

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОГО РЕТИНИТА У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Першин Б.С.*, Масчан А.А., Смирнова А.Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Цитомегаловирусный ретинит (ЦМВР) — это некротическое заболевание сетчатки, которое может стать причиной необратимой слепоты. Увеличение количества эпизодов ЦМВР увеличивает вероятность развития необратимой слепоты. Снижение риска развития рецидива ЦМВР позволит повысить эффективность зрительной реабилитации данной категории больных.

Цель: изучить закономерности и факторы риска развития рецидива ЦМВР у детей — реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

Материал и методы. В исследование были включены 37 больных в возрасте от 0 до 21 года (62 глаза), перенесших ЦМВР и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, получивших серию интравитреальных введений (ИВВ) противовирусных препаратов. Рецидивы ЦМВР произошли у 7 больных. У 3 больных рецидив был на 1 глазу, у 4 — на обоих. Из 62 глаз без рецидивов было 51, с одним рецидивом — 6 и более чем с одним рецидивом — 5. В 23 из 81 эпизода был диагностирован рецидив. Достижение ремиссии диагностировали при установлении отсутствия ДНК цитомегаловируса в образце водянистой влаги, которую забирали из передней камеры глаза или/и полного заживления очагов ЦМВР при помощи офтальмоскопии.

Результаты. Прекращение ИВВ противовирусных препаратов на основании негативизации результатов полимеразной цепной реакции внутриглазной жидкости уменьшает вероятность рецидива более чем в 16 раз по сравнению с принятием решения на основании офтальмоскопических данных ($p = 0,011$) и более чем в 2 раза по сравнению с «ненулевыми» результатами ПЦР.

Заключение. Рецидивирующий характер течения ЦМВР связан с репликацией копий вируса внутри глаза. Элиминация копий вируса из внутриглазной жидкости уменьшает вероятность развития рецидива ЦМВР.

Ключевые слова: цитомегаловирусный ретинит; дети

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Першин Б.С., Масчан А.А., Смирнова А.Б. Факторы риска рецидива цитомегаловирусного ретинита у детей — реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):311–319. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-311-319>

RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF CYTOMEGALOVIRUS RETINITIS IN CHILDREN RECEIVING ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Pershin B.S.*[†], Maschan A.A., Smirnova A.B.

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Cytomegalovirus retinitis (CMVR) is a necrotizing disease of the retina that can cause irreversible blindness. An increase in the number of CMVR episodes increases the likelihood of developing irreversible blindness. Reducing the risk of CMVR recurrence will improve the effectiveness of visual rehabilitation for this category of patients.

Aim: To study the patterns and risk factors for the development of CMVR recurrence in children who are recipients of hematopoietic stem cells.

Materials and methods. The study included 37 patients aged 0 to 21 years (62 eyes) who had undergone CMVR and hematopoietic stem cell transplantation and received a series of intravitreal injections (IVI) of antiviral drugs. CMVR recurrences occurred in seven patients. In 3 patients, there was a recurrence in 1 eye, in 4 — in both eyes. Of the 62 eyes, 51 had no recurrences, 6 had one recurrence, and 5 had more than one recurrence. A recurrence was diagnosed in 23 out of 81 episodes. Remission was considered achieved when the absence of cytomegalovirus DNA was confirmed in a sample of aqueous humor taken from the anterior chamber of the eye and/or upon complete healing of CMVR lesions as determined by ophthalmoscopy.

Results. Discontinuation of IV antiviral drugs based on negative aqueous humor PCR results reduces the likelihood of recurrence by more than 16 times compared to a decision based on ophthalmoscopic data (p -value = 0.011) and by more than 2 times compared with non-zero PCR results.

Conclusion. The recurrent nature of the course of CMVR is associated with the replication of virus copies inside the eye. Elimination of copies of the virus from the intraocular fluid reduces the likelihood of developing a CMVR recurrence.

Keywords: cytomegalovirus retinitis, children

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Pershin B.S., Maschan A.A., Smirnova A.B. Risk factors for recurrence of cytomegalovirus retinitis in children receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):311–319 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-311-319>

Введение

Цитомегаловирусный ретинит (ЦМВР) представляет собой воспалительно-некротическое заболевание сетчатой оболочки глаза, которое развивается у больных с длительной тяжелой первичной (врожденные комбинированные иммунодефициты) или вторичной (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия) Т-клеточной иммуносупрессией. При естественном развитии ЦМВР может привести к стойкому снижению или потере зрения [1, 2]. ЦМВР является одним

из локальных проявлений генерализованной цитомегаловирусной инфекции, и вероятность его развития коррелирует с длительностью цитомегаловирусной виремии [3]. До появления высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) ЦМВР наиболее часто встречался у больных со СПИД. Однако в настоящее время в развитых странах он преимущественно развивается у реципиентов солидных органов [4] и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [5, 6]. Снижение

зрения вплоть до необратимой слепоты при ЦМВР происходит либо из-за прогрессии некроза сетчатки с увеличением его площади [7], либо из-за развития отслойки сетчатки [2], которая связана с усилением воспалительного поражения при восстановлении иммунитета (синдром иммунной реконституции). ЦМВР в отсутствие восстановления вирус-специфического иммунитета отличается склонностью к рецидивирующему течению [8].

При лечении ЦМВР у больных со СПИД для определения его эффективности применяют термин «время до прогрессии», которое означает временной интервал, в течение которого происходит рецидив ЦМВР [9]. Необходимость в анализе «времени до прогрессии» связана с тем, что у больных со СПИД, при котором закономерности эволюции ЦМВР изучены наиболее полно как до, так и после появления эффективной ВААРТ, вероятность развития рецидива напрямую зависит от содержания CD4⁺ Т-лимфоцитов, и в отсутствие его восстановления термин «излечение» неприменим при анализе результатов терапии ретинонекроза, ибо рано или поздно он прогрессирует [9].

В 90-х годах XX века увеличение «времени до прогрессии» стало одной из задач в борьбе с ЦМВР, для решения которой были использованы различные способы введения противовирусных препаратов от парентерального до внутривенного [10, 11]. В XXI веке в связи с техническим развитием микрохирургии глаза, когда большое распространение приобрели интравитреальные введения (ИВВ) различных лекарственных препаратов, свою нишу в лечении ЦМВР заняла методика введения противовирусных препаратов в стекловидное тело, что позволило значительно удлинить «время до прогрессии» ретинонекроза [12].

Существенным вкладом в профилактику рецидивов ЦМВР среди больных со СПИД стала ВААРТ, широкое внедрение которой позволило длительно (практически бесконечно) подавлять репликацию ВИЧ и поддерживать уровень Т-лимфоцитов хелперов на таком уровне, при котором рецидива вирусного ретинонекроза не происходит [13].

В лечении больных с ЦМВР, осложнившим течение периода после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), есть множество принципиальных отличий от больных со СПИД, главное из которых следует из различий в механизмах и длительности иммуносупрессии [2, 13]. Если у больных со СПИД в отсутствие ВААРТ полное восстановление вирус-специфического иммунитета практически невозможно, то у больных с вирус-ассоциированным некрозом сетчатки, осложнившим течение периода после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, в большинстве случаев депрессия клеточного иммунитета носит временный (хотя иногда и продленный) характер, связанный со сроком при-

живания трансплантата, восстановлением гемопоэза и иммунопоэза. Задачей противовирусной терапии в этот временной интервал является подавление репликации цитомегаловируса (ЦМВ) и предупреждение вирусного повреждения органов и тканей.

Публикации, описывающие рецидивы ЦМВР у реципиентов ГСК, немногочисленны. В работе F. Crippa и соавт. [14] отмечено отсутствие рецидивов ЦМВР [14]. L. P. In и соавт. [2] описали 6 случаев рецидива ЦМВР у 18 реципиентов, однако в данной работе не выделены факторы риска развития рецидива и не указаны сроки наблюдения за больными. Таким образом, есть основания полагать, что рецидивы ЦМВР у реципиентов аллогенных ГСК не являются редкостью, однако факторы, влияющие на риск развития рецидива ЦМВР у больных после ТГСК, не изучены. Выявление факторов, увеличивающих или, напротив, снижающих риск развития рецидива в данной когорте больных, является важной задачей, решение которой позволит снизить вероятность развития слепоты и необратимого снижения зрения у больных после ТГСК.

Цель: изучить закономерности и факторы риска развития рецидива ЦМВР у детей-реципиентов ГСК.

Материал и методы

В работу были включены 37 больных в возрасте от 0 до 21 года, перенесших эпизоды одностороннего или двустороннего ЦМВР. Всего исследовано 62 глаза. За эпизод ЦМВР принимали отрезок времени с момента диагностики ЦМВР до достижения ремиссии. Критериями включения больных в исследование были ЦМВР, перенесенный после ТГСК, и проведение не менее одного исследования глазного дна после достижения ремиссии.

Все включенные в работу больные во время первого эпизода ЦМВР получили ИВВ ганцикловира или фоскарнета. ИВВ проводили еженедельно до достижения ремиссии. Достижение ремиссии диагностировали при установлении отсутствия ДНК ЦМВ в образце водянистой влаги или/и полного заживления очагов ЦМВР при помощи офтальмоскопии. Критерием заживления очагов ЦМВР служило отсутствие белых ретинальных воспалительных локусов правильной или неправильной формы и формирование ретинального рубца. После достижения ремиссии ЦМВР больных наблюдали при помощи офтальмоскопии глазного дна с медикаментозным мидриазом еженедельно параллельно с рутинным посттрансплантационным мониторингом, включающим в себя еженедельный анализ плазмы крови с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК ЦМВ.

Рецидив ЦМВР диагностировали при появлении новых характерных ретинальных очагов белого цвета правильной или неправильной формы и верифицировали при помощи ПЦР образца внутриглазной

жидкости (ВГЖ). Больные с рецидивом ЦМВР получали новый курс ИВВ противовирусных препаратов. В случаях одномоментного введения противовирусного препарата в стекловидное тело и взятия ВГЖ из передней камеры, сначала проводили ИВВ, а потом — взятие ВГЖ. ИВВ противовирусных препаратов проводили в операционной при помощи микроскопа «OPMI Lumera 700 Carl Zeiss». На 11 часах условного циферблата в 4,0 мм от лимба роговицы конъюнктиву смещали на 2,0 мм параллельно лимбу. Парацентез склеры проводили при помощи иглы калибром 32 Ga. Иглу устанавливали под углом 15° к поверхности конъюнктивы, после прохождения 1,0 мм, угол вхождения иглы меняли на 90°. После визуализации иглы в просвете зрачка вводили лекарственный препарат в объеме 0,1 мл. Сразу после введения противовирусного препарата в стекловидное тело проводили взятие ВГЖ в объеме 0,1–0,2 мл из передней камеры глаза через парацентез в лимбальной зоне роговицы при помощи шприца 2,0 мл и иглы калибром 32G.

Исследование было одобрено независимым локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России.

Статистический анализ. Для математической обработки полученного материала была использована методология анализа бессобытийной выживаемости, в которой в качестве события взято развитие рецидива ЦМВР. Цензурирование наблюдений, не завершившихся развитием рецидива, происходило по дате последнего визита. На каждый временной отрезок с момента диагностики ремиссии ЦМВР составлены кривые кумулятивной вероятности развития рецидива ретинонекроза на основе кривых Каплана — Мейера для всей выборки больных в разбивке по отдельным группам больных или эпизодов, а также в зависимости от различных параметров, измеренных на момент начала наблюдения, то есть первой диагностики ремиссии ЦМВР. Сравнение полученных кривых провели при помощи log-rank теста, а для определения вклада

различных факторов в риск развития рецидива ЦМВР провели оценку регрессии Кокса.

Результаты

В исследование были включены 37 больных (ЦМВР в 62 глазах), у которых возник 81 эпизод ЦМВР. Рецидив развился у 7 (19%) больных, и из 81 эпизода ЦМВР рецидив развился в 23 (28%) случаях. У 3 больных рецидив произошел на одном глазу, у 4 — на обоих. Из 62 глаз без рецидивов был 51, с одним рецидивом — 6 и более чем с одним рецидивом — 5. Распределение эпизодов ЦМВР по возрасту больных представлено в таблице 1.

Распределение больных по полу выглядело следующим образом — 23 (28,4 %) женского пола и 58 (71,6 %) мужского пола. Распределение больных по основному заболеванию представлено в таблице 2.

Распределение эпизодов по их длительности представлено в таблице 3.

Распределение эпизодов ЦМВР по максимальной концентрации ДНК ЦМВ во ВГЖ за эпизод представлено в таблице 4.

Распределение эпизодов ЦМВР по последнему значению результатов ПЦР ВГЖ за эпизод представлено в таблице 5.

Длительность наблюдения с момента достижения ремиссии ЦМВР в целом и в зависимости от развития ЦМВР отражена в таблице 6. В графе «рецидив» представлены данные об интервале до рецидива ЦМВР, когда рецидив произошел (количество эпизодов 23). В графе «цензурирование» показаны данные о времени наблюдения в тех эпизодах, после которых рецидива не было (количество эпизодов 58). В графе «всего» отражено время наблюдения всей группы (количество эпизодов 81).

Определение кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР. Вероятность развития рецидива ЦМВР была максимальной в течение первых 8 недель после регистрации ремиссии. Шесть (26%) рецидивов раз-

Таблица 1. Распределение количества эпизодов ЦМВР в зависимости от возраста больных
Table 1. Distribution of cytomegalovirus retinitis (CMVR) episodes depending on the patient age

Возраст, годы Age, years	0–3	3–6	6–9	9–12	12–15	15–18	18–21
Количество эпизодов ЦМВР Number of CMVR episodes	25	20	10	11	6	4	5

Таблица 2. Распределение эпизодов ЦМВР по основному диагнозу
Table 2. Distribution of CMVR episodes by main diagnosis

Эпизоды ЦМВР CMVR episodes	Основное заболевание / Main disease		
	Онкогематологические заболевания Hematological malignancies	Иммунодефициты Immunodeficiencies	Аплазии кроветворения Hematopoietic aplasia
Количество эпизодов ЦМВР Number of CMVR episodes	45	21	15
Распределение эпизодов Episode distribution	55,6 %	25,9 %	18,5 %

Таблица 3. Распределение эпизодов ЦМВР по длительности**Table 3.** Distribution of CMVR episodes by duration

Длительность эпизода, недели Episode duration, weeks	0–4	4–8	8–12	12–16	16–20	20–24	24–28
Количество эпизодов Number of episodes	21	32	10	9	2	5	2

Таблица 4. Распределение эпизодов ЦМВР по концентрации ДНК ЦМВ во ВГЖ за эпизод**Table 4.** Distribution of episodes of CMVR according to the concentration of CMV DNA in the intraocular fluid per episode

Максимальное значение ПЦР ВГЖ за эпизод Maximum intraocular fluid PCR value per episode	0	0–1999	2000–9999	10 000–49 999	>50 000
Количество эпизодов Number of episodes	3	29	16	16	15

Таблица 5. Распределение эпизодов ЦМВР по последнему значению результатов ПЦР ВГЖ за эпизод**Table 5.** Distribution of CMVR episodes according to the last value of intraocular fluid polymerase chain reaction results for the episode

Последнее значение ПЦР ВГЖ за эпизод ЦМВР Latest intraocular fluid PCR value for the CMVR episode	Нет данных No data	0	Больше 0 (ненулевые значения) Greater than 0 (non-zero values)
Количество эпизодов Number of episodes	5	69	7
Распределение эпизодов Episode distribution	6,2 %	85,2 %	8,6 %

Таблица 6. Время наблюдения от ремиссии ЦМВР в целом и в зависимости от первого события**Table 6.** Observation time from remission of CMVR in general and depending on the first event

Время наблюдения от ремиссии ЦМВР до рецидива ЦМВР/цензурирования, в неделях Observation time from CMVR remission to CMVR relapse/censoring, in weeks	Рецидив ЦМВР (N = 23) Relapse of CMVR (N = 23)	Цензурирование (N = 58) Censoring (N = 58)	Всего (N = 81) Total (N = 81)
Медиана / Median (Q1; Q3)	7,0 (5,1; 8,1)	7,2 (3,4; 15,1)	7,0 (4,0; 14,7)
Среднее (СО) / Mean (SD)	10,9 (11,7)	10,1 (8,4)	10,3 (9,4)
Разброс / Range	3,1–46,0	1,0–34,7	1,0–46,0

Примечание: N — число больных; Q1, Q3 — первый и третий квартили; СО — стандартное отклонение.

Note: N — number of patients; Q1, Q3 first and third quartiles, SD standard deviation.

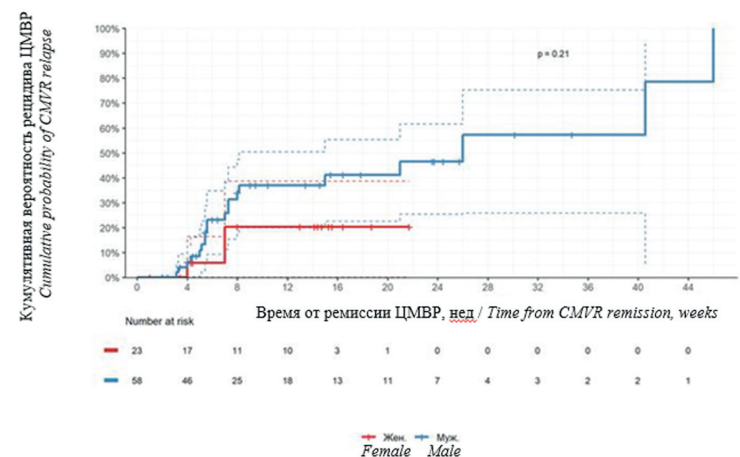
вилось в интервале 8–44 недели от констатации ремиссии.

Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ЦМВР от пола. Группы мальчиков и девочек, вошедших в группу исследования, заметно отличались друг от друга по количеству больных и по срокам наблюдения. Кумулятивная вероятность развития рецидива ретинонекроза в группе девочек составила 20 % через 7 недель после достижения ремиссии и не увеличивалась в дальнейшем. Срок наблюдения в большинстве случаев составил минимум 16 недель с момента ремиссии. В группе мальчиков кумулятивная вероятность рецидива ЦМВР через 8 недель после ремиссии приближалась к отметке 40 %, к 60 % — через 26 недель и к 80 % — через 40 недель. Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ЦМВР от пола больного представлена на рисунке 1.

Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ЦМВР от возраста. Все больные были распределены на 4 группы: менее 2 лет, 2–4 года, 5–9 лет и более 10 лет. В младшей возрастной группе рецидивов не было, чаще всего рецидивы диагностированы

в старшей группе. Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ретинонекроза от возраста представлена на рисунке 2.

Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ЦМВР от основного диагноза. Больные были разделе-

**Рисунок 1.** Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от пола**Figure 1.** Dependence of the cumulative probability of developing a relapse of CMVR on gender

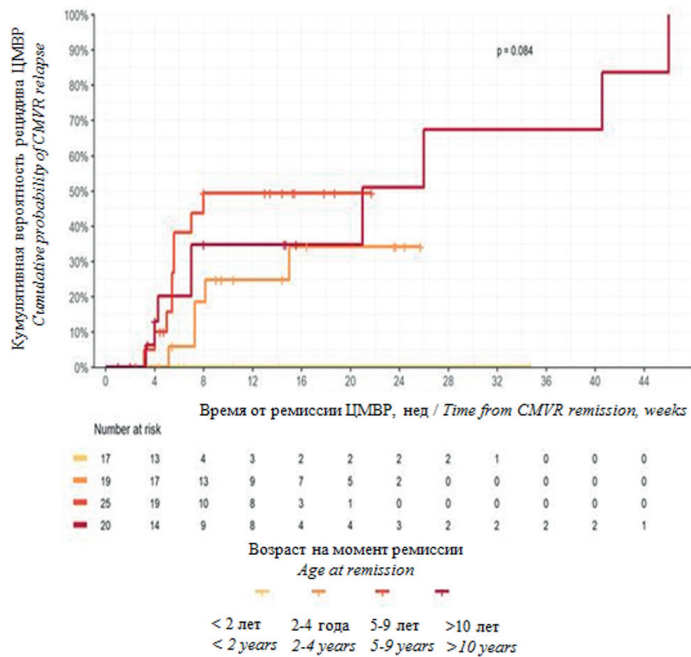


Рисунок 2. Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от возраста

Figure 2. Dependence of the cumulative probability of developing a relapse of CMVR on age

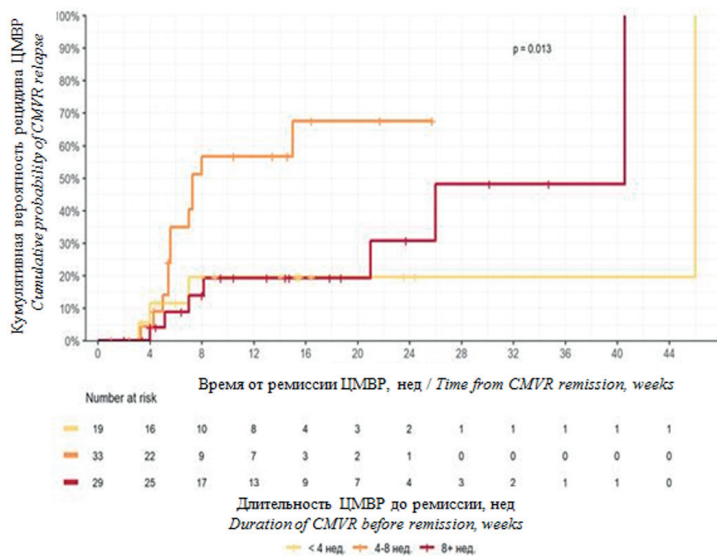


Рисунок 3. Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от длительности его первого эпизода

Figure 3. Dependence of the cumulative probability of developing a relapse of CMVR retinitis on the duration of the first episode

ны на 3 группы по основному диагнозу: гемобласты, первичные иммунодефициты и анемии. В группе первичных иммунодефицитов рецидивов выявлено не было, офтальмологический мониторинг прекращали с 4-й по 24-ю неделю после достижения ремиссии. В группе гемобластозов рецидивы ЦМВР фиксировали с 3-й по 15-ю неделю. В группе больных с анемиями и иммунодефицитами наибольшее количество рецидивов диагностировано с 4-й по 44-ю неделю с момента наступления ремиссии ЦМВР.

Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от интервала от начала лечения до достижения ремиссии. В зависимости от времени течения эпизода ЦМВР до достижения ремиссии больные были разделены на 3 группы: менее 4 недель, 4–8 недель и более 8 недель. Среди тех, у кого первый эпизод ЦМВР длился менее 8 недель, наибольшее количество рецидивов произошло с 3-й по 7-ю неделю после констатации ремиссии, и прекращение мониторинга было возможно с 8-й по 24-ю неделю после констатации ремиссии. В группе больных, у которых первый эпизод ЦМВР длился от 4 до 8 недель, рецидивы встречались чаще остальных. В группе больных с длительностью первого эпизода более 8 недель рецидивы происходили с 4-й по 25-ю неделю, и прекращение наблюдения было возможно с 9-й по 36-ю неделю от достижения ремиссии по первому эпизоду. Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от длительности его первого эпизода представлена на рисунке 3.

Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от максимального значения концентрации ДНК ЦМВ во ВГЖ. Больные были разделены на 2 подгруппы: больные, у которых максимальное количество копий ДНК ЦМВ во ВГЖ за первый эпизод ЦМВР превосходило 2000 копий ЦМВ/мл, и больные, у которых максимальное значение ПЦР ВГЖ было меньше. Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от максимальных значений ПЦР ВГЖ в первом эпизоде представлена на рисунке 4.

Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от значений ПЦР ВГЖ на момент прекращения ИВВ. Больные были разделены на 3 группы: 1 — больные, у которых нет информации о ПЦР ВГЖ и решения о прекращении или продолжении ИВВ проводились на основании результатов офтальмоскопии; 2 — больные, у которых на момент прекращения ИВВ была достигнута полная негативизация результатов ПЦР ВГЖ, 3 — больные, у которых этот параметр на момент окончания ИВВ оставался ненулевым. Через 5 недель после диагностики ремиссии в группе больных без результатов ПЦР ВГЖ кумулятивная вероятность рецидива ЦМВР составила 60%, с ненулевыми результатами — 50%, с нулевыми значениями на момент диагностики — 15%, однако статистической значимости эти различия не достигали. Больные из группы с нулевыми значениями находились под наблюдением дольше всех, и рецидивы фиксировались до 44-й недели после наступления ремиссии. Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ЦМВР от значений ПЦР ВГЖ на момент диагностики ремиссии представлена на рисунке 5.

Для того чтобы определить вклад каждого из изученных факторов в риск развития рецидива ЦМВР, проведена оценка регрессии Кокса со следующими объясняющими переменными:

- возраст больного на момент достижения ремиссии ЦМВР, годы;
- длительность предшествовавшего эпизода ЦМВР, группы: до 4 недель, от 4 до 8 недель, 8 недель и больше;
- результат ПЦР ВГЖ на момент прекращения ИВВ, группы: 0, больше 0 и нет данных; в последнем случае решение о прекращении ИВВ принималось на основании офтальмологического осмотра;
- новая волна цитомегаловирусной виремии — это зависящая от времени переменная, принимающая значение 1, если в рассматриваемый момент после ремиссии ЦМВР у больного случилась новая волна инфекции, и 0 — в противном случае.

Стандартные ошибки кластеризованы по данным, полученным от каждого глаза по отдельности. Из включенного в оценку регрессии Кокса 81 эпизода в 22 случаях цензурированию или рецидиву предшествовало начало новой волны ЦМВ-инфекции, из них в 8 случаях случился рецидив ЦМВР, в остальных — до последнего визита больного повторного развития ЦМВР зафиксировано не было. Данные по времени от начала первой новой волны инфекции до рецидива ЦМВР/цензурирования представлены в таблице 7. В данной таблице представлены данные о времени наблюдения больных с момента верификации новой волны ЦМВ виремии. В графе «рецидив» представлены данные о времени, когда рецидив произошел. В графе «цензурирование» показаны данные о длительности наблюдения (до последней офтальмоскопии) у тех больных, у которых рецидива в течение периода наблюдения не развилось.

Результаты оценки регрессии Кокса представлены в таблице 8. В правом столбце показаны категории, явившиеся объектом исследования, и референтные категории. Во второй графе представлены данные соотношения рисков между этими категориями, а в третьей графе — уровень значимости полученных данных.

Таким образом, согласно данной модели наиболее сильно коррелировали с вероятностью развития рецидива более старший возраст больных, ненулевые значения ПЦР на ДНК ЦМВ во ВГЖ на момент констатации «офтальмологической» ремиссии ЦМВР и длительность эпизода ЦМВР 4–8 недель в сравнении с более и менее длительными эпизодами.

Обсуждение

В настоящей работе определена зависимость вероятности развития рецидива ЦМВР от возраста больного, его основного диагноза (гемобластоз, анемия, иммунодефицит), длительности предшествовавшего эпизода цитомегаловирусного ретинонекроза, количественного значения ПЦР ВГЖ на момент прекращения серии ИВВ противовирусных препаратов и от факта новой волны виремии, выявленной до рецидива ЦМВР.

Коэффициент риска развития рецидива ЦМВР, связанный с возрастом больного, определенный в резуль-

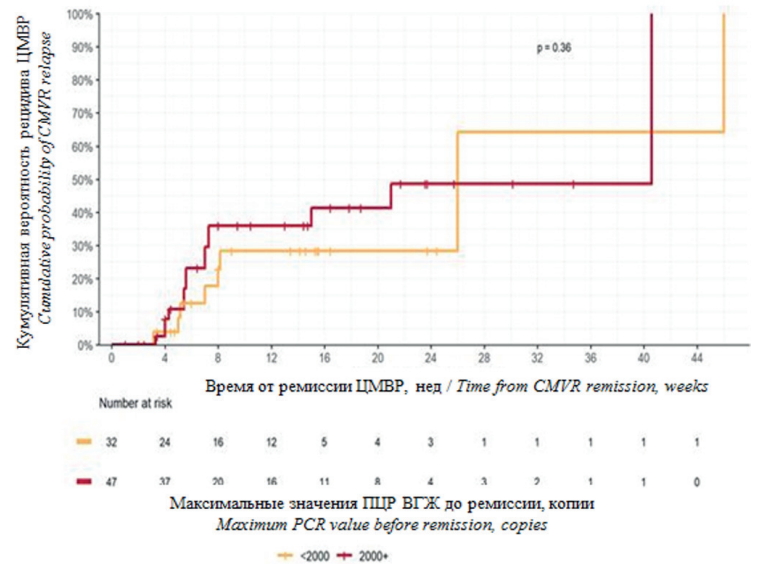


Рисунок 4. Зависимость кумулятивной вероятности развития нового эпизода ЦМВР от максимальных значений ПЦР ВГЖ в первом эпизоде

Figure 4. Dependence of the cumulative probability of developing a new episode of CMV on the maximum values of PCR of the intraocular fluid in the first episode

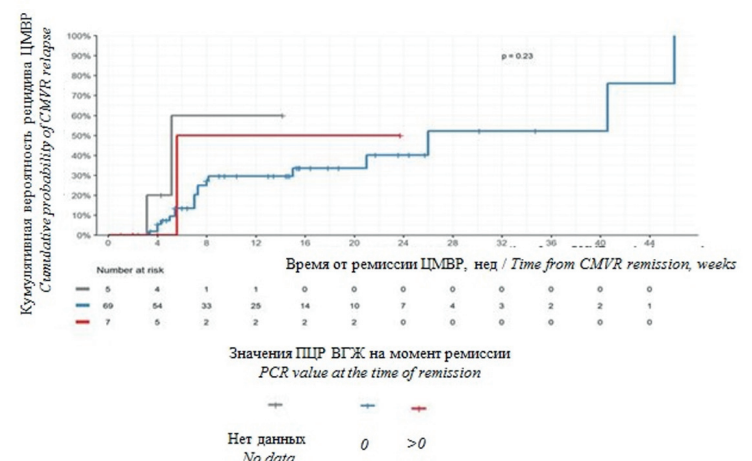


Рисунок 5. Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ЦМВР от значений ПЦР ВГЖ на момент диагностики ремиссии

Figure 5. Dependence of the cumulative probability of CMV relapse on the values of PCR of the intraocular fluid at the time of remission diagnosis

тате оценки регрессии Кокса, равняется 1,16, что можно интерпретировать как слабовыраженную прямую зависимость с учетом значения $p = 0,005$. Анализируя полученные данные, установлено, что выявленная зависимость от возраста связана с основным диагнозом больного, т.к. медиана возраста больных гемобластозами и анемиями намного превосходила медиану возраста больных с иммунодефицитами. У больных с иммунодефицитами не было выявлено ни одного рецидива ЦМВР.

При анализе коэффициента риска развития рецидива ЦМВР, связанного с результатами количественной ПЦР ВГЖ на момент окончания курса ИВВ противовирусных препаратов, оценивали те категории больных, у которых не было полной элиминации копий вируса из ВГЖ, и тех больных, у которых не было данных

Таблица 7. Данные по времени от начала первой новой волны цитомегаловирусной инфекции до рецидива ЦМВР / цензурирования
Table 7. Time data from the beginning of the first new wave of cytomegalovirus infection to the recurrence of CMVR / censorship

Интервал от первого дня ЦМВ-виремии до рецидива/цензурирования Time from the onset of the first episode of CMV-viremia to relapse/censoring	Рецидив ЦМВР в неделях (n = 23) CMVR relapse in weeks (n = 23)	Цензурирование в неделях (n = 58) Censoring in weeks (n = 58)
Медиана / Median (Q1; Q3)	7,3 (3,6; 28,6)	9,9 (7,2; 16,6)
Среднее (СО) / Mean (SD)	16,6 (17,4)	12,0 (7,0)
Разброс / Range	2,0–43,6	1,3–23,6

Примечание: N — число больных; Q1, Q3 — первый и третий квартили; СО — стандартное отклонение.
Note: N — number of patients; Q1, Q3 — first and third quartiles, SD — standard deviation.

Таблица 8. Результаты оценки регрессии Кокса
Table 8. Results of Cox regression estimation

Переменная (Референтная категория) Variable (Reference Category)	ОР (95 % ДИ) HR [95 % CI]	p
Возраст на момент ремиссии ЦМВР, лет Age at the time of remission, years	1,16 (1,05–1,29)	0,005
Наличие ДНК-ЦМВ во ВГЖ на момент ремиссии по данным офтальмоскопии. Нет данных. Референтная категория — 0 The presence of DNA CMV in HCV at the time of remission according to ophthalmoscopy. There is no data available. The reference category is 0	16,88 (1,92–148,27)	0,011
Длительность ЦМВР до ремиссии — 4–8 нед. Референтная категория — <4 нед. The duration of CMVR before remission is 4–8 weeks. The reference category is <4 weeks	8,14 (1,37–48,23)	0,021
Длительность ЦМВР до ремиссии 8+ нед. Референтная категория <4 нед. The duration of CMVR before remission is 8+ weeks. The reference category is <4 weeks	1,74 (0,33–9,20)	0,516
Новая волна цитомегаловирусной виремии — Да. Референтная категория — Нет A new wave of cytomegalovirus viremia — Yes. The reference category is not	1,03 (0,41–2,64)	0,043

Примечание: ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал.
Note: HR — hazard ratio, CI — confidence interval.

о вирусной нагрузке внутри глаза. Референтной категорией служила группа больных, у которых на момент прекращения серии ИВВ противовирусных препаратов ДНК-ЦМВ во ВГЖ более не определялась. Коэффициент риска развития рецидива у тех больных, у которых не проводили ПЦР в водянистой влаге, составил 16,88 при $p = 0,011$, а у больных с ненулевыми результатами этого исследования — 2,35 при $p = 0,045$. Данные результаты можно интерпретировать как значительное снижение вероятности рецидива ЦМВР при достижении отрицательных результатов ПЦР ВГЖ в реальном времени.

Для определения коэффициента риска развития ЦМВР, связанного с новой волной цитомегаловирусной виремии, исследуемой категорией стали больные, у которых была новая волна виремии после ремиссии ретинита, а референтной группой — те, у которых но-

вой волны не было. Коэффициент риска получился равным 1,03 при $p = 0,043$, что позволяет интерпретировать это как слабую положительную связь.

Принимая во внимание результаты проведенного анализа, можно утверждать, что основным патогенетическим механизмом, приводящим к рецидиву ЦМВР, является новый эпизод репликации ЦМВ, который находится в латентном состоянии в тканях сетчатки, а не «занос» вирионов в результате развития новой волны цитомегаловирусной виремии. Из результатов настоящей работы следует, что полная элиминация копий ЦМВ из ВГЖ приводит к значительному уменьшению вероятности рецидива ЦМВР. Реактивация ретинонекроза в результате новой волны цитомегаловирусной виремии является дополнительным патогенетическим механизмом, связанным с прохождением ЦМВ гематоретинального барьера.

Литература / References

1. Keijer W.J., Burger D.M., Neuteboom G.H., et al. Ocular complications of the acquired immunodeficiency syndrome. Focus on the treatment of cytomegalovirus retinitis with ganciclovir and foscarnet. Pharm World Sci. 1993;15(2):56–67. DOI: 10.1007/BF01874084.

2. Lu L.P., Fan M.C., Lau J.K., et al. Long-term follow-up of cytomegalovirus retinitis in non-HIV immunocompromised patients: Clinical features and visual prognosis. Am J Ophthalmol. 2016;165:145–53. DOI: 10.1016/j.ajoph.2016.03.015.

3. Jeon S., Lee W.K., Lee Y., et al. Risk factors for cytomegalovirus retinitis in patients with cytomegalovirus viremia after hematopoietic stem cell trans-

plantation. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1892–8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.032.

4. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M., et al.; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333–60. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829df29d.

5. Ariza-Heredia E.J., Neshet L., Chemaly R.F. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. *Cancer Lett*. 2014;342(1):1–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.09.004.

6. Mizushima D., Nishijima T., Gatanaga H., et al. Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection in the HAART era. *PLoS One*. 2013;8(5):e65348. DOI: 10.1371/journal.pone.0065348.

7. Voigt S., Michel D., Kershaw O., et al. Fatal reactivation of postnatal cytomegalovirus infection with rapid emergence of ganciclovir resistance in an infant after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol*. 2005;43(7):3551–4. DOI: 10.1128/JCM.43.7.3551-3554.2005.

8. Jabs D.A., Van Natta M.L., Kempen J.H., et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Oph-*

thalmol. 2002;133(1):48–61. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)01322-8.

9. Jacobson M.A., O'Donnell J.J., Brodie H.R., et al. Randomized prospective trial of ganciclovir maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *J Med Virol*. 1988;25(3):339–49. DOI: 10.1002/jmv.1890250311.

10. Crumpacker C.S. Ganciclovir. *N Engl J Med*. 1996;335(10):721–9. DOI: 10.1056/NEJM199609053351007.

11. Drew W.L., Ives D., Lalezari J.P., et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(10):615–20. DOI: 10.1056/NEJM199509073331002.

12. Teoh S.C., Ou X., Lim T.H. Intravitreal ganciclovir maintenance injection for cytomegalovirus retinitis: Efficacy of a low-volume, intermediate-dose regimen. *Ophthalmology*. 2012;119(3):588–95. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.09.004.

13. Singh S.R., Dogra M., Kaur S., et al. Spectrum of newly diagnosed cytomegalovirus retinitis in a developing country in the HAART era. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(1):119–25. DOI: 10.1080/09273948.2018.1538460.

14. Crippa F., Corey L., Chuang E.L., et al. Virological, clinical, and ophthalmologic features of cytomegalovirus retinitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001;32(2):214–9. DOI: 10.1086/318447.

Информация об авторах

Першин Борис Сергеевич*, кандидат медицинских наук, офтальмолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bpershin1984@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-8608>

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научно-клинической работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Aleksey.Maschan@fccho-moscow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Смирнова Анна Борисовна, офтальмолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: anja03@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 06.06.2025

Принята к печати: 01.09.2025

Information about the authors

Boris S. Pershin*, Cand. Sci. (Med.), ophthalmologist, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: bpershin1984@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-8608>

Alexei A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Professor, corresponding member of the RAS, Deputy Director, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: Aleksey.Maschan@fccho-moscow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Anna B. Smirnova, ophthalmologist, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: anja03@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

* Corresponding author

Received 06 Jun 2025

Accepted 01 Sep 2025