

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.15-085:615.361.4-013.3]-06:616.9-022:578.825.11]-085.281.8

Лобанова Т.И., Паровичникова Е.Н., Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Троицкая В.В.,
Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Савченко В.Г.

ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ 6-ГО ТИПА У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
125167, г. Москва, Россия

Цель работы – оценить частоту встречаемости вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) у иммунокомпрометированных больных (в частности, пациентов с заболеваниями системы крови), провести анализ эффективности проводимого лечения противовирусным препаратом, определить длительность терапии. В ретроспективном исследовании проанализированы результаты вирусологического обследования 273 больных из отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения Гематологического научного центра (ныне ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва) с января 2013 по июль 2017 г. – 72 больных острым лимфобластным лейкозом, 141 больной острым миелобластным лейкозом, 15 – злокачественными В-клеточными лимфомами (14 больных – В-крупноклеточными лимфомами, 1 – лимфома из клеток мантийной зоны), 45 – апластической анемией. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) крови была выполнена у 25 больных. ДНК ВГЧ-6 обнаружена у 32,9% больных, из них 11 больных после ауто-ТГСК крови. Однако выявление ДНК вируса и связанная с этим клиническая симптоматика были зафиксированы лишь у 26 (9,5%) из 273 больных. Наиболее часто встречались фебрильная нейтропения, энтеропатия, пневмония, геморрагический цистит, а также зафиксированы 1 случай энцефалита и 1 случай кожной сыпи при агранулоцитозе, ассоциированной с ВГЧ-6. В ходе обследования была показана важность длительного внутривенного использования противовирусного препарата (не менее 1 мес), с продолжением терапии пероральной формой препарата до полного исчезновения ДНК вируса из биологических жидкостей и регрессии клинической картины. Таким образом, ДНК ВГЧ-6 выявляется в большом количестве случаев у онкогематологических больных в период глубокого угнетения иммунитета, однако клинические проявления этой инфекции довольно редки. Своевременное начало адекватной противовирусной терапии позволяет снизить риск тяжелых осложнений, избежать смертельных исходов у таких больных.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6-го типа; инфекции; гематология; трансплантация.

Для цитирования: Лобанова Т.И., Паровичникова Е.Н., Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Троицкая В.В., Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Савченко В.Г. Герпес-вирусные инфекции 6-го типа у больных с заболеваниями системы крови при проведении химиотерапии и после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(4): 211-217. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-211-217>

Lobanova T.I., Parovichnikova E.N., Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Troitskaya V.V.,
Mikhailova E.A., Fidarova Z.T., Savchenko V.G.

HUMAN HERPES VIRUS 6 IN PATIENTS WITH BLOOD SYSTEM DISEASES DURING CHEMOTHERAPY COURSES AND AFTER AUTOLOGOUS BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION

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

The aim of the study was to evaluate the frequency of Human Herpes Virus 6 (HHV6) infection in immunocompromised patients and to analyze the efficiency of the antiviral treatment. In retrospective study 273 patients with hematological disorders were analyzed from Jan 2013 to Jul 2017 (72 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 141 case – with acute myeloid leukemia, 15 cases with high-grade B-cell lymphoma (BCL), 45 aplastic anemia patients. 25 patients underwent autologous stem cell transplantation (19 with ALL, 6 with BCL). DNA of HHV6 was detected in 32.9% of patients, including 11 patients after transplantation. However, the detection of HHV6 with clinical symptoms was identified only in 26 (9.5%) of 273 patients. Febrile neutropenia, hemorrhagic cystitis, enteropathy, pneumonia, 1 case of encephalitis and 1 case of severe cutaneous HHV6 lesion were detected as clinical manifestations of the infection. The importance of prolonged intravenous antiviral treatment was demonstrated. Thus, HHV6 DNA is detected in large percent of cases in hematological patients but its clinical manifestation is not seen very often. The early prolonged and adequate treatment reduces the risks of complications.

Key words: human herpes virus 6; infection; hematology; transplantation.

For citation: Lobanova T.I., Parovichnikova E.N., Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Troitskaya V.V., Mikhailova E.A., Fidarova Z.T., Savchenko V.G. Human herpes virus 6 in patients with blood system diseases during chemotherapy courses and after autologous blood stem cell transplantation. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(4): 211-217. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-4-211-217>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 13 Nov 2017

Accepted 29 Dec 2017

Повсеместное распространение вирусов герпеса в природе, разнообразие путей и способов их передачи, способность к пожизненной персистенции в организме хозяина и «пантропность» приводят к практически тотальной инфицированности взрослого населения этими вирусами [1]. У больных с иммунодефицитом, к которым относят инфицированных вирусом иммунодефицита человека, больных после трансплантации солидных органов и костного мозга, а также больных с заболеваниями системы крови, герпетические инфекции характеризуются более тяжелым течением, чем в общей популяции, а при отсутствии своевременной диагностики и терапии могут угрожать жизни больного. На первых этапах химиотерапии гематологического заболевания, при трансплантации аллогенного костного мозга (алло-ТКМ), а также трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК), когда индуцируется глубокая иммуносупрессия и увеличивается вероятность развития герпетической инфекции, особенно важна своевременная лабораторная диагностика этих инфекций. В настоящее время активно изучают роль вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) у больных с заболеваниями системы крови, особенно после ТКМ. У больных, у которых данный тип вируса выявлен из различных биологических сред методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), наблюдаются тяжелые осложнения, в частности – вирусные менингиты/энцефалиты, гепатиты, пневмониты, геморрагические циститы, а также глубокая и длительная фебрильная нейтропения [2–5]. Иммуносупрессия – основной фактор, провоцирующий реактивацию ВГЧ-6, поэтому этот вирус – оппортунистический патоген [6]. Реактивация вируса особенно часто определяется после ТКМ, по данным различных исследований – у 40–60% больных [7–11], при этом большое количество копий в периферической крови (более 25 000 копий/мл) обнаруживают у 13% больных [11]. У 24% больных ВГЧ-6 вызывает лихорадку неясного генеза, энцефалит [11]. Часто ВГЧ-6 выявляют в ассоциации с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией (у 26% больных после ТКМ и ТГСК крови). В 2012 г. группа американских ученых провела клиническое исследование [12], в котором методом ПЦР еженедельно оценивали реактивацию ВГЧ-6 у 235 больных после алло-ТГСК крови. У 112 (48%) больных в ранние сроки (от 27 до 100 дней) после трансплантации обнаруживали определенное количество копий ВГЧ-6 в крови, из них у 5% клиническая симптоматика отсутствовала, у остальных 60 больных наблюдались фебрильная лихорадка, диарея – у 51, неврологические расстройства – у 19 больных [12]. При реактивации ВГЧ-6 лечение проводили ганцикловиром или фоскарнетом. Лечение начинали лишь в том случае, если присутствовала клиническая картина вирусной

инфекции. Больных, у которых выявлялась ДНК ВГЧ-6, в течение мониторинговали методом ПЦР еженедельно до тех пор, пока не получали дважды подтвержденного отрицательного ответа (исчезновение копий вируса). ВГЧ-6 рассматривали как симптоматическую реактивацию в тех случаях, когда были исключены другие причины фебрильной нейтропии (бактериальные, грибковые). Ответ на противовирусную терапию оценивали по исчезновению ДНК вируса в периферической крови, определяемой методом ПЦР до получения трехкратного отрицательного теста. Миелоаблативный режим кондиционирования расценивали как фактор риска реактивации ВГЧ 6-го типа. У некоторых больных были диагностированы серьезные осложнения – вирусный энцефалит с выявленными ДНК ВГЧ-6 в спинномозговой жидкости (у 2 больных), эпилептические припадки (у 4 больных), интерстициальная пневмония (у 7 больных) с обнаружением ВГЧ-6 в плевральной жидкости и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). У 50% больных с выделенной ДНК вируса обнаружена ЦМВ-инфекция. Исследователи отмечали, что реактивация ВГЧ-6 после трансплантации ассоциирована с медленным восстановлением тромбоцитов, увеличением частоты ранней посттрансплантационной смертности и развитием реакции «трансплантат против хозяина» [11].

Энцефалит, вызванный ВГЧ-6, – одно из самых тяжелых проявлений инфекции, сопровождается нарушением памяти, головными болями, дезориентацией [8, 13–15]. Диагноз устанавливают при выявлении ДНК ВГЧ-6 в спинномозговой жидкости в концентрации более 500 копий/мл, а также при обнаружении на магнитно-резонансной томографии (МРТ) высокоинтенсивных сигналов в лобных долях головного мозга [15]. Больным, у которых по каким-либо причинам выполнить люмбальную пункцию было невозможно, диагноз устанавливали при наличии трех признаков: типичная клиническая картина, обнаружение ДНК вируса в периферической крови и изменения по данным МРТ. ВГЧ-6 способен интегрироваться в теломерный регион хромосом человека. Такие клетки с интегрированным ВГЧ-6 передаются клеткам и органам реципиента при трансплантации и активизируются в условиях экстремальной иммуносупрессии. Пациенты с интегрированным вирусом плохо поддаются лечению, количество таких больных достигает 0,1–1% среди всей популяции в развитых странах [16], а количество копий ДНК вируса в крови обычно доходит до рекордного количества (1 млн клеток в 1 мл) [17].

В данных литературы информация о клинически значимых инфекциях ВГЧ-6 у больных АА немногочисленна. В 2010 г. описан случай ассоциированного с ВГЧ-6 гепатита у трехлетнего ребенка, подтвержденный результатами ПЦР-диагностики ДНК вируса в биоптате печени и крови больного. Через 2 мес после установленного диагноза у пациента развилась клиническая картина спонтанной кровоточивости, а результаты гистологического исследования трепанобиоптата подтвердили развитие АА [18].

ВГЧ-6 лимфотропен, однако способен поражать и гемопоэтические клетки, а следовательно, может являться причиной длительного неприживания трансплантата [19]. В другом клиническом исследовании [12] не была подтверждена взаимосвязь вирусной нагрузки, определяемой по количеству копий вирусной ДНК в биологических средах, и исхода терапии. Показано, что ВГЧ-6 может спровоцировать реакцию «трансплантат против хозяина» [19], а иммуносупрессия провоцирует реактивацию этого вируса. Больные после трансплантации, получающие ганцикловир или фоскарнет в качестве профилактики ЦМВ-инфекции, менее подвержены

Для корреспонденции:

Лобанова Татьяна Игоревна, врач-гематолог научно-клинического отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 126167, г. Москва, Россия. E-mail: lobanova_tanya@yahoo.com.

For correspondence:

Lobanova Tatiana I., hematologist in National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: lobanova_tanya@yahoo.com.

Information about authors:

Lobanova T.I., <http://orcid.org/0000-0001-6407-0428>;
Parovichnikova E.N., <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>;
Tihomirov D.S., <http://orcid.org/0000-0002-2553-6579>;
Troitskaya V.V., <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>, Researcher ID: M-8639-2014;
Mikhailova E.A., <http://orcid.org/0000-0002-2449-2682>;
Fidarova Z.T., <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>;
Savchenko V.G., <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>.

осложнениям, однако у некоторых больных даже на фоне профилактики развивались вирусные энцефалиты [20]. У пациентов с активной инфекцией ВГЧ-6 отмечено медленное восстановление количества CD8⁺ Т-клеток, которое может длиться до 6 мес после ТКМ, а общая выживаемость этих больных после трансплантации хуже [21].

Исследования по изучению противовирусного действия показали, что ВГЧ-6 малочувствителен к аналогам нуклеозидов [22, 23]. С определенным успехом в лечении были использованы ганцикловир и фоскарнет [24, 25]. К основным этиотропным лекарственным средствам относят три группы препаратов: ациклические аналоги гуанозина, интерфероны и иммуноглобулины [7, 22, 23]. Фоскарнет натрия (фоскарнет) является ингибитором вирусной ДНК-полимеразы и, в меньшей степени, РНК-полимеразы. Из-за высокой токсичности он считается средством 2-го ряда. Новыми противогерпетическими химиопрепаратами являются цидофовир и бривудин. Эти лекарственные средства обладают более высокой эффективностью, чем ацикловир и ганцикловир, но хуже переносятся, что ограничивает их клиническое применение. Их следует использовать при угрожающих жизни формах герпесвирусных инфекций при условии известной или ожидаемой резистентности к ацикловиру и ганцикловиру [2]. Мало известно об эффективности превентивной противовирусной терапии ВГЧ-6. До сих пор лечение ВГЧ-6-инфекции у иммунокомпрометированных больных начинают лишь в случае совокупности проявлений: выделения ДНК в биологической жидкости и наличия клинической картины. Как бы ни была высока вирусная нагрузка в биологических жидкостях, только клиническая симптоматика определяет необходимость назначения терапии. Основными противовирусными препаратами для таких больных являются ганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Часто лечение вирусного энцефалита сопровождается комбинацией препаратов (ганцикловир и фоскарнет) в стандартной дозе. У больных, получающих химиотерапию, важны уменьшение объема иммуносупрессивной терапии или ее полная отмена в случае выявления ВГЧ-6. Необходимо отметить, что до сих пор не было исследований, где определялась бы длительность противовирусной терапии и дозы. Общая схема терапии используется для лечения ВГЧ-6 и ЦМВ-инфекции, поэтому в большинстве случаев приблизительная продолжительность составляет 3–4 нед, иногда несколько месяцев [26, 27]. В последних исследованиях рекомендуемая терапия вирусного поражения центральной нервной системы (ЦНС) включает высокие дозы ганцикловира (18 мг/кг в сутки) либо фоскарнета 90 мг/кг каждые 12 ч (180 мг/кг в сутки) [28]. Эффективность терапии определяется значимым уменьшением клинических проявлений заболевания, а также уменьшением или исчезновением копий вируса (как и при ЦМВ-инфекцией) [29]. Резистентность к проводимой терапии инфекции ВГЧ-6 – редкое явление, однако в контексте сочетания этого вируса с ЦМВ-инфекцией возможна невосприимчивость к стандартному лечению. Для установления алгоритма лечения необходимы рандомизированные исследования [30]. Профилактическое лечение ганцикловиром может предупредить реактивацию ВГЧ-6 [31], у больных после алло-ТКМ не во всех случаях превентивная терапия оказалась успешной [32]. В настоящее время нет консенсуса, определяющего адекватные превентивные методы терапии герпесвирусной инфекции 6-го типа [14].

Цель работы – оценить частоту встречаемости ВГЧ-6 у иммунокомпрометированных больных и определить оптимальную тактику терапии.

Материалы и методы

В ретроспективном исследовании оценили частоту встречаемости ВГЧ-6 у больных различными заболеваниями системы крови, в том числе и после ауто-ТГСК крови. За период с января 2013 по июль 2017 г. в отделении химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения в исследование были включены 273 больных, из них 72 больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 141 больной острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 15 больных злокачественными В-клеточными лимфомами (В-КЛ), из них 14 – В-крупноклеточными, 1 – лимфомой из клеток мантийной зоны, 45 – апластической анемией (АА). Критерии включения: все поступившие в отделение больные с впервые установленным диагнозом. Ауто-ТГСК крови проведена 25 первичным больным после завершения химиотерапии в условиях отделения (19 больным ОЛЛ, 6 больным В-клеточными лимфомами). В вирусологической лаборатории ГИЦ (ныне НМИЦ гематологии, Москва) выделяли ДНК ВГЧ-6 в биологическом материале методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Единица измерения: количество копий вируса в 1 мл жидкости. У пациентов до установления диагноза инфекции ВГЧ-6 и начала специфической противовирусной терапии в случае возникновения осложнений после курса химиотерапии, а также после выполненной трансплантации, прежде всего исключали все основные возможные причины инфекций (бактериальные, грибковые поражения), проводили бактериологические, лабораторные исследования: посевы крови из вены и катетера на среду «Бактек», микробиологическое исследование биологических жидкостей. Выявление вирусной нагрузки в крови (от 500 копий/10⁵ клеток и выше), наличие клинической картины (длительная глубокая фебрильная нейтропения, геморрагический цистит, пневмония, головные боли, появление сыпи на кожных покровах при отсутствии подтвержденной бактериальной инфекции) определяли формирование диагноза вирусной инфекции и начало специфической противовирусной терапии. При исследовании другого биологического материала (БАЛ, ликвор, моча, кал, кожа, слюна и т.д.) для начала терапии важно было также наличие клинической картины.

У всех больных исследовали биологические жидкости в зависимости от клинических проявлений (кровь, костный мозг, БАЛ, моча, кал, спинномозговая жидкость, слюна), а также у 2 больных исследовали дополнительно биоптат кожи на выявление ДНК ВГЧ-6 при наличии инфекционных осложнений без подтвержденной бактериальной/грибковой инфекции, высокой лихорадки, длительной нейтропении в периоде глубокой иммуносупрессии (после курсов химиотерапии и после ауто-ТГСК крови в период нейтропении).

Статистическую обработку данных, проверку независимости качественных признаков осуществляли с помощью критерия Пирсона. Независимыми считали признаки при $p < 0,05$.

Результаты

ДНК ВГЧ-6 выявлена у 90 (32,9%) из 273 больных, из них у 24 – ОЛЛ, у 54 – ОМЛ, у 5 – В-КЛ и у 7 – АА. На ранних стадиях после ауто-ТГСК крови было 25 больных (19 больных ОЛЛ, 6 больных В-КЛ), из них у 11 (44%) больных выявлена ДНК вируса. У 26 (9,5%) из 273 больных, включая 6 больных после ауто-ТГСК крови в ранние (до 40 дней) сроки после трансплантации и в период глубокой цитопении после курсов химиотерапии выявлена взаимосвязь между выделением ДНК ВГЧ-6 и клинической симптоматикой (у 5 больных ОЛЛ, у 1 больного В-КЛ, у 14 больных ОМЛ).

Клиническая картина была разнообразной: наиболее часто выявляли некротическую энтеропатию (диарея) – у 8 больных, длительную (более 40 дней) цитопению и фебрильную лихорадку – у 7 больных. Также отмечались геморрагический цистит – у 3 больных, у 1 – энцефалит, протекавший с головными болями и герпетическими высыпаниями, у 2 – обширное поражение кожи (с подтвержденной в биоптате ДНК ВГЧ-6), у 1 – тяжелый вирусный мукозит, у 4 больных – вирусная пневмония с острой дыхательной недостаточностью 2-й степени. Кроме

Больные с выделенной ДНК ВГЧ-6 и клиническими симптомами

Диагноз	Число больных, абс.	Выявление ДНК ВГЧ-6		Клинические проявления инфекции		Биологический материал
		число больных, абс.	%	число больных, абс.	%	
Без ауто-ТГСК:						
ОЛЛ	53	16	30	5, из них: с энтеропатией – 3 с пневмонией – 1 с мочевого инфекции – 1	9,4; из них: 60 20 20	Кал БАЛ Моча, кровь
ОМЛ	141	54	38	14, из них: с пневмонией – 3 с мочевого инфекции – 1 с мукозитом – 1 с энтеропатией – 3 с цитопенией – 4 с кожной сыпью 2	10; из них: 21 7 7 21 29 15	БАЛ Моча Слюна Кал Кровь, костный мозг Биоптат кожи
В-ККЛ	9	2	22	1 с цитопенией, фебрильной нейтропенией	11	Кровь, костный мозг
Апластическая анемия	45	7	15,5	–	–	Кровь (5 больных) моча (1 больной) БАЛ (1 больной)
С ауто-ТГСК:	25	11	44	6	24	
ОЛЛ	19	8	42	4, из них: с энцефалитом – 1 с цитопенией – 1 с энтеропатией – 2	21; из них: 25 25 50	Ликвор Кровь, костный мозг Кал
В-клеточная лимфома	6	3	50	2, из них: с мочевого инфекции – 1 с цитопенией – 1	33,3; из них: 50 50	Моча Кровь

того, у 4 больных одновременно выявлялись ДНК ВГЧ-6 и ЦМВ. В **таблице** представлена информация о больных с клинической картиной инфекции ВГЧ-6 и материалом исследования для ПЦР-диагностики ВГЧ-6.

Всем больным назначали внутривенную терапию ганцикловиром в дозе (10 мг/кг) в течение 4 нед, некоторых больных в дальнейшем переводили на пероральную форму – валганцикловир (900 мг/сут) в течение последующих 2 нед до полного исчезновения клинической картины вирусной инфекции и прекращения выделения вирусной ДНК из биологических жидкостей. У 2 больных после отмены ганцикловира в «ранние сроки» (на 2-й или 3-й неделе лечения) наблюдалось увеличение числа копий вирусной ДНК (свыше 500 копий) и возобновление клинических симптомов, в связи с чем лечение ганцикловиром продлевали до 6 нед (у больного с фебрильной нейтропенией и выделенной ДНК вируса в костном мозге и крови), а у 1 больного (с ВГЧ-6-ассоциированным энцефалитом) – до 12 нед. Клинические симптомы (боли при мочеиспускании, выраженные головные боли, фебрильная лихорадка, кожные высыпания, острая дыхательная недостаточность) у большинства – у 24 из 26 больных уменьшались на 3–5-й дни лечения, а увеличение числа копий вирусной ДНК в при проведении терапии требовало увеличения продолжительности лечения до 6–12 нед.

В литературе геморрагический цистит ассоциированный с ВГЧ-6, описан недостаточно, в большей степени у пациентов после трансплантации (до 9% больных после алло-ТКМ) [33–35]. В нашем исследовании у 3 из 26 больных наблюдалась картина тяжелого геморрагического цистита с выраженным болевым синдромом. Диагноз устанавливали при наличии клинической картины (гематурия, болевой синдром), отрицательных результатов бактериологических посевов и обнаружении ДНК ВГЧ-6 в моче. Больным проводили длительное лечение ганцикловиром (от 3 нед) в дозе 10 мг/кг в сутки, а у 1 больного выраженность клинических проявлений цистита потребовала увеличение дозы до 15 мг/кг через 4 дня от начала получения стандартной дозы и продолжительности терапии

до 4 нед, в результате чего достигнут положительный эффект в виде уменьшения болевого синдрома и регрессии клинической картины цистита.

Вирусный энцефалит был диагностирован у 1 больного Т-ОЛЛ в ремиссии заболевания на фоне восстановленных показателей периферической крови, на +39-й день после выполненной ауто-ТГСК. Клиническая картина включала появление головной боли, лихорадки с высокой температурой (39,3 °C), везикулярной сыпи в области ушной раковины, отсутствие менингеальной и общемозговой симптоматики. После выполненной диагностической люмбальной пункции (цитоз 99/3, представлен лимфоцитами) в первые 3 дня до диагностики этиологии проводили терапию ацикловиром, однако без эффекта: сохранялись выраженные головные боли, герпетические высыпания и лихорадка. После выявления методом ПЦР в спинномозговой жидкости ДНК ВГЧ-6 (в количестве 200 копий/мл) был назначен ганцикловир в дозе 10 мг/кг в сутки.

Клинические проявления вирусной инфекции регрессировали на 3-й день лечения (полностью исчезла сыпь, прекратилась головная боль и нормализовалась температура тела), а ДНК вируса не определялась на 15-й день терапии при еженедельном анализе. У этого больного длительно сохранялся цитоз в спинномозговой жидкости (через 1 нед терапии – 24/3, 2 нед – 30/3, 6 нед – 20/3, 8 нед – 18/3, 9 нед – 11/3). Лишь через 1,5 мес лечения, после получения трехкратного отрицательного результата ДНК вируса в ликворе и крови методом ПЦР и снижения цитоза до 20/3, больного перевели на лечение валганцикловиром в дозе 900 мг/сут. Общая продолжительность лечения противовирусными препаратами составила 14 нед (3,5 мес). Дважды была попытка закончить противовирусную терапию (на 4 нед и 6 нед терапии) после получения однократного и двукратного (на 6 нед) отрицательного результата ПЦР-исследования. После прерывания терапии на этих сроках была отмечена повторная реактивация вируса, увеличение цитоза (ДНК ВГЧ-6 менее 500 копий/мл, возрастание цитоза с 20/3 до 42/3) и возвращение клини-

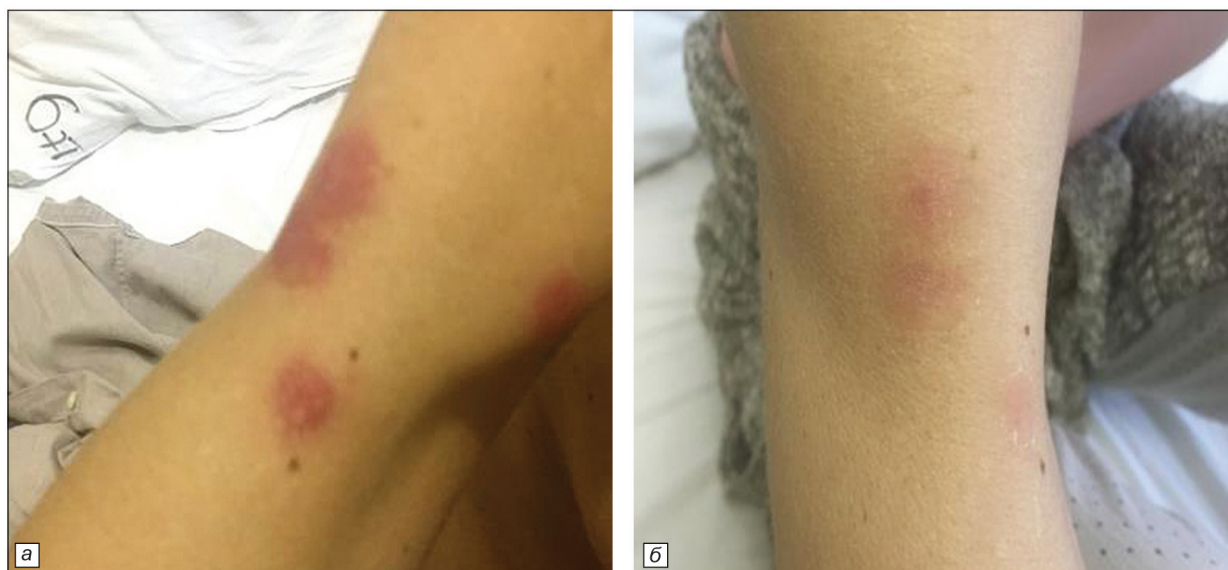


Рис. 1. Больная В., 41 год. Острый миелобластный лейкоз. Состояние после курса химиотерапии; фебрильная нейтропения.
а – дебют высыпаний; *б* – регрессия высыпаний на фоне лечения ганцикловиром.

ческих симптомов. Лечение противовирусным препаратом у этого больного завешено через 14 нед (суммарно 6 нед – внутривенная форма, 8 нед – таблетированная) при цитозе 11/3 и 4-кратном отрицательном результате ПЦР. По нашему опыту, необходимо многократное получение отрицательного результата исследования ПЦР (анализ 1 раз в неделю), а также длительное противовирусное внутривенное лечение (не менее 1 мес) в случае тяжелой вирусной инфекции.

У 2 больных ОМЛ после программных курсов химиотерапии отмечены эритематозные высыпания на коже,

возвышавшиеся над ее поверхностью, с тенденцией к слиянию, с выраженным болевым синдромом и фебрильной лихорадкой. Были исключены бактериальные и грибковые инфекции, а массивная антибактериальная терапия не давала эффекта. При биопсии этих образований данных о наличии лейкемид не получено, а методом ПЦР была выявлена ДНК ВГЧ-6 в биоптате кожи. Больным была назначена терапия ганцикловиром в дозе 10 мг/кг в сутки и высыпания значительно уменьшились на 10-й день терапии, регрессировала фебрильная лихорадка (рис. 1). В обоих случаях лечение проводили в течение 3–4 нед.



Рис. 2. Та же больная. Кожные проявления инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа.
а – дебют высыпаний; *б* – регрессия высыпаний после 10-дневного курса лечения ганцикловиром.

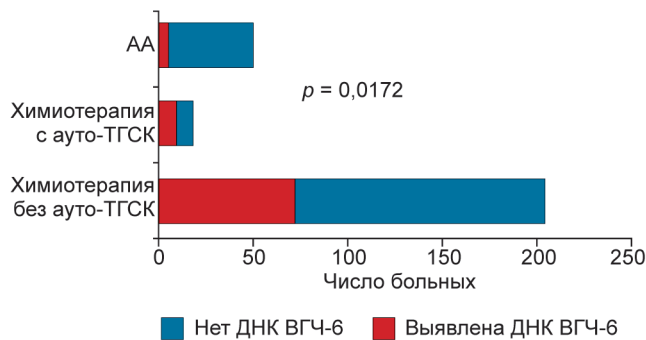


Рис. 3. Выявление ДНК вируса герпеса человека 6-го типа у больных апластической анемией (АА), с ауто-ТГСК и без ауто-ТГСК в период фебрильной цитопении.

По нашим наблюдениям, исчезновение клинических проявлений болезни еще не является показанием к прекращению лечения.

ДНК ВГЧ-6 выявлена лишь у 15,5% больных АА и, несмотря на иммунодефицитный статус и иммуносупрессивную терапию, не отмечено клинической манифестации инфекции ВГЧ-6, ни одному из больных не проводили специфическую противовирусную терапию. При сравнительном анализе ДНК ВГЧ-6 значимо реже выявлялась в группе больных АА, чем у больных, находившихся на химиотерапии (рис. 2). Частота развития вирусной инфекции не различалась в группах с трансплантацией и без нее (рис. 3). При сравнении групп больных ОЛЛ с трансплантацией и без нее не получено значимых различий в частоте детекции ДНК вируса и клинической симптоматики, что может быть связано с недостаточным количеством проанализированных пациентов.

Обсуждение

На сегодняшний день инфекцию, вызванную ВГЧ-6, рассматривают как полиморфную. Она может проявляться как в виде «внезапной экзантемы», так и вызывать поражения ЦНС (менингиты, энцефалиты), длительный субфебрилитет, респираторные, мочевые инфекции, нейтропении у иммунокомпрометированных больных [1, 10, 36]. Определяется высокая частота выявления ДНК ВГЧ 6-го типа у больных после алло-ТКМ и ауто-ТГСК крови. Одной из самых тяжелых инфекций является вирусный энцефалит, который может явиться причиной смерти больного в случае неправильной диагностики и неадекватного лечения [37–39]. Частота вирусного поражения ЦНС варьирует от 0–11,6%, чаще – у больных после алло-ТГСК [13–15, 37]. До сих пор не разработаны эффективные методы превентивной терапии онкогематологических больных, и лечение начинается тогда, когда уже есть клинические проявления поражения ЦНС [13], иногда приводящие к инвалидизации больного. В 2012 г. группа ученых из Японии [14] анализировала применение небольших доз фоскарнета (50 мг/кг в сутки) для предупреждения развития вирусных энцефалитов у больных перед алло-ТКМ и алло-ТГСК. Анализ крови на обнаружение вирусной ДНК изучали методом ПЦР каждую неделю. В группах с применением противовирусного препарата ($n = 67$) и без него ($n = 51$), оказалось, что значимых различий не выявлено: в обеих группах с одинаковой частотой встречались случаи вирусного энцефалита (9,9% против 4,5%; $p = 0,24$). Таким образом, превентивное лечение фоскарнетом в дозе 50 мг/кг в сутки не оказало влияния на частоту вирусных энцефалитов после ТКМ [14]. Лечение инфекции должно быть длительным, с постоянным контролем биологии

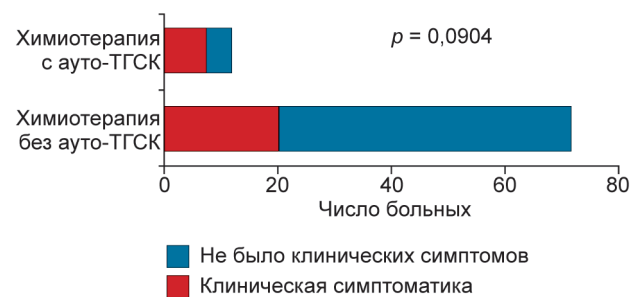


Рис. 4. Клинические проявления вируса герпеса человека 6-го типа у больных находящихся на химиотерапии с ауто-ТГСК и без ауто-ТГСК.

ческих сред на наличие копий ДНК вируса, вплоть до полной его элиминации (до снижения вирусной нагрузки ниже предела чувствительности тест-системы). На данный момент лечение инфекций, связанных с этим типом вируса, происходит в активной фазе с клинической симптоматикой, и в будущем необходимы новые исследования, направленные на поиск препарата и его дозы для профилактики иммунокомпрометированных больных.

Таким образом, наше исследование свидетельствует о высокой частоте обнаружения ДНК ВГЧ-6 у иммунокомпрометированных больных. Однако лишь у 9,5% больных мы диагностировали ассоциированную с вирусом инфекцию. Чаще всего (у 24% больных) вирусная инфекция выявляется у больных после ауто-ТГСК крови. Инфекция, ассоциированная с ВГЧ-6, требует длительного (как и в случае с ЦМВ-инфекцией) лечения внутривенной формой ганцикловира с последующим переводом на поддерживающее лечение валганцикловиром в стандартных дозах.

Своевременная диагностика и лечение инфекции, вызванной ВГЧ-6, помогли избежать неблагоприятных исходов у пациентов. У всех больных достигнута эрадикация вируса из биологических сред, восстановление нормального кроветворения, нормализация температуры тела и исчезновение других клинических проявлений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. *Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей*. СПб.: СпецЛит; 2006.
 - Чеботкевич В.Н., Абдулкадыров К.М. *Вирусные инфекции у онкогематологических больных*. СПб.: Роза Мира; 2002.
 - Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Троицкая В.В., Суворова П.А., Ярославцева Н.Г., Туполева Т.А. и др. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций у больных острыми лейкозами. *Вопросы вирусологии*. 2009; 54(1): 19–21.
 - Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2001; 3(4): 100–4.
 - Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Ретроспективный анализ применения препарата Гепримун-6 у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6-го типа. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2011; 9–10: 32–48.
- Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

- Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. *Human herpesvirus infections: The guide for physicians*. St.Peterburg: SpetsLit; 2006. (in Russian)
- Flamand L., Komaroff A.L., Arbuckle J.H., Medveczky P.G., Ablashi D.V. Review, part 1: Human herpes virus 6 basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy. *J. Med. Virol.* 2010; 82(9): 1560–8.

3. Chebotkevich V.N., Abdulkadyrov K.M. *Viral infections in oncohematological patients*. St.Peterburg: Rosa Mira; 2002. (in Russian)
4. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Troitskaya V.V., Suvorova P.A., Yaroslavtseva N.G., Tupoleva T.A., et al. Laboratory diagnostics of herpesviral infections in acute leukemia patients. *Problems of virology. Russian journal (Voprosy virusologii)*. 2009; 54(1): 19–21. (in Russian)
5. Vu T., Carrum G., Hutton G. Human herpesvirus-6 encephalitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39(11): 705–9. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705666.
6. Ogata M. Human Herpesvirus-6 in hematological malignancies. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2009; 49(2): 57–67.
7. Tormo N., Solano C., de la Camara R., Garcia-Noblejas A., Cardenoso L., Clari M.A., et al. An assessment of the effect of human herpesvirus-6 replication on active cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(5): 653–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.12.003.
8. Singh N., Paterson D.L. Encephalitis caused by human herpesvirus-6 in transplant recipients: relevance of a novel neurotropic virus. *Transplantation*. 2000; 69(12): 2474–9.
9. Shiley K., Blumberg E. Herpes Viruses in Transplant Recipients: HSV, VZV, Human Herpes Viruses and EBV. *Hematol. Oncol. Clin.* 2011; 25(1): 171–91. DOI: 10.1016/j.hoc.2010.11.012.
10. Chiu S.S., Cheung C.Y., Tse C.Y., Peiris M. Early diagnosis of primary human herpesvirus 6 infection in childhood: serology, polymerase chain reaction, and virus load. *J. Infect. Dis.* 1998; 178(5): 1250–6.
11. Dulery R., Salleron J., Dewilde A., Rossignol J., Boyle E.M., Gay J., et al. Early human herpesvirus type 6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation: a large scale clinical study. *Biol. Blood Marrow*. 2012; 18(7): 1080–9.
12. Verhoeven D.H., Claas E.C., Jol-van der Zijde C.M., Thijssen J.C., Lankester A.C., Bredius R.G., et al. Reactivation of human herpes virus-6 after pediatric stem cell transplantation: risk factors, onset, clinical symptoms and association with severity of acute graft-versus-host disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015; 34(10): 1118–27. DOI: 10.1097/INF.0000000000000824.
13. Ogata M. Human herpesvirus-6 encephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Brain Nerve*. 2015; 67(7): 919–30.
14. Ogata M., Satou T., Inoue Y., Takano K., Ikebe T., Ando T., et al. Foscarnet against human herpesvirus (HHV)-6 reactivation after allo-SCT: breakthrough HHV-6 encephalitis following antiviral prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(2): 257–64.
15. Imataki O., Uemura M. Ganciclovir-resistant HHV-6 encephalitis that progressed rapidly after bone marrow transplantation. *J. Clin. Virol.* 2015; 69(8): 176–8. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.06.097.
16. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *J. Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28(2): 313–35. DOI: 10.1128/CMR.00122-14.
17. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., Howard J., Atkinson C.E., Davies N.W., 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.
18. Schenke C., Alejandre-Alcazar M.A., Holter W., Korn K., Papadopoulos T., Kohler H. Aplastic anemia following hepatitis associated with human herpesvirus 6. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51(4): 527–9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181e9636e.
19. Chevallier P., Hebia-Fellah I., Planche L. Human herpes virus 6 infection is a hallmark of cord blood transplant in adults and may participate to delayed engraftment: a comparison with matched unrelated donors as stem cell source. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45(7): 1204–11.
20. Zerr D.M., Corey L., Kim H.W., Huang M.L., Nguy L., Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40(7): 932–40.
21. Quintela A., Escuret V., Roux S., Bonnafous P., Gilis L., Barraco F., et al.; Lyon HEMINF Study Group. HHV-6 infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: from chromosomal integration to viral co-infections and T-cell reconstitution patterns. *J. Infect.* 2016; 72(2): 214–22.
22. Ershov F.I., Ospelnikova T.P. Modern arsenal of antiherpetic drugs. *Infections and antimicrobial therapy. Russian journal (Infektsii i antimikrobnaya terapiya)*. 2001; 3(4): 100–4. (in Russian)
23. Kazmirschuk V.E., Maltsev D.V. Retrospective analysis of the use of Gepimmun-6 in patients with HHV-6 infection. *Clinical Immunology. Allergology. Infectology. Russian Journal (Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya)*. 2011; 9–10(48–49): 32–48. (in Russian)
24. Karam C., Revuelta M., Macgowan D. Human herpesvirus 6 meningoradiculitis treated with intravenous immunoglobulin and valganciclovir. *J. Neurovirol.* 2009; 15(1): 108–9.
25. Zerr D.M., Gupta D., Huang M.L., Carter R., Corey L. Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 39(3): 309–17.
26. Razonable R.R., Lautenschlager I. Impact of human herpesvirus 6 in liver transplantation. *World J. Hepatol.* 2010; 2(9): 345–53. DOI: 10.4254/wjh.v2.i9.345.
27. Hirabayashi K., Nakazawa I., Katsuyama Y., Yanagisawa T., Saito S. Successful ganciclovir therapy in a patient with human herpesvirus-6 encephalitis after unrelated cord blood transplantation: usefulness of longitudinal measurements of viral load in cerebrospinal fluid. *Infection*. 2013; 41(1): 219–23.
28. Imataki O., Uemura M. Ganciclovir-resistant HHV-6 encephalitis that progressed rapidly after bone marrow transplantation. *J. Clin. Virol.* 2015; 69(8): 176–8.
29. Razonable R.R., Hayden R.T. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26(4): 703–27.
30. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G., Ablashi D. *Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7. Diagnosis and Clinical Management*. Elsevier; 2014. DOI:10.1016/B978-0-444-62703-2.00020-3
31. Zerr D.M. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Virol.* 2006; 37(1): 52–6.
32. Ishiama K., Katagiri T., Hoshino T., Yoshida T., Yamaguchi M. Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(6): 863–9.
33. Ashshi A.M., Klapper P.E., Cooper R.J. Detection of human cytomegalovirus, human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 in urine specimens by multiplex PCR. *J. Infect.* 2003; 47(1): 59–64.
34. Asano Y., Yoshikawa T., Suga S., Yazaki T., Hirabayashi S., Ono Y., et al. Human herpesvirus 6 harboring in kidney. *Lancet*. 1989; 2(8676): 1391.
35. Arthur R.R., Shah K.V., Baust S.J., Santos G.W., Saral R. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315(4): 230–4.
36. Ongradi J., Ablashi D.V., Yoshikawa T., Stercz B., Ogata M. Roseolovirus-associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals. *J. Neurovirol.* 2017; 23(1): 1–19.
37. Harberts E., Yao K., Wohler J.E., Maric D., Ohayon J., Henkin R., Jacobson S. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108(33): 13734–9.
38. Fotheringham J., Akhyani N., Vortmeyer A. Detection of active human herpesvirus-6 infection in the brain: correlation with polymerase chain reaction detection in cerebrospinal fluid. *J. Infect. Dis.* 2007; 195(3): 450–4. DOI: 10.1086/510757.
39. Ward K.N., Andrews N.J., Verity C.M., Miller E., Ross E.M. Human herpesvirus-6 and 7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90(6): 619–23. DOI: 10.1136/adc.2004.062216.

Поступила 13.11.17

Принята к печати 29.12.17