

НАСЛЕДУЕМЫЙ ХРОМОСОМНО-ИНТЕГРИРОВАННЫЙ ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 У БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Солдатова Т.А.*¹, Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю., Игнатова Е.Н., Мисько О.Н., Старкова О.Г., Рекстынь А.В., Туполева Т.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6) занимает особое место среди оппортунистических агентов, способных вызвать различные осложнения у больных заболеваниями системы крови. Особенностью вируса является его способность к интеграции в теломерные участки хромосом клеток человека, благодаря чему возможна наследственная передача вирусного генома. Такая форма вируса носит название «наследуемый хромосомно-интегрированный ВГЧ-6» (нхи-ВГЧ-6). Частота этого события среди больных заболеваниями системы крови, а также значимость этого феномена для клинической практики остаются недостаточно изученными.

Цель: определить частоту встречаемости нхи-ВГЧ-6 у больных заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Проанализированы клиничко-лабораторные данные 4998 больных, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2020 по 2024 г. Клинические материалы, полученные от больных, были исследованы молекулярно-биологическими методами на наличие ДНК вируса.

Результаты. У 14 нхи-ВГЧ-6 из 4998 (0,26 %) обследованных больных опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями системы крови выявлен нхи-ВГЧ-6. У 5 (35,7 %) больных во время лечения основного заболевания отмечались признаки герпесвирусной инфекции, у 9 (64,3 %) больных эти признаки не наблюдались. Реципиентами гемопоэтических стволовых клеток являлись 5 из 14 больных с нхи-ВГЧ-6. Предложены и апробированы критерии и лабораторные исследования, позволившие заподозрить и доказать наличие нхи-ВГЧ-6.

Заключение. Наличие нхи-ВГЧ-6 у больных заболеваниями системы крови выявлено в 0,26 % случаев. Высокая концентрация ДНК ВГЧ-6 при исследовании с помощью полимеразной цепной реакции, а также отсутствие отрицательных результатов вирусологического исследования при проведении противовирусной терапии позволяют заподозрить нхи-ВГЧ-6. Рекомендовано проведение исследования образцов ногтевых пластин и волосяных фолликулов на ДНК ВГЧ-6, которое позволяет подтвердить у больного наличие нхи-ВГЧ-6. Необходимость проведения противовирусной терапии требует дополнительных исследований. При трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток реципиенту-носителю нхи-ВГЧ-6 возможны реактивация ВГЧ-6, персистенция высокой вирусной нагрузки без клинических симптомов, феномен «провала».

Ключевые слова: хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6, лабораторная диагностика, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Солдатова Т.А., Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю., Игнатова Е.Н., Мисько О.Н., Старкова О.Г., Рекстынь А.В., Туполева Т.А. Наследуемый хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 у больных заболеваниями системы крови. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):40–50. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-40-50>

INHERITED CHROMOSOMALLY INTEGRATED HUMAN HERPESVIRUS 6 IN PATIENTS WITH BLOOD SYSTEM DISEASES

Soldatova T.A.*, Tikhomirov D.S., Krylova A.Yu., Ignatova E.N., Misko O.N., Starkova O.G., Rekstyn A.V., Tupoleva T.A.

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

ABSTRACT

Introduction. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is an opportunistic agent causing various complications in patients with hematological diseases. The virus has a unique ability to integrate into telomeres of human chromosomes, which makes hereditary transmission of the viral genome possible. This form of the virus is called inherited chromosomally integrated HHV-6 (iciHHV-6). The iciHHV-6 frequency among patients with blood system diseases is unknown and its significance for clinical practice remains insufficiently studied.

Aim — to determine the prevalence of ichHHV-6 in patients with hematological diseases.

Materials and methods. Clinical and laboratory data in 4,998 adult patients treated at the National Medical Research Center for Hematology (Moscow, Russia) from 2020 to 2024 were analyzed. Clinical materials obtained from patients were examined by molecular-biological methods for the presence of HHV-6 DNA.

Results. IciHHV-6 was confirmed in 14 out of 4,998 (0.26 %) enrolled patients. 5 patients (38,5 %) had clinical manifestations of herpesvirus infection during treatment, while the other 9 patients (61.5 %) showed no signs of the infection. 5 of 14 iciHHV-6-positive patients underwent hematopoietic stem cell transplantation. Criteria and laboratory tests for suspicion for iciHHV-6 were designed and successfully verified, which made it possible to suspect and prove the presence of hci-HCV-6.

Conclusion. The presence of ichHHV-6 among patients with hematological diseases was detected in 0.26 % of cases. The high concentration of HCV-6 DNA during polymerase chain reaction testing, as well as the absence of negative virological results during antiviral therapy, make it possible to suspect HCV-HCV-6. Screening for iciHHV-6 by qPCR of hair follicles and nails is recommended for patient with high viremia. A positive result in such tests confirms iciHHV-6-positive status. The efficiency of antiviral therapy in iciHHV-6-individuals requires further research. During transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells to a recipient-carrier of hci-HCV-6, HCV-6 reactivation, asymptomatic persistence of high viremia, and a dramatic decrease of the viral load are all possible.

Keywords: chromosomally integrated HHV-6, laboratory diagnostics of HHV-6, HSCT

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Soldatova T.A., Tikhomirov D.S., Krylova A.Yu., Ignatova E.N., Misko O.N., Starkova O.G., Rekstyn A.V., Tupoleva T.A. Inherited chromosomally integrated Human herpesvirus 6 in patients with blood system diseases. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):40–50 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-40-50>

Введение

Термин «вирус герпеса человека 6» (ВГЧ-6) — это интегративное название двух разных, но очень похожих вирусов: ВГЧ-6 А и ВГЧ-6 В. Их относят к подсемейству *Betaherpesvirinae* вместе с цитомегаловирусом и вирусом герпеса человека 7. ВГЧ-6 обладает тропностью к широкому спектру клеток организма человека. Преимущественно это моноциты, макро-

фаги, НК-клетки, мегакариоциты, глиальные клетки (астроциты, олигодендроциты), клетки печени и почек, эпителиальные и эндотелиальные клетки [1–4]. Выделяют следующие стадии ВГЧ-6-инфекции: первичная, хроническая (латентная) инфекция и реактивация. Врожденная (внутриутробная) инфекция протекает без манифестации развернутого заболевания,

поэтому описания таких случаев встречаются редко. Первичная инфекция, как правило, возникает в возрасте от 6 мес. до 2 лет [5] и проявляется в виде внезапной экзантемы (розеолы) либо инфекционного мононуклеоза. После первичного инфицирования ВГЧ-6, как и другие герпесвирусы, персистирует в организме человека пожизненно, формируя латентную инфекцию. Такая персистенция протекает обычно бессимптомно. Однако имеются сообщения о связи ВГЧ-6 с тиреоидитом Хашимото, женским бесплодием, рассеянным склерозом, болезнью Альцгеймера и др. [6–16]. Клиническое значение ВГЧ-6-хронической (латентной) инфекции, ассоциированной с данными патологическими состояниями, неоднозначно и требует дальнейших исследований. В течение жизни может происходить реактивация вируса, которая чаще всего возникает у иммунокомпрометированных лиц, в частности у больных, получающих химиотерапию, а также у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) или солидных органов. Реактивация может проявляться лихорадкой, макулопапулезной сыпью, тромбоцитопенией, лейкопенией, анемией, гепатитом, увеитом, ретинитом, пневмонией, энцефалитом, менингоэнцефалитом, судорогами. Таким образом, вирус ассоциируется со многими клиническими синдромами и заболеваниями (табл. 1) [6–16].

В отличие от других герпесвирусов, которые для становления латентной инфекции образуют экстрахромосомные кольцевые эписомы ДНК в зараженных клетках, преимущественным способом персистенции ВГЧ-6 является его полногеномная интеграция в теломерные участки хромосом клеток хозяина [2, 17]. Механизмы хромосомной интеграции ВГЧ-6 до конца не изучены. Важную роль в этом играют парные

и непарные теломерные последовательности нуклеотидов (пТПН и нпТПН) в геноме ВГЧ-6, которые гомологичны теломерным последовательностям хромосом человека. Показано [5], что удаление пТПН снижало частоту интеграции генома ВГЧ-6 в хромосомы. В то же время удаление нпТПН оказывало незначительное влияние на частоту встройки, что может свидетельствовать об их вспомогательной функции. Таким образом, одним из механизмов этого процесса может выступать гомологичная рекомбинация [5]. Такая интеграция не сайт-специфична и может происходить в любой хромосоме любой клетки организма, пораженной вирусом. Доказана его способность к встраиванию в геном половых клеток [18]. При слиянии гамет, содержащих интегрированный геном вируса, образуется организм, у которого каждая клетка несет копию вирусного генома. Такая форма носит название «наследуемый хромосомно-интегрированный ВГЧ-6» (нхи-ВГЧ-6) [5].

Группой авторов из Японии в 1999 г. было выдвинуто предположение о возможной наследственной передаче вирусного генома [19]. При обследовании больной лимфомой Беркитта, у которой в крови определялась высокая концентрация ДНК ВГЧ-6, методом флуоресцентной гибридизации *in situ* обнаружили интеграцию вирусного генома в локусе хромосомы 22q13. Муж больной тоже оказался носителем хромосомно-интегрированного вирусного генома, но в локусе хромосомы 1q44. У дочери вирусный геном был обнаружен в обоих локусах хромосом (22q13 и 1q44), что соответствует местам интеграции вируса у матери и отца.

Диагностика нхи-ВГЧ-6 методом флуоресцентной гибридизации *in situ* является дорогостоящей и трудоемкой. Существуют более простые способы доказатель-

Таблица 1. Заболевания и синдромы, ассоциированные с ВГЧ-6
Table 1. Diseases and syndromes associated with HCV-6

Стадии инфекции/Stage of infection		
Первичная инфекция Primary infection	Хроническая (латентная) инфекция Chronic (latent) infection	Реактивация Reactivation
Внезапная экзантема Exanthema subitum Инфекционный мононуклеоз Infectious mononucleosis Фебрильные судороги Febrile seizures	Тиреоидит Хашимото Hashimoto's thyroiditis Бесплодие женское Female infertility Миокардит Myocarditis Болезнь Альцгеймера Alzheimer's disease Рассеянный склероз Multiple sclerosis	Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia
		Миелосупрессия Bone marrow suppression
		Реакция «трансплантат против хозяина» Graft-versus-host disease
		Сыпь/Rash
		DRESS-синдром Drug-induced hypersensitivity syndrome
		Увеит/Uveitis
		Ретинит/Retinitis
		Пневмония/Pneumonitis
		Колит/Colitis
		Гастроэнтерит/Gastroenteritis
		Гепатит/Hepatitis
		Энцефалит/Encephalitis
		Менингоэнцефалит Meningoencephalitis

ства наличия нхи-ВГЧ-6 в организме. Подтвердить его присутствие может исследование образцов тканей, которые не поддерживают репликацию ВГЧ-6, например ногтевых пластин и волосяных фолликулов [20].

Хромосомная интеграция — это не завершающий этап жизненного цикла вируса. В экспериментах была доказана способность нхи-ВГЧ-6 к реактивации как *in vitro*, так и *in vivo* [2, 17, 21]. Кроме этого, в течение жизни существует возможность суперинфицирования другим штаммом ВГЧ-6. Было показано, что у больного с нхи-ВГЧ-6 А при проведении иммуногистохимического исследования обнаружены антигены ВГЧ-6 В [22]. Феномен нхи-ВГЧ-6 встречается довольно редко, около 1 % людей являются носителями такой формы вируса. В зависимости от региона распространенность нхи-ВГЧ-6 варьирует от 0,2 % в Японии [23] до 2,0–2,9 % в европейских странах [24], в России — 0,4 % [25].

Цель настоящей работы — определить частоту встречаемости нхи-ВГЧ-6 у больных заболеваниями системы крови.

Материалы и методы

Проведен анализ клинико-лабораторных данных 4998 больных, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с января 2020 по сентябрь 2024 г. Всем больным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени проводили исследования на наличие ДНК ВГЧ-6 в образцах различных биологических материалов (периферическая кровь, моча, слюна, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, биоптаты органов и тканей). Для выделения ДНК ВГЧ-6 из полученных образцов были использованы наборы реагентов: «МагноПрайм ЮНИ» (ООО «НекстБио»), «ДНК-сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис»). Выделение происходило с помощью автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот «Xiril» («Neon 100 series») и роботизированной станции «MICROLAB STARlet». Для детекции и определения концентрации ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР использовались наборы реагентов: «АмплиСенс» «EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис»), «АмплиПрайм® EBV/CMV/HHV6» (ООО «НекстБио»). Для амплификации нуклеиновых кислот использовался амплификатор «RotorGene 6000 Q bplex». При проведении реакции оценивали концентрации вирусной ДНК-мишени, эндогенного (ВКО Glob) и экзогенного (ВКО-FL) внутренних контрольных образцов. В качестве эндогенного внутреннего контроля использовали последовательность ДНК β-глобинового гена, который содержится во всех ядродержащих клетках человеческого организма. Данная мишень позволяла контролировать качество взятия биологического материала, эффектив-

ность выделения и амплификации клеточной ДНК. С помощью ВКО-FL, являющегося генно-инженерной конструкцией и добавляющегося на стадии выделения нуклеиновых кислот, контролировали отсутствие примесей, ингибирующих реакцию. Расчет концентраций мишеней проводили в автоматическом режиме при помощи программного обеспечения («FRT Manager», ООО «ИнтерЛабСервис»). Сроки проведения ПЦР-исследований определяли согласно протоколам, принятым в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, или по клиническим показаниям. Для подтверждения нхи-ВГЧ-6 проводили ПЦР-исследование образцов ногтевых пластин и волосяных фолликулов в случае наличия у больных следующих критериев:

- высокая вирусная нагрузка в цельной крови (>40 000 копий геном-эквивалент ДНК ВГЧ-6 на 10⁵ ядродержащих клеток человека (коп.);
- одновременное обнаружение ДНК ВГЧ-6 помимо цельной крови и в других биологических материалах;
- отсутствие отрицательных результатов ПЦР на наличие ДНК ВГЧ-6 при динамическом наблюдении.

При обнаружении ДНК ВГЧ-6 в образцах ногтевых пластин и волосяных фолликулов констатировали наличие нхи-ВГЧ-6.

Результаты

14 (0,28 %) из 4998 больных было подтверждено наличие нхи-ВГЧ-6 (табл. 2). Среди них были 4 больных острыми миелоидными лейкозами, 4 больных лимфопролиферативными заболеваниями, 3 больных острым лимфобластным лейкозом и 3 больных апластической анемией.

Всем 14 больным с нхи-ВГЧ-6 проведены дополнительные исследования образцов ногтевых пластин и волосяных фолликулов, лишь у одной больной образец ногтевой пластины не был исследован из-за декоративного гелевого покрытия ногтей. В 13 из 14 исследованных образцах были получены валидные положительные результаты, т.е. получены сигналы как для вирусной последовательности ДНК, так и для ВКО Glob и ВКО-FL. Образцы волосяных фолликулов были исследованы у всех 14 больных, но в 2 из 14 образцов волосяных фолликулов был получен невалидный результат (отсутствовал сигнал ВКО Glob). Суммируя все результаты дополнительных исследований, нхи-ВГЧ-6 был подтвержден у всех 14 больных.

В качестве лечения заболевания системы крови у 5 из 14 больных с нхи-ВГЧ-6 выполнили трансплантацию ГСК (ТГСК): у 2 больных — трансплантацию аутологичных ГСК (ауто-ТГСК), у 3 больных — трансплантацию аллогенных ГСК (алло-ТГСК). У реципиентов ауто-ГСК анализ динамики вирусной нагрузки в крови не выявил значительных колебаний

Таблица 2. Клинико-лабораторные данные больных с нхи-ВГЧ-6
Table 2. Clinical and laboratory data of patients with hci-HCV-6

Больной Patient	Пол Sex	Возраст, годы* Age, years *	Диагноз Diagnosis	ТГСК HSCT	Время** Time **
1	М/М	63	ОМЛ/AML	алло-ТГСК/allo-HSCT	5 лет/years
2	Ж/Ж	37	АА/AA	Нет/No	5 лет/years
3	Ж/Ж	57	ФЛ/FL	Нет/No	2 нед./Weeks
4	Ж/Ж	54	ОЛЛ/ALL	Нет/No	1,5 г./years
5	Ж/Ж	36	АА/AA	Нет/No	1 нед./Week
6	Ж/Ж	59	ЛКМ/MCL	ауто-ТГСК/auto-HSCT	1 нед./Week
7	Ж/Ж	32	ОМЛ/AML	алло-ТГСК/allo-HSCT	1 мес./month
8	Ж/Ж	57	ОМЛ/AML	Нет/No	1 мес./month
9	М/М	34	ОЛЛ/ALL	алло-ТГСК/allo-HSCT	5 мес./months
10	Ж/Ж	42	ОПЛ/APL	Нет/No	5 дней/days
11	Ж/Ж	30	АА/AA	Нет/No	3 дня/days
12	Ж/Ж	65	ДВККЛ/DLBCL	Нет/No	3 г./years
13	Ж/Ж	33	ОЛЛ/ALL	Нет/No	2 дня/days
14	М/М	29	ЛХ/HL	ауто-ТГСК/auto-HSCT	2 дня/days

Примечания: * — возраст на момент установления факта нхи-ВГЧ-6, ** — время с момента получения первого положительного результата до констатации нхи-ВГЧ-6, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, АА — апластическая анемия, ФЛ — фолликулярная лимфома, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз, ЛКМ — лимфома из клеток мантии, ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ЛХ — лимфома Ходжкина.

Notes: * — age at the time when hci-HHV-6 was confirmed, ** — time till hci-HHV-6 confirmation, HSCT — hematopoietic stem cell transplantation, AML — acute myeloid leukemia, AA — aplastic anemia, FL — follicular lymphoma, ALL — acute lymphoblastic leukemia, APL — acute promyelocytic leukemia, MCL — mantle cell lymphoma, DLBCL — lymphoma diffuse large B-cell lymphoma, HL — Hodgkin lymphoma.

концентрации вирусной ДНК, в отличие от реципиентов алло-ТГСК.

Больной № 1 (табл. 2) наблюдался в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2017 г., но наличие нхи-ВГЧ-6 было заподозрено только в 2022 г. На протяжении всего периода наблюдения у него отмечали колебания концентрации вирусной ДНК в крови (рис. 1). В 2017 г. ему была выполнена алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора (сестры). В раннем посттрансплантационном периоде на сроке +2,5 мес. при проведении противовирусной терапии ганцикловиром в дозе 10 мг/кг/сут. отметили появление макулопапулезной сыпи на коже, сухости глаз. При гистологическом исследовании биоптата кожного лоскута диагностирована острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Также была диагностирована острая РТПХ глаз первой степени, проявления которой в результате проводимой иммуносупрессивной терапии регрессировали. Поздний посттрансплантационный период осложнялся периодическими эпизодами развития миелосупрессии, пневмонии, бронхопневмонии и хронической РТПХ роговицы, которая ассоциировалась с активностью ВГЧ-6. По месту жительства больному в течение полутора лет ежемесячно, а затем с перерывами в 3 мес. проводилась терапия внутривенным иммуноглобулином в связи с положительными результатами ПЦР на наличие ДНК ВГЧ-6. При анализе динамики вирусной нагрузки в образцах крови (рис. 1) отмечались колебания, которые были расценены как ответ на противовирусную

терапию, но они сохранялись и в отсутствие клинической картины вирусной инфекции.

У больного № 9 (табл. 2) нхи-ВГЧ-6 был подтвержден через 5 мес. после первичного выявления высокой концентрации ДНК ВГЧ-6. Поэтому во время поиска потенциального донора ТГСК было проведено обследование ближайших родственников (отца, матери и родной сестры) на наличие нхи-ВГЧ-6. У отца и сестры больного нхи-ВГЧ-6 был подтвержден, а у матери — нет. В качестве донора было принято решение о заготовке трансплантата от сестры. В посттрансплантационном периоде назначали профилактическую противовирусную терапию, клинических проявлений реактивации ВГЧ-6 не было, восстановление показателей крови произошло на +19 день. Вирусная нагрузка в крови после алло-ТГСК сохранялась в области высоких значений (рис. 2).

У больной № 7 (табл. 2) нхи-ВГЧ-6 был подтвержден через 1 мес. после первичного выявления высокой концентрации ДНК ВГЧ-6. После проведения химиотерапии отмечалось появление пятнистой сыпи и стоматита. Проявления регрессировали в результате проведения противовирусной терапии. Была выполнена алло-ТГСК от нхи-ВГЧ-6-негативного донора, после чего в крови, по результатам ПЦР, отметили резкое уменьшение концентрации вирусной ДНК (рис. 3).

Спустя 2 месяца после трансплантации у больной констатировали молекулярную ремиссию заболевания и донорское кроветворение. На +16 день концентрация ДНК ВГЧ-6 по результатам ПЦР в крови резко снизи-

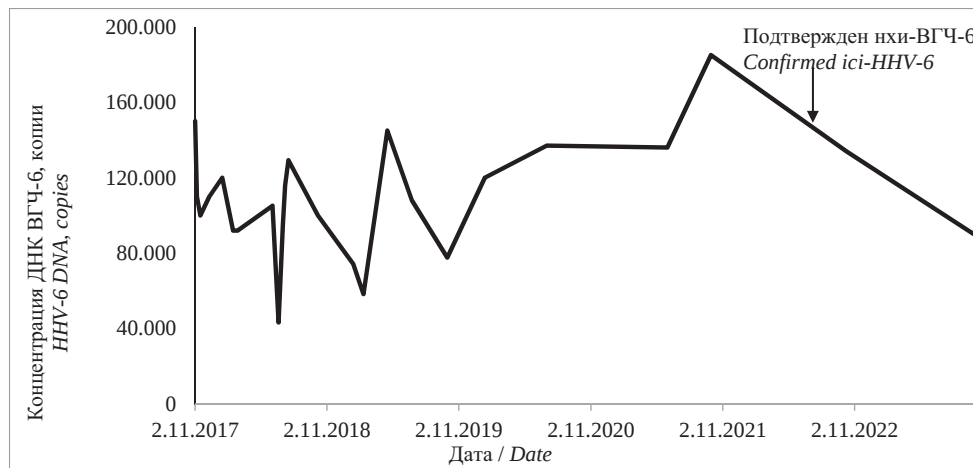


Рисунок 1. Динамика вирусной нагрузки ВГЧ-6 в цельной крови больного № 1

Figure 1. Changes of DNA HHV-6 concentrations in whole blood samples of patient no. 1

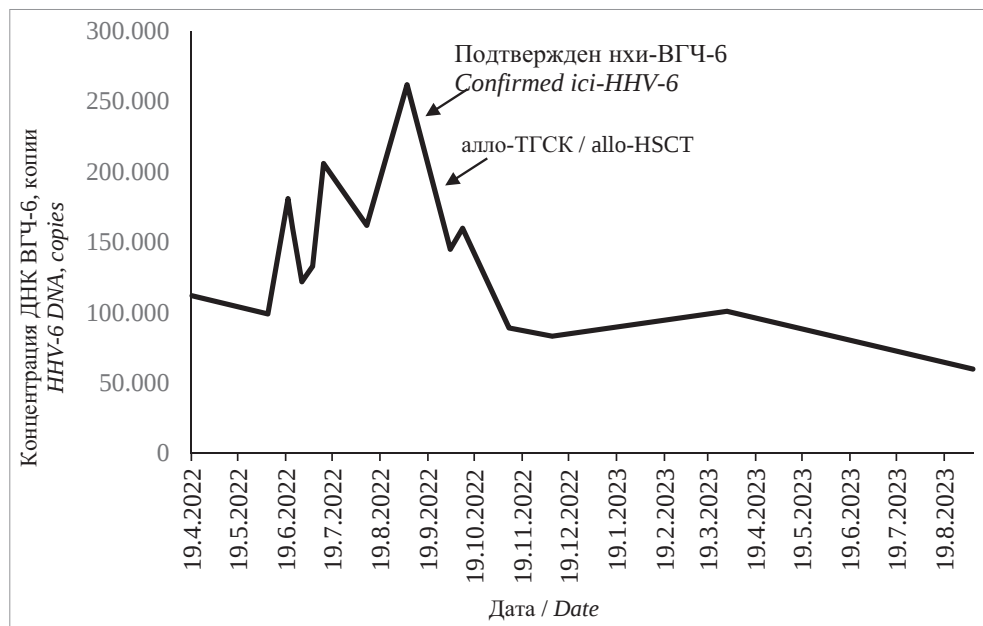


Рисунок 2. Динамика показателей вирусной нагрузки в крови больного № 9

Figure 2. Dynamics of DNA HHV-6 viral load in whole blood samples of patient no. 9

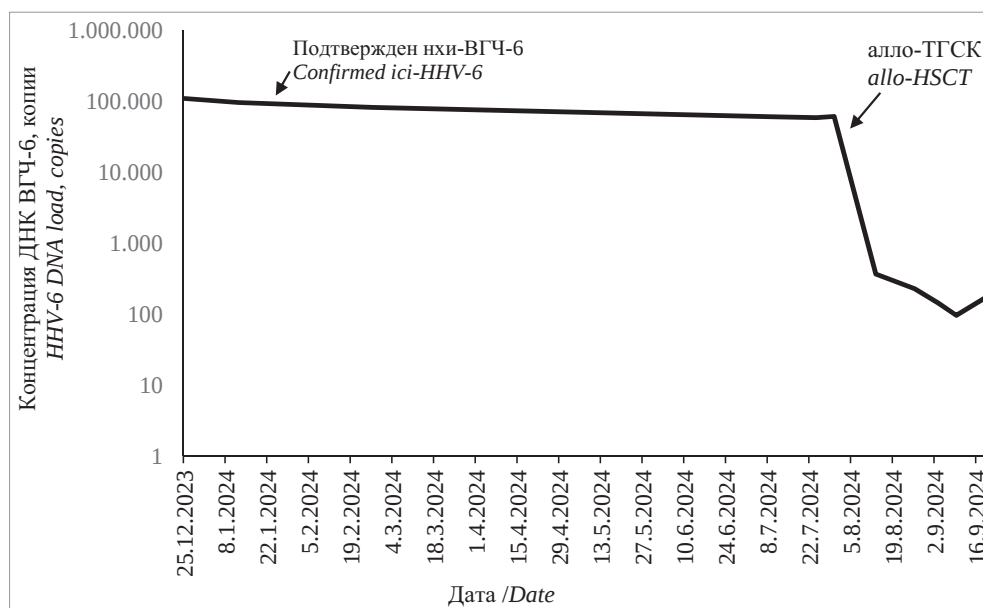


Рисунок 3. Динамика показателей вирусной нагрузки в крови больной № 7

Figure 3. Dynamics of DNA HHV-6 viral load in whole blood samples of patient no. 7

лась и составила 230 копий/ 10^5 клеток, а еще через 2 месяца достигла 97 копий/ 10^5 клеток. Однако отрицательных результатов ПЦР-исследований за весь период наблюдения после трансплантации получено не было. Кроме того, у больной на момент госпитализации была беременность 13 недель. Через месяц после начала терапии на 15–16-й неделе беременности произошел самопроизвольный аборт. В образце плаценты была обнаружена ДНК ВГЧ-6 и ДНК парвовируса В19.

У 3 больных, которым не выполняли ТГСК, отмечались признаки герпесвирусной инфекции в виде стоматита и мукозита, которые регрессировали в результате проведения противовирусной терапии. У остальных 6 больных клинических проявлений не наблюдали, однако в крови определялась высокая вирусная нагрузка без значительных колебаний концентрации ДНК ВГЧ-6.

Обсуждение

Анализ клинико-лабораторных данных позволил предположить на основании предложенных критериев у 14 из 4998 больных, включенных в исследование, наличие нхи-ВГЧ-6, а исследование специфических материалов (волосяных фолликулов и ногтевых пластин) подтвердило это предположение. Показано, что достаточно дополнительного исследования только ногтевых пластин, так как для всех образцов этого типа ($n = 13$) получены валидные положительные результаты. Под валидными результатами понимали соответствие количества копий ДНК внутренних контрольных образцов (ВКО-FL и ВКО Glob) заявленным характеристикам использованного набора реагентов. При исследовании волосяных фолликулов в 2 из 14 образцов были получены невалидные результаты, так как количество копий ДНК ВКО Glob было ниже линейного диапазона чувствительности набора. Это свидетельствовало о недостаточной клеточности образца, что может быть обусловлено неудовлетворительным качеством взятия материала. Соблюдение правил взятия клинического материала и использование наборов реагентов для количественного анализа, в которых в качестве ВКО используется последовательность β -глобинового гена, важно для исключения ложноотрицательных результатов.

Большинство больных заболеваниями системы крови относятся к категории иммунокомпрометированных, поэтому вероятность реактивации эндогенного вируса у них высока [17]. В настоящем исследовании у 9 (64,3%) из 14 больных — носителей нхи-ВГЧ-6 колебания вирусной нагрузки и клинические симптомы, которые можно было бы отнести к проявлениям инфекции, не наблюдали. Среди этих больных: у 5 человек не проводили ТГСК, у 2 — после ауто-ТГСК и 2 — алло-ТГСК (больные № 7 и 9). Анализ наблюдения 3 случаев обнаружения нхи-ВГЧ-6 у реципиентов алло-ТГСК показал разные сценарии. Отмечены следующие варианты развития событий: возможная реак-

тивация ВГЧ-6, высокая вирусная нагрузка без клинических симптомов и феномен «провала».

Важными аспектами при ведении больных с нхи-ВГЧ-6 является вопрос о проведении противовирусной терапии и оценке ее эффективности. При долгом наблюдении за больным № 1 установлены колебания концентрации вирусной ДНК в периферической крови как при наличии клинических симптомов инфекции, так и во время их отсутствия. Не представляется возможным ни подтвердить, ни исключить реактивацию эндогенного ВГЧ-6 или суперинфекцию экзогенным штаммом ВГЧ-6 рутинными методами лабораторной диагностики, но колебания концентраций вирусной ДНК в пределах одного порядка могут быть обусловлены лабораторными особенностями диагностического процесса и связаны с эффективностью выделения ДНК из образцов клинического материала, а также амплификации целевой последовательности вирусной ДНК и ДНК человека, выступающей в качестве эндогенного контроля ПЦР. С 2017 г. у больного № 1 в крови выявлены высокие концентрации ДНК ВГЧ-6. Несмотря на многочисленные курсы противовирусной терапии, отрицательных результатов ПЦР тестирования достигнуто не было и не могло быть получено, поскольку больной — носитель нхи-ВГЧ-6. Среди подтверждающих исследований образцов тканей, которые не поддерживают репликацию ВГЧ-6, у больного № 1 в 2022 г. было доказано наличие нхи-ВГЧ-6. У данного больного период от момента предположения о наличии нхи-ВГЧ-6 до его подтверждения составил около 5 лет. Разработка критериев и способов лабораторной диагностики позволили сократить время от момента впервые выявленной вирусемии до подтверждения инфицирования нхи-ВГЧ-6 с нескольких лет до нескольких дней (табл. 2). Это позволяет на ранних этапах определить тактику ведения больных — носителей нхи-ВГЧ-6 или скорректировать противовирусную терапию.

Обследование доноров ГСК на наличие хромосомно-интегрированного ВГЧ-6 рутинно не рекомендуется, но при проведении алло-ТГСК больному наличие или отсутствие хромосомно-интегрированного ВГЧ-6 у донора имеет значение. Описаны случаи появления высоких концентраций ДНК ВГЧ-6 у реципиентов ГСК после алло-ТГСК от нхи-ВГЧ-6-позитивного донора, при отсутствии клинических симптомов ВГЧ-6-инфекции [26]. В настоящем исследовании больному № 9, носителю нхи-ВГЧ-6, была проведена ТГСК от сестры, также являвшейся носителем нхи-ВГЧ-6. В течение посттрансплантационного периода в крови у него сохранялась высокая концентрация вирусной ДНК без клинических проявлений инфекции. Данное наблюдение показательным тем, что алло-ТГСК от нхи-ВГЧ-6-позитивного донора не оказала влияния на вирусологический статус нхи-ВГЧ-6-позитивного реципиента ГСК.

Другая ситуация была отмечена у больной № 7. После алло-ТГСК наблюдалось резкое уменьшение концентрации вирусной ДНК в периферической крови по результатам ПЦР. Но отрицательных результатов получено не было за весь период наблюдения. В зарубежных источниках описаны подобные случаи падения концентрации вирусной ДНК после трансплантации от нхи-ВГЧ-6-негативного донора нхи-ВГЧ-6-позитивному реципиенту [26, 27]. Однако в отечественной практике такой феномен «провала» описан впервые. В таких случаях снижение вирусной нагрузки происходит быстро, и концентрация вирусной ДНК может оставаться низкой в течение нескольких лет после трансплантации, очевидно, за счет замещения кроветворения донорским, когда в крови начинают циркулировать клетки, свободные от последовательностей вирусной ДНК в геноме. В настоящем исследовании у больной в раннем посттрансплантационном периоде констатируется стопроцентное донорское кроветворение. Отрицательных результатов ПЦР исследования образцов крови после трансплантации получено не было, что предположительно может указывать на высвобождение генома ВГЧ-6 из негемопозитических клеток [26]. Клинических проявлений ВГЧ-6 инфекции после трансплантации у больной отмечено не было, противовирусную терапию не назначали.

Последний случай примечателен еще и тем, что на момент госпитализации больная находилась на 13-й неделе беременности. Через месяц после начала терапии (на 15–16-й неделе беременности) у больной случился самопроизвольный аборт. В образце плаценты была обнаружена ДНК ВГЧ-6, а также ДНК парвовируса В19. В литературе встречаются сообщения о связи нхи-ВГЧ-6 с повышенным риском спонтанного аборта и преэклампсии [28]. Однако в настоящем наблюдении установить подобную связь не предоставляется возможным в связи с многочисленными факторами, повлиявшими на исход беременности. Также не удалось установить факт наличия нхи-ВГЧ-6 у плода, несмотря на положительный результат ПЦР-исследования образца плаценты. Интерпретировать данный результат в пользу наследуемой интеграции неправомерно.

Литература

1. Kondo K., Kondo T., Okuno T., et al. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol.* 1991; 72(6): 1401–8. DOI: 10.1099/0022-1317-72-6-1401.
2. Arbuckle J.H., Medveczky M.M., Luka J., et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(12): 5563–8. DOI: 10.1073/pnas.0913586107.
3. Yoshikawa T., Asano Y., Akimoto S., et al. Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. *J Med Virol.* 2002; 66(4): 497–505.

В настоящее время не существует международных количественных стандартов ДНК HHV-6A и/или HHV-6B для калибровки тест-систем. Поэтому результаты количественных исследований в разных лабораториях могут быть различны. Это является актуальной проблемой диагностики ВГЧ-6-и других герпесвирусных инфекций не только в России, но и за рубежом.

Таким образом, ВГЧ-6 представляет особый интерес как с точки зрения фундаментальных исследований в рамках понимания механизмов интеграции в человеческий геном и последствий этого феномена для организма в целом, так и для клинической практики. Интерес к подобным явлениям растет, как и потребность в разработке методов диагностики самого нхи-ВГЧ-6, а также активной инфекции у таких индивидуумов для своевременного начала специфической терапии и профилактики осложнений. Больным с высокой концентрацией ДНК ВГЧ-6 при первичном ПЦР-исследовании крови и/или другого клинического материала, а также больным, у которых длительное время не удается добиться отрицательных результатов, в том числе при проведении противовирусной терапии, можно рекомендовать провести подтверждающее исследование образцов ногтевых пластин и волосных фолликулов на ДНК ВГЧ-6. Положительные результаты таких исследований позволяют констатировать у больного нхи-ВГЧ-6. Важно при проведении подтверждающих исследований использовать количественную тест-систему, в которой используется в качестве эндогенного контроля ДНК человека для исключения ложноотрицательных результатов.

Подтверждение наличия реактивации эндогенного вируса или возможной суперинфекции другим штаммом у нхи-ВГЧ-6-позитивных больных представляет сложную лабораторную задачу. Наличие высокой концентрации вирусной ДНК в крови у больных с нхи-ВГЧ-6 не всегда свидетельствует об активном инфекционном процессе и является показанием к проведению противовирусной терапии. При проведении алло-ТГСК реципиенту — носителю нхи-ВГЧ-6 возможны различные сценарии развития событий: реактивация ВГЧ-6, персистенция высокой вирусной нагрузки без клинических симптомов, феномен «провала».

References

1. Kondo K., Kondo T., Okuno T., et al. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol.* 1991; 72(6): 1401–8. DOI: 10.1099/0022-1317-72-6-1401.
2. Arbuckle J.H., Medveczky M.M., Luka J., et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(12): 5563–8. DOI: 10.1073/pnas.0913586107.
3. Yoshikawa T., Asano Y., Akimoto S., et al. Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. *J Med Virol.* 2002; 66(4): 497–505.

4. Ahlqvist J., Fotheringham J., Akhyani N., et al. Differential tropism of human herpesvirus 6 (HHV-6) variants and induction of latency by HHV-6A in oligodendrocytes. *J Neurovirol.* 2005; 11(4): 384–94. DOI: 10.1080/13550280591002379.
5. Aimola G., Beythien G., Aswad A., Kaufer B.B. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res.* 2020; 176: 104720. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104720.
6. Shiohara T., Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019; 68(3): 301–8. DOI: 10.1016/j.alit.2019.03.006.
7. Кричевская Г.И. Роль вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) в общей патологии и при заболеваниях глаз. *Российский офтальмологический журнал.* 2016; 9(1): 98–104. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-1-98-104.
8. Hill J.A., Myerson D., Sedlak R.H., et al. Hepatitis due to human herpesvirus 6B after hematopoietic cell transplantation and a review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16(3): 477–83. DOI: 10.1111/tid.12208.
9. Mysore K.R., Phan T.L., Himes R.W., et al. Human Herpesvirus 6 Infection in Pediatric Liver Transplantation: Single-Center Study of Incidence, Outcomes, and Management. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021; 10(5): 599–606. DOI: 10.1093/jpids/piaa166.
10. de la Villa S., Catalina M.V., Conthe A. Fulminant HHV-6 hepatitis requiring liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2022; 24(2): e13797. DOI: 10.1111/tid.13797.
11. Seyyedi N., Dehbidi G.R., Karimi M., et al. Human herpesvirus 6A active infection in patients with autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Braz J Infect Dis.* 2019; 23(6): 435–40. DOI: 10.1016/j.bjid.2019.10.004.
12. Caselli E., Zatelli M.C., Rizzo R., et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS Pathog.* 2012; 8(10): e1002951. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002951.
13. Leibovitch E.C., Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol.* 2014; 9: 127–33. DOI: 10.1016/j.coviro.2014.09.016.
14. Tarlinton R.E., Martynova E., Rizvanov A.A., et al. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses.* 2020; 12(6): 643. DOI: 10.3390/v12060643.
15. Voumvourakis K.I., Fragkou P.C., Kitsos D.K., et al. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis: an update of recent literature. *BMC Neurol.* 2022; 22(1): 57. DOI: 10.1186/s12883-022-02568-7.
16. Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Троицкая В.В. и др. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций у больных острыми лейкозами. *Вопросы вирусологии.* 2009; 54(1): 19–21.
17. Arbuckle J.H., Pantry S.N., Medveczky M.M., et al. Mapping the telomere integrated genome of human herpesvirus 6A and 6B. *Virology.* 2013; 442(1): 3–11. DOI: 10.1016/j.virol.2013.03.030.
18. Kaufer B.B., Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. *Curr Opin Virol.* 2014; 9: 111–8. DOI: 10.1016/j.coviro.2014.09.010.
19. Daibata M., Taguchi T., Nemoto Y., et al. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood.* 1999; 94(5): 1545–9.
20. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(4): 1571–4. DOI: 10.1128/JCM.44.4.1571-1574.2006.
21. Gabrielli L., Balboni A., Borgatti E.C., et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6: Laboratory and Clinical Features. *Microorganisms.* 2023; 11(3): 548. DOI: 10.3390/microorganisms11030548.
4. Ahlqvist J., Fotheringham J., Akhyani N., et al. Differential tropism of human herpesvirus 6 (HHV-6) variants and induction of latency by HHV-6A in oligodendrocytes. *J Neurovirol.* 2005; 11(4): 384–94. DOI: 10.1080/13550280591002379.
5. Aimola G., Beythien G., Aswad A., Kaufer B.B. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res.* 2020; 176: 104720. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104720.
6. Shiohara T., Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019; 68(3): 301–8. DOI: 10.1016/j.alit.2019.03.006.
7. Krichevskaya G.I. The Role of Human Herpesvirus-6 (HHV-6) in General Pathology and Ocular Inflammatory Disorders. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal.* 2016; 9(1): 98–104 (In Russian). DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-1-98-104.
8. Hill J.A., Myerson D., Sedlak R.H., et al. Hepatitis due to human herpesvirus 6B after hematopoietic cell transplantation and a review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16(3): 477–83. DOI: 10.1111/tid.12208.
9. Mysore K.R., Phan T.L., Himes R.W., et al. Human Herpesvirus 6 Infection in Pediatric Liver Transplantation: Single-Center Study of Incidence, Outcomes, and Management. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021; 10(5): 599–606. DOI: 10.1093/jpids/piaa166.
10. de la Villa S., Catalina M.V., Conthe A. Fulminant HHV-6 hepatitis requiring liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2022; 24(2): e13797. DOI: 10.1111/tid.13797.
11. Seyyedi N., Dehbidi G.R., Karimi M., et al. Human herpesvirus 6A active infection in patients with autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Braz J Infect Dis.* 2019; 23(6): 435–40. DOI: 10.1016/j.bjid.2019.10.004.
12. Caselli E., Zatelli M.C., Rizzo R., et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS Pathog.* 2012; 8(10): e1002951. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002951.
13. Leibovitch E.C., Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol.* 2014; 9: 127–33. DOI: 10.1016/j.coviro.2014.09.016.
14. Tarlinton R.E., Martynova E., Rizvanov A.A., et al. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses.* 2020; 12(6): 643. DOI: 10.3390/v12060643.
15. Voumvourakis K.I., Fragkou P.C., Kitsos D.K., et al. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis: an update of recent literature. *BMC Neurol.* 2022; 22(1): 57. DOI: 10.1186/s12883-022-02568-7.
16. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Troitskaya V.V., et al. Laboratory diagnosis of herpesvirus infections in patients with acute leukemias. *Voprosy virusologii.* 2009; 54(1): 19–21 (In Russian).
17. Arbuckle J.H., Pantry S.N., Medveczky M.M., et al. Mapping the telomere integrated genome of human herpesvirus 6A and 6B. *Virology.* 2013; 442(1): 3–11. DOI: 10.1016/j.virol.2013.03.030.
18. Kaufer B.B., Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. *Curr Opin Virol.* 2014; 9: 111–8. DOI: 10.1016/j.coviro.2014.09.010.
19. Daibata M., Taguchi T., Nemoto Y., et al. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood.* 1999; 94(5): 1545–9.
20. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(4): 1571–4. DOI: 10.1128/JCM.44.4.1571-1574.2006.
21. Gabrielli L., Balboni A., Borgatti E.C., et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6: Laboratory and Clinical Features. *Microorganisms.* 2023; 11(3): 548. DOI: 10.3390/microorganisms11030548.

22. Strenger V., Caselli E., Lautenschlager I., et al. Detection of HHV-6-specific mRNA and antigens in PBMCs of individuals with chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6). *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(10): 1027–32. DOI: 10.1111/1469-0691.12639.
23. Tanaka-Taya K., Sashihara J., Kurahashi H., et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J Med Virol.* 2004; 73(3): 465–73. DOI: 10.1002/jmv.20113.
24. Gravel A., Dubuc I., Morissette G., et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(26): 8058–63. DOI: 10.1073/pnas.1502741112.
25. Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Гоптарь И.А. др. Первые данные о распространенности в России хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A/B, передаваемого по наследству. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2019; 9(4): 43–50. DOI: 10.18565/epidem.2019.9.4.43-50.
26. Berneking L., Both A., Langebrake C., et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. *Transpl Infect Dis.* 2022; 24(3): e13836. DOI: 10.1111/tid.13836.
27. Hubacek P., Hyncicova K., Muzikova K., et al. Disappearance of pre-existing high HHV-6 DNA load in blood after allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 805–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705813.
28. Miura H., Kawamura Y., Ohye T., et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Is a Risk Factor for Spontaneous Abortion. *J Infect Dis.* 2021; 223(10): 1717–23. DOI: 10.1093/infdis/jiaa606.
22. Strenger V., Caselli E., Lautenschlager I., et al. Detection of HHV-6-specific mRNA and antigens in PBMCs of individuals with chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6). *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(10): 1027–32. DOI: 10.1111/1469-0691.12639.
23. Tanaka-Taya K., Sashihara J., Kurahashi H., et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J Med Virol.* 2004; 73(3): 465–73. DOI: 10.1002/jmv.20113.
24. Gravel A., Dubuc I., Morissette G., et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(26): 8058–63. DOI: 10.1073/pnas.1502741112.
25. Domonova E.A., Silveistova O.Yu., Goptar I.A., et al. First data on the prevalence of inherited chromosomally integrated human Betaherpesvirus 6A/B in Russia. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2019; 9(4): 43–50 (In. Russian). DOI: 10.18565/epidem.2019.9.4.43-50.
26. Berneking L., Both A., Langebrake C., et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. *Transpl Infect Dis.* 2022; 24(3): e13836. DOI: 10.1111/tid.13836.
27. Hubacek P., Hyncicova K., Muzikova K., et al. Disappearance of pre-existing high HHV-6 DNA load in blood after allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 805–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705813.
28. Miura H., Kawamura Y., Ohye T., et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Is a Risk Factor for Spontaneous Abortion. *J Infect Dis.* 2021; 223(10): 1717–23. DOI: 10.1093/infdis/jiaa606.

Информация об авторах

Солдатова Татьяна Андреевна*, врач клинической лабораторной диагностики отделения инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: soldatova.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6320-4241>

Тихомиров Дмитрий Сергеевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией анализа посттрансфузионных вирусных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tihomirovgnc@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

Крылова Анастасия Юрьевна, врач клинической лабораторной диагностики отделения инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: krylova.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6884-3328>

Information about the authors

Tatiana A. Soldatova, Clinical Laboratory Physician, Department of Blood Transfusion Infectious Safety, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: soldatova.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6320-4241>

Dmitry S. Tikhomirov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Virology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: tihomirovgnc@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

Anastasiia Yu. Krylova, Clinical Laboratory Scientist, Department of Blood Transfusion Infectious Safety, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: krylova.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6884-3328>

Игнатова Елена Николаевна, ведущий специалист лаборатории анализа посттрансфузионных вирусных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ihele@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3121-037X>

Мисько Ольга Николаевна, биолог отделения инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: misko.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4728-2610>

Старкова Оксана Газимагомедовна, врач клинической лабораторной диагностики отделения инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: starkova.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1480-6139>

Рекстынь Артем Владимирович, медицинский регистратор группы рекрутинга доноров ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: rekstone@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4633-5546>

Туполева Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом вирусологии, заведующая отделением инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ttupoleva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 02.12.2024

Принята к печати: 14.02.2025

Elena N. Ignatova, Researcher, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ihele@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3121-037X>

Olga N. Misko, Biologist, Department of Blood Transfusion Infectious Safety, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: misko.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4728-2610>

Oksana G. Starkova, clinical Laboratory physician, Department of Blood Transfusion Infectious Safety, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: starkova.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1480-6139>

Artem V. Rekstyn, medical receptionist, donor recruitment group, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: rekstone@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4633-5546>

Tatiana A. Tupoleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Blood Transfusion Infectious Safety, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ttupoleva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

*** Corresponding author**

Received 02 Dec 2024

Accepted 14 Feb 2025