Accepted 11 February 2016

Среди факторов, вызывающих реактивацию эндогенных герпес-вирусов, можно выделить следующие: иммунодефицит [1–5], травма мягких тканей, термический шок, избыточная инсоляция или радиоактивное облучение, а также острые бактериальные инфекции [6–8]. Ведущим из них считается иммунодефицит. Снижение иммунитета может наблюдаться на фоне возрастных изменений или вторичных иммунодефицитных состояний, в том числе ВИЧ-инфекции, цитопении, стресса различного генеза [5–11]. Функциональные нарушения иммунитета, предшествующие реактивации герпес-вирусов, могут касаться любых клеток иммунной системы: Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов, НК-клеток, системы комплемента, цитокинов и пр. [1, 2]. Онкогематологические больные являются группой риска развития герпетических инфекций. Последнее десятилетие обсуждают вопрос об этиологической роли герпес-вирусов в поражении органов дыхания у иммунокомпрометированных пациентов [2–18], особенно у пациентов, находящихся в критических состояниях и/или на искусственной вентиляции легких [19–26]. Иммунодефицит у онкогематологических больных обусловлен множеством факторов, среди которых течение основного заболевания и проводимая химиотерапия (ХТ). Развитие инфекционных осложнений часто возникает на фоне цитостатической терапии при развитии нейтропении вплоть до агранулоцитоза [2, 3, 5, 11, 12, 14, 15]. Нозокомиальные пневмонии являются одними из тяжелейших инфекционных осложнений у данной категории больных. Антибактериальная терапия может оказаться неэффективной из-за резистентности микроорганизмов бактериальной или грибковой природы, а также из-за присоединения патогенов вирусной природы, в частности эндогенных герпес-вирусов. Данные литературы [10–15, 18], описывающие вирус-ассоциированные поражения органов дыхания у онкогематологических больных, крайне скудны.

Цель настоящей работы – оценить факторы, влияющие на частоту возникновения и вирусную нагрузку при вирус-ассоциированной пневмонии у онкогематологических пациентов.

Материал и методы

В исследование был включен 171 больной с заболеваниями системы крови, находившиеся на лечении в ФГБУ «Ге-

матологический научный центр» Минздрава России (ГНЦ, Москва), у которых была выявлена пневмония. Характеристика пациентов приведена в **табл. 1**.

Из факторов, возможно оказывающих влияние на возникновение герпес-вирус-ассоциированной пневмонии, оценивали следующие:

- возраст старше 50 лет;
- наличие лабораторных признаков иммунодефицита: агранулоцитоз – снижение концентрации нейтрофилов (гранулоцитов) в периферической крови ниже 500/мкл, а также гуморальный иммунодефицит (снижение сывороточного IgG менее 95 МЕ/мл и IgM – ниже 60 МЕ/мл).
- тяжесть состояния, требующая перевода пациента в реанимационное отделение.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) не выделена в изучаемые факторы, поскольку существует множество работ, доказывающих ее причастность к вирусной реактивации при поражении легких [21, 22, 25]. У всех больных пневмония и/или острая дыхательная недостаточность (ОДН) были диагностированы на основании осмотра лечащим врачом и подтверждена по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Всем больным проводили фиброbronхоскопию с проведением бронхоальвеолярного лаважа. Развитие пневмонии в подавляющем большинстве случаев наблюдалось после курса ХТ. Все пациенты получали антибактериальную терапию с момента появления первых симптомов пневмонии.

В качестве клинического материала была исследована бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ). Взятие БАЛЖ осуществляли по методике, принятой в ГНЦ (Москва) [14, 15]. Для молекулярно-биологических исследований использовали 10 мл БАЛЖ. Экстракцию нуклеиновых кислот проводили с помощью тест-систем фирмы ООО «ИнтерЛаб-Сервис», предварительно сконцентрировав БАЛЖ в 10 раз (до 1 мл). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Таблица 1

Характеристика больных	
Параметр	Значение
Пол:	
мужской	96
женский	75
Возраст, годы	
медиана (минимум–максимум),	45 (18–84)
Число больных старше 50 лет	71
Число иммунокомпрометированных больных (агранулоцитоз, гипогаммаглобулинемия)	77
Число больных, госпитализированных в отделение реанимации	40
Заболевания системы крови:	
Острые лейкозы:	75
острый миелоидный лейкоз	53
острый лимфобластный лейкоз	22
Хронические лейкозы:	5
хронический лимфолейкоз	4
хронический миелолейкоз	1
Волосатоклеточный лейкоз	4
Неходжкинская лимфома	42
Множественная миелома	12
Лимфогранулематоз	11
Миелодиспластический синдром	11
Апластическая анемия	11

Для корреспонденции:

Тихомиров Дмитрий Сергеевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и ее компонентов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 126167, г. Москва, Россия. E-mail: tihomirovgnc@bk.ru

For correspondence:

Tikhomirov Dmitry S., BD, PhD, senior researcher of the Laboratory of Viral Safety of Transfusions of Blood and Blood Components of National Research Center for Hematology. Moscow, 126167, Russian Federation. E-mail: tihomirovgnc@bk.ru.

Information about authors:

Tupoleva T.A., <http://orcid.org/0000-0003-4668-9379>, Researcher ID: P-7607-2014; Troitskaya V.V., <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>, Researcher ID: M-8639-2014; Galstyan G.M., <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>.

в режиме реального времени определяли концентрацию вирусспецифических ДНК: вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1,2), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), используя наборы реагентов той же фирмы. Полученные количественные результаты нормировали на 1 мл неконцентрированной БАЛЖ. Нормирование проводили посредством добавления внутреннего контрольного образца (ВКО), представляющего собой генно-инженерную конструкцию. Также в качестве внутреннего контрольного образца, свидетельствующего об успешном выделении из клинического образца нуклеиновых кислот и их амплификации, использовали человеческую ДНК из ядросодержащих клеток (миоглобиновый ген – ген «домашнего хозяйства» клетки, наличие которого свидетельствует о наличии клеточной ДНК). Концентрация клеточного ВКО указывает на содержание ядросодержащих клеток в клиническом образце. За порог концентрации вирусной ДНК, выше которого нагрузка считается условно высокой, было принято 1000 копий геном-эквивалент на 1 мл БАЛЖ (копий/мл).

Для выяснения серологического статуса образцы крови пациентов исследовали на наличие анamnестических антител – тотальных иммуноглобулинов класса G к ЦМВ, ВПГ-1,2 и ВГЧ-6, а также иммуноглобулинов класса G к ядерному антигену ВЭБ с помощью тест-систем ЗАО «ВекторБест».

Для статистических расчетов критериев Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера использовали пакет программ EPI5 версии 5.0. Доверительный интервал статистически значимых различий составлял 5% ($p = 0,05$).

Результаты

Наличие одновременно нескольких факторов, способствующих реактивации эндогенных герпес-вирусов, является особенностью пациентов, включенных в исследование. Результаты серологических исследований показали, что все включенные в исследование пациенты были серопозитивными, т.е. инфицированными изучаемыми вирусами. Таким образом, выявление вирусспецифической ДНК в каждом случае свидетельствовало либо о реактивации эндогенного вируса, либо о реинфекции другим штаммом вируса, но не о первичной герпетической инфекции. Результаты качественных исследований приведены в **табл. 2**.

Таблица 2

ДНК герпес-вирусов в БАЛЖ онкогематологических больных (общее количество исследованных образцов БАЛЖ 171)

Фактор, провоцирующий реактивацию герпес-вирусов	Число пациентов с тем или иным фактором	ДНК ЦМВ		ДНК ВЭБ		ДНК ВПГ-1,2		ДНК ВГЧ-6	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст старше 50 лет	71	12	16,9	17	23,9	19	26,7	9	12,7
Нейтропения и/или гуморальный иммунодефицит	77	7	9,1	14	18,2	21	27,3	10	13
Госпитализация в реанимационное отделение	40	10	25	7	17,5	20	50	7	17,5
χ^2		5,3		0,99		7,65		0,58	
p		0,07		0,609		0,022		0,749	

Примечание. Здесь и в табл. 3: жирным шрифтом выделены значения χ^2 и p , указывающие на статистически значимые различия.

В образцах БАЛЖ пациентов, которым потребовался перевод в реанимационное отделение, частота выявления герпес-вирусных ДНК оказалась выше, чем у других пациентов. Наименьшая частота выявления герпес-вирусных ДНК в БАЛЖ этих больных отмечена для ВЭБ и ВГЧ-6 (17,5% образцов), а максимальная – для ВПГ-1,2 (50% образцов). В других группах пациентов наименьшая частота отмечена для ДНК ЦМВ (9,1% образцов), а максимальная – для ДНК ВПГ-1,2 (27,3% образцов) у пациентов с нейтропенией. Однако статистическая обработка данных показала статистически значимые различия ($p = 0,05$) только для ВПГ-1,2. Полученные данные свидетельствуют, что развитие критических состояний, требующих перевода пациента в реанимационное отделение, ассоциировано с выявлением в БАЛЖ генома этого вируса. Аналогичная тенденция, но без статистически значимых различий ($p = 0,07$), была обнаружена для ЦМВ. В каждом четвертом образце БАЛЖ включенных в исследование больных, госпитализированных в реанимационное отделение, была выявлена ДНК ЦМВ. Подобное распределение частоты выявления ДНК герпес-вирусов в БАЛЖ от пациентов с заболеваниями системы крови мы выявили и в предыдущих работах [3, 10–13].

Данные количественных исследований представлены в **табл. 3**.

Таблица 3

Сравнительная оценка вирусной нагрузки в БАЛЖ онкогематологических больных в зависимости от факторов, провоцирующих реактивацию герпес-вирусов

Фактор, провоцирующий реактивацию герпес-вирусов	Число пациентов с тем или иным фактором	ДНК ЦМВ, копий/мл				<i>P</i>	ДНК ВЭБ, копий/мл				<i>P</i>	ДНК ВПГ-1,2, копий/мл				<i>P</i>	ДНК ВГЧ-6, копий/мл				<i>P</i>
		<1000		≥1000			<1000		≥1000			<1000		≥1000			<1000		≥1000		
		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Возраст старше 50 лет	71	8	11,3	4	5,6	0,227	8	11,3	9	12,7	0,610	5	7	14	19,7	0,026	6	8,5	3	4,3	0,301
Нейтропения и/или гуморальный иммунодефицит	77	4	5,2	3	3,9	0,699	7	9,1	7	9,1	1,000	5	6,5	16	20,8	0,006	7	9,1	3	3,9	0,191
Госпитализация в реанимационное отделение	40	7	17,5	3	7,5	0,176	3	7,5	4	10	0,692	2	5	12	30	0,003	5	12,5	2	5	0,235

Образцы с условно низкой (до 1000 копий/мл) и условно высокой (более 1000 копий/мл) концентрацией вирусной ДНК встречались, как правило, с равной частотой. Однако отмечена особенность для герпес-вирусов, относящихся к β -подсемейству: концентрация ДНК ЦМВ и ДНК ВГЧ-6 примерно в 2 раза чаще фиксировали в области низких значений (см. табл. 2).

Только для ВПГ концентрация ДНК статистически значимо чаще находилась в области высоких значений. Самая высокая частота высоко титражных по ДНК ВПГ-1,2-образцов обнаружена у больных, находившихся в отделении реанимации (30% образцов БАЛЖ).

Обсуждение

Развитие агранулоцитоза значительно повышает риск развития инфекционных осложнений [1–3, 5, 7, 11, 15–18]. Полученные данные показали, что агранулоцитоз и/или гипогаммаглобулинемия не оказывают существенного влияния на частоту выявления ДНК ЦМВ, ДНК ВЭБ и ДНК ВГЧ-6 в БАЛЖ у пациентов с заболеваниями системы крови, но влияют на частоту выявления ДНК ВПГ-1,2.

Обнаружение ДНК герпес-вирусов в БАЛЖ позволяет констатировать реактивацию вируса, хотя и не доказывает герпес-вирусную этиологию поражения легких. Несмотря на широкий диагностический арсенал практически невозможно определить, является ли вирусная репликация причиной пневмонии.

Другим важным вопросом при диагностике герпес-вирусных инфекций является дифференциация между первичным инфицированием и реактивацией эндогенного вируса. В наших наблюдениях речь идет о реактивации, поскольку все пациенты при выявлении пневмонии уже были серопозитивными, т.е. имели анамнестические антитела IgG к вирусу, чей геном был обнаружен. Важную роль в реактивации герпес-вирусов играет искусственная вентиляция легких. По данным литературы [21–29], вирусная реактивация происходит на 3–5-й день от начала ИВЛ. После этого начинается экспоненциальный рост вирусной нагрузки. Показано, что максимальная концентрация вируса наблюдается на 12-й день ИВЛ [21]. В этом случае наиболее вероятным источником может служить поражение слизистой оболочки в результате интубации и проникновение вируса из нервных ганглиев. Р. Bruynseels и соавт. [26] показали, что реактивация латентного ВПГ имеет прямую связь не столько с наличием вируса в верхних дыхательных путях, сколько с самим фактом интубации и с длительностью ИВЛ, а также с длительностью пребывания в реанимационном отделении.

Другим важным аспектом лабораторной диагностики герпетических инфекций при поражении органов дыхания является количественная оценка вирусного процесса (вирусной нагрузки). Данных литературы, которые бы описывали вирусную нагрузку или концентрацию ДНК герпес-вирусов в БАЛЖ, крайне мало. Существующие работы [20–24, 26, 28, 29], как правило, посвящены исследованию ВПГ у пациентов с поражением легких. Активность

вирусного процесса, очевидно, можно оценить, измерив концентрацию вирусной ДНК в биологическом материале. В этом случае возникает вопрос о цифровом выражении полученного результата. Измерение вирусной нагрузки может быть осуществлено двумя способами: подсчет числа копий вирусной ДНК на объем исследуемой жидкости или на количество ядросодержащих клеток в материале. При проведении настоящего исследования концентрацию вирусной ДНК оценивали как по клеточной ДНК в образцах, так и по искусственно введенному генно-инженерному контрольному образцу. При этом даже у больных, находившихся в состоянии агранулоцитоза, концентрация ядросодержащих клеток обнаруживалась в пределах нескольких млн на 1 мл БАЛЖ. Клеточный состав БАЛЖ, представлен клетками, выстилающими область взятия образца, как правило, альвеолярными макрофагами. При сравнении величин концентраций, рассчитанных двумя методами, мы не отметили преимуществ какого-либо из них. Высокие и низкие концентрации вирусспецифических ДНК в образцах БАЛЖ всегда оставались таковыми независимо от метода расчета. К аналогичному выводу пришли E. Frobert и соавт. [29]. Оценка полученных количественных результатов затруднена, поскольку в настоящее время отсутствуют критерии, определяющие порог вирусной нагрузки, которую можно считать диагностической. Некоторые авторы [27–29] считают таким порогом 10^3 – 10^4 копий/мл. Отталкиваясь от этих значений, мы проанализировали распределение концентраций вирусных ДНК в образцах БАЛЖ. Статистически значимые различия были выявлены только для ВПГ-1,2. ДНК этого вируса в подавляющем большинстве образцов находилась в области высоких значений (10^3 – 10^6 копий/мл). Геномы других вирусов (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6), напротив, находились в области низких значений (500–1000 копий/мл). При этом частота выявления ДНК герпес-вирусов, принадлежащих β -подсемейству, а именно ЦМВ и ВГЧ-6, в низкой концентрации всегда была в 2 раза выше, чем в области высоких значений (см. табл. 3). Это еще раз подчеркивает похожесть этих вирусов по многим параметрам, начиная с наличия гомологичных вирусных генов (например, *UL96*) и, следовательно, генных продуктов – вирусных белков также идентичной архитектуры вирионов, и заканчивая цитопатогенными свойствами. По данным литературы [1, 9], ВГЧ-6 представлен в виде двух штаммов – ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, который является более распространенным (2,5 и 99% соответственно, в некоторых случаях выявляются сразу оба вида). Главное отличие штаммов состоит в большей нейротропности ВГЧ-6А. Также они отличаются по воздействию на зараженную клетку: ВГЧ-6А может, в отличие от ВГЧ-6В стимулировать выработку *INF α* и *IL-1 β* . Он подавляет экспрессию поверхностного *CD3* [1]. В целом ВГЧ-6А вызывает более серьезные поражения, нежели ВГЧ-6В [1, 9]. При современной рутинной лабораторной диагностике крайне редко проводят дифференциацию между двумя этими вирусами. Известно, что ВГЧ-6 обладает супрессивным действием на костно-мозговое кроветворение [1].

In vitro при заражении интактных мононуклеарных клеток костного мозга, ВГЧ-6 подавляет рост гранулоцит–макрофаг колониеобразующих единиц, гранулоцит–эритроцит–макрофаг–мегакариоцит колониеобразующих единиц и стромальных клеток на 40–74% [1]. Таким образом, активация этого вируса может повлиять на костно-мозговое кроветворение. Следовательно, своевременная диагностика инфекции, вызванной этим вирусом, является актуальной у реципиентов аллогенного костного мозга.

Гистологическое или гистохимическое исследование легочной ткани позволяет почти однозначно идентифицировать этиологический агент поражения. К сожалению, практически отсутствуют описания морфологических изменений легочной ткани при герпетических поражениях. Биопсия легкого является травмирующей диагностической процедурой. У больных онкогематологического профиля она зачастую невозможна из-за тромбocyтopenии, сопряженной с геморрагическими осложнениями. Таким образом, бронхоскопия, сопровождающаяся взятием БАЛЖ, остается предпочтительным методом, позволяющим диагностировать этиологический агент для этой категории больных. Одним из доказательств вирусной этиологии поражения является ответ на противовирусную терапию. Даже низкие концентрации вирусных ДНК могут свидетельствовать о вирусной этиологии поражения [10, 12, 13].

В настоящее время нет данных, связывающих прогноз и тяжесть течения пневмонии с выявлением герпес-вирусов в БАЛЖ у онкогематологических больных. Проведенное исследование указывает на возможную диагностическую значимость выявления герпес-вирусных ДНК в БАЛЖ пациентов, находящихся в состоянии агранулоцитоза. Доказательством вирусной этиологии поражения легких и других осложнений может являться ответ на противовирусное лечение. Тем не менее нет однозначного мнения о необходимости назначения противовирусной терапии в подобных случаях. Согласно полученным данным, пониженное количество гранулоцитов не влияло ни на частоту выявления тех или иных герпес-вирусов, ни на вирусную нагрузку в БАЛЖ. Нет данных, оценивающих тяжесть течения вирус-ассоциированной пневмонии при лабораторных признаках иммунодефицита.

Таким образом, при исследовании факторов, которые могут оказывать влияние на частоту возникновения вирус-ассоциированной пневмонии у онкогематологических больных и больных апластической анемией, определенные закономерности были обнаружены только для ВПГ-1,2. Из вирусов герпетической группы он наиболее часто встречается в БАЛЖ этих пациентов, при этом концентрация его ДНК в подавляющем большинстве образцов находится в области высоких значений (до 10^7 копий/мл). У онкогематологических больных, которым потребовался перевод в реанимационное отделение, чаще в БАЛЖ выделяется ДНК ВПГ-1,2 в высокой концентрации. Возраст 50 лет и старше, а также лабораторные признаки иммунодефицита, такие как миелотоксический агранулоцитоз, нейтропения и/или гипогамма-

глобулинемия, не оказывали существенного влияния на частоту развития герпес-вирус-ассоциированной пневмонии. Нет данных, оценивающих тяжесть течения вирус-ассоциированной пневмонии на фоне иммунодефицита.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Волкова М.А., ред. *Клиническая онкогематология*. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001.
- Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Троицкая В.В., Суворова П.А., Ярославцева Н.Г., Туполева Т.А. и др. Лабораторная диагностика герпес-вирусных инфекций у больных острыми лейкозами. *Вопросы вирусологии*. 2009; 54(1): 19–21.
- Меликян А.Л., Гаранжа Т.А., Тихомиров Д.С., Капланская И.Б., Варламова Е.Ю., Ковалева Л.Г., Филатов Ф.П. Вирус Эпштейна–Барр у больных с затяжной лимфаденопатией. *Гематология и трансфузиология*. 2007; 4: 21–7.
- Гаранжа Т.А., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Савченко В.Г., Филатов Ф.П. Особенности диагностики инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, у пациентов со сниженным иммунитетом. *Справочник заведующего КДЛ*. 2011; 8: 26–32.
- Гаранжа Т.А., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Ярославцева Н.Г., Филатов Ф.П. Комплексное лабораторное обследование онкогематологических больных с пневмонией. В кн.: *Материалы VII съезда гематологов и трансфузиологов республики Беларусь «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии»*. Минск; 2012: 265–8.
- Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Троицкая В.В., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Филатов Ф.П. Лабораторные маркеры герпес-вирусных инфекций при нозокомиальных пневмониях у онкогематологических больных при лейкопении. *Вестник гематологии*. 2014; 4: 67–8.
- Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Туполева Т.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Галстян Г.М. и др. Лабораторная диагностика герпес-вирусных инфекций при развитии пневмонии на фоне полихимиотерапии у онкогематологических больных. В кн.: *Материалы XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине»*. Москва, 25–27 марта 2014 г. *Лаборатория*. 2014; 2: 15.
- Гаранжа Т.А., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Галстян Г.М. и др. Герпес-вирус ассоциированные пневмонии у онкогематологических больных. Роль молекулярных методов диагностики. В кн.: *Сборник трудов VIII всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2014»*. Москва, 18–20 марта 2014 г. Москва; 2014. т. 1: 302–3.
- Галстян Г.М., Кесельман С.А., Городецкий В.М., Алексанян М.Ж., Куликов С.М., Гемджян Э.Г. и др. Сочетанное проведение химиотерапии гемобластозов и терапии острой дыхательной недостаточности в реанимационных условиях. *Терапевтический архив*. 2009; 12: 37–43.
- Галстян Г.М., Гласко Е.Н., Городецкий В.М., Гржимоловский А.В., Данишян К.И., Демидова И.А. и др. Биопсия легкого в диагностике причин поражения легких у больных гемобластомами. *Терапевтический архив*. 2003; 75(10): 57–64.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- Pellett P.E., Roizman B. Herpes viridae. In: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E., Lamb R.A., Martin M.A., Roizman B., eds. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013. vol. 2: 1802–2080.
- Volkova M.A. *Clinical oncohematology*. Guidelines for doctors. Moscow: Meditsina; 2001. (in Russian)
- Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Troitskaya V.V., Suvorova P.A., Yaroslavtseva N.G., Tupoleva T.A., et al. Laboratory diagnostic of herpes virus infections in patients with acute leukemia. *Issues of Virology (Voprosy virusologii)*. 2009; 54(1): 19–21. (in Russian)
- Melikyan A.L., Garanzha T.A., Tikhomirov D.S., Kaplanskaya I.B., Varlamova E.Yu., Kovalyova L.G., Filatov F.P. Epstein–Barr virus in patients with persistent lymphadenopathy. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2007; 4: 21–7. (in Russian)
- Garanzha T.A., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Savchenko V.G., Filatov F.P. Diagnostic features of Epstein–Barr virus in patients with reduced immunity. *Guide head of clinical diagnostic laboratory. Russian Journal (Spravochnik zaveduyushchego KDL)*. 2011; 8: 26–32. (in Russian)

6. Deayton J.R., Sabin C.A., Johnson M.A., Emery V.C., Wilson P., Griffiths P.D. Importance of cytomegalovirus viremia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 2004; 363(9427): 2116–21.
7. Verschuur E.A.M. Balance between Herpes Viruses and Immunosuppression after Lung Transplantation. Netherlands; 2006. ISBN 90-367-2869-X. <http://www.rug.nl/research/portal/files/2864452/thesis.pdf>
8. Falcone E.L., Adegbulugbe A.A., Sheikh V., Imamichi H., Dewar R.L., Hammoud D.A., et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 compartmentalization in a patient with AIDS and acute varicella-zoster virus meningomyelomalacia. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57(5): e135–42. doi: 10.1093/cid/cit356.
9. Razonable R.R., Fanning C., Brown R.A., Espy M.J., Rivero A., Wilson J., et al. Selective reactivation of human herpesvirus 6 variant A occurs in critically ill immunocompetent hosts. *J. Infect. Dis.* 2002; 185(1): 110–3.
10. Garanzha T.A., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Yaroslavlseva N.G., Filatov F.P. Comprehensive laboratory examination of patients with hematological malignancies with pneumonia. In: Proceedings of the 7th Congress of Hematology and Blood Transfusion of the Republic of Belarus "Actual problems of Hematology and Blood Transfusion", Minsk. 2012: 265–8. (in Russian)
11. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Troitskaya V.V., Galstyan G.M., Parovichnikova E.N., Filatov F.P. Herpes virus infections in hematological patients with leucopenia during nosocomial pneumonia. *Bulletin of Hematology. Russian journal (Vestnik gematologii)*. 2014; 4: 67–8. (in Russian)
12. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Tupoleva T.A., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Galstyan G.M., et al. Laboratory diagnosis of herpesvirus infections in patients with hematological malignancies with pneumonia during chemotherapy. In: Proceedings of the XIX Annual conference "The Consolidation of science and practice in laboratory medicine". Moscow, 25–27 March 2014. Moscow; 2014; 2: 15. (in Russian)
13. Garanzha T.A., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Galstyan G.M., et al. Herpes virus associated pneumonia in patients with hematological malignancies. The role of molecular diagnostic methods. Proceedings of the VIII Annual conference "Molecular diagnostic 2014", Moscow, 18–20 March, 2014. Moscow; 2014; 1: 302–3. (in Russian)
14. Galstyan G.M., Kesel'man S.A., Gorodetskiy V.M., Aleksanyan M.Zh., Kulikov S.M., Gemdzhyan E.G., et al. Acute respiratory failure treatment during hematological malignancy chemotherapy in ICU. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2009; 12: 37–43. (in Russian)
15. Galstyan G.M., Glasko E.N., Gorodetskiy V.M., Grzhimolovskiy A.V., Danishyan K.I., Demidova I.A., et al. Lung biopsy useful for lung injury diagnosis in patients with hematological malignancies. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2003; 75(10): 57–64. (in Russian)
16. Gondo H., Harada M., Minematsu T., Akashi K., Hayashi S., Taniguchi S., et al. Cytomegalovirus antigenemia in the differential diagnosis of pulmonary infiltrates after allogeneic bone marrow transplantation. *Rinsho Ketsueki*. 1993; 34 (11): 1438–44.
17. Konoplev S., Champlin R.E., Giral S., Ueno N.T., Khouri I., Raad I., et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 27(8): 877–81.
18. Nguyen Q., Champlin R., Giral S., Rolston K., Raad I., Jacobson K., et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28(3): 618–23.
19. Schuller D., Spessert C., Fraser V.J., Goodenberger D.M. Herpes simplex virus from respiratory tract secretions: epidemiology, clinical characteristics, and outcome in immunocompromised and nonimmunocompromised hosts. *Am. J. Med.* 1993; 94(1): 29–33.
20. van den Brink J.W., Simoons-Smit A.M., Beishuizen A., Girbes A.R., van Strack Schijndel R.J., Groeneveld A.B. Respiratory herpes simplex virus type 1 infection/colonization in the critically ill: marker or mediator? *J. Clin. Virol.* 2004; 30(1): 68–72.
21. Luyt C.E., Combes A., Deback C., Aubriot-Lorton M.H., Nieszkowska A., Trouillet J.L., et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(9): 935–42. doi: 10.1164/rccm.200609-1322oc.
22. Bouza E., Giannella M., Torres M.V., Catalán P., Sánchez-Carrillo C., Hernandez R.I., Muñoz P.; Gregorio Marañón Task Force for Pneumonia. Herpes simplex virus: a marker of severity in bacterial ventilator-associated pneumonia. *J. Crit. Care*. 2011; 26(4): 432. e1–6. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.10.008.
23. Assink-de Jong E., Groeneveld A.B., Pettersson A.M., Koek A., Vandenbroucke-Grauls C.M., Beishuizen A., Simoons-Smit A.M. Clinical correlates of herpes simplex virus type 1 loads in the lower respiratory tract of critically ill patients. *J. Clin. Virol.* 2013; 58(1): 79–83. doi: 10.1016/j.jcv.2013.05.007.
24. Gooskens J., Templeton K.E., Claas E.C., van Bussel M.J., Smit V.T., Kroes A.C. Quantitative detection of herpes simplex virus DNA in the lower respiratory tract. *J. Med. Virol.* 2007; 79(5): 597–604.
25. Lópea-Giraldo A., Sialer S., Esperatti M., Torres A. Viral-reactivated pneumonia during mechanical ventilation: is there need antiviral treatment? *Front. Pharmacol.* 2011; 2: 66. doi: 10.3389/fphar.2011.00066.
26. Bruynseels P., Jorens P.G., Demey H.E., Goossens H., Pattyn S.R., Elseviers M.M., et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet*. 2003; 362(9395): 1536–41.
27. Linssen C. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in infectious disorders. 2007 ISBN: 978-90-5278-664-3. [http://www.oud.ildcare.eu/Downloads/proefschriften/Thesis Kitty Linssen.pdf](http://www.oud.ildcare.eu/Downloads/proefschriften/Thesis%20Kitty%20Linssen.pdf). Available on: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2013.05.007>
28. Lasithiotaki I., Antoniou K.M., Vlahava V.M., Karagiannis K., Spanidopoulos D.A., Siakas N.M., Sourvinos G. Detection of herpes simplex virus type-1 in patients with fibrotic lung diseases. *PLoS ONE*. 2011; 6(12): e27800. doi:10.1371/journal.pone.0027800.
29. Frobert E., Billaud G., Casalegno J.S., Eibach D., Goncalves D., Robert J.M., et al. The clinical interest of HSV 1 semi-quantification in bronchoalveolar lavage. *J. Clin. Virol.* 2013; 58(1): 265–8. doi: 10.1016/j.jcv.2013.04.019.

Поступила 08.11.15
Принята к печати 11.02.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.194.125-053.2-07:616.152.72

Сметанина Н.С.^{1,2}, Терещенко Г.В.¹, Красильникова М.В.¹, Гвоздев А.А.¹, Ибрагимова Д.И.¹,
Митрофанова А.М.¹, Лохматова М.Е.¹, Новичкова Г.А.¹

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ТРАНСФУЗИОННОЗАВИСИМОЙ В-ТАЛАССЕМИЕЙ

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ²ФГБУ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Накопление избытка железа в органах и тканях существенно повышают заболеваемость и смертность у больных трансфузионнозависимыми формами анемии. Благодаря современным методам МРТ в режиме T2* стало возможно неинвазивно оценить накопление железа в различных органах. Цель настоящей работы – оценить степень перегрузки железом печени, миокарда, поджелудочной железы и гипофиза у детей различного возраста с трансфузионнозависимой большой формой β-талассемии и провести анализ адекватности проводимой хелаторной и трансфузионной терапии. В исследование был включен 21 пациент (12 мальчиков, 9 девочек) в возрасте 3–15 лет (медиана возраста 8 лет) с большой формой β-талассемии. До момента исследования хелаторную терапию не получали 6 детей в возрасте 3–11 лет (медиана возраста 6,5 лет). Всем детям проведено исследование содержания ферритина и растворимого трансферринового рецептора (рТФР) в сыворотке крови, МРТ в режиме T2* гипофиза, миокарда, печени и поджелудочной железы на томографе мощностью 1,5Т. Для оценки степени фиброза и гемосидероза печени проводили чрескожную пункционную биопсию печени с последующим гисто-