

Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: основное клиническое значение и определения

А.А. Дмитрива[✉], М.Ю. Дроков, Т.А. Туполева, В.Г. Савченко

ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ,
125167, Россия, Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4

[✉]Автор, ответственный за переписку: Анна Александровна Дмитрива, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром НМИЦ гематологии, dr.admitrova@gmail.com

Аннотация

Цитомегаловирусная инфекция является лидирующей причиной смертности у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, особенно в ранние сроки.

Одними из наиболее значимых факторов риска развития цитомегаловирусной инфекции у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток являются цитомегаловирусная серопозитивность донора и (или) реципиента, а также недостаточная и (или) отсроченная реконституция цитомегаловирусных специфических CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Спектр клинических проявлений разнообразен: как от бессимптомного течения, так и до развития цитомегаловирусной болезни с вовлечением органов-мишеней, что случается в 10–40% случаев. На сегодняшний день доступны публикации, подтверждающие как неблагоприятное, так и «положительное» влияние цитомегаловируса на отдаленные результаты у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Острая и хроническая реакция «трансплантат против хозяина» могут также являться факторами риска развития цитомегаловирусной инфекции. В некоторых работах описано влияние цитомегаловирусной инфекции на развитие несостоятельности трансплантата. Однако известен и «противолейкемический эффект» цитомегаловирусной инфекции, когда эпизод цитомегаловирусной инфекции снижает вероятность развития рецидива у пациентов с острым миелоидным лейкозом, хроническим миелолейкозом.

Несмотря на внедрение стратегий профилактической, превентивной и таргетной терапии цитомегаловирусной инфекции, она до сих пор ухудшает посттрансплантационные показатели.

Целью этого обзора стала систематизация современных понятий, применяемых при оценке и лечении цитомегаловирусной инфекции у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, цитомегаловирусная инфекция, резистентная цитомегаловирусная инфекция, рефрактерная цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирусная болезнь

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Дмитрива А.А., Дроков М.Ю., Туполева Т.А., Савченко В.Г. Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: основное клиническое значение и определения. *Трансплантология*. 2022;14(2):210–225. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-2-210-225>

Cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical significance and definitions

A.A. Dmitrova[✉], M.Yu. Drokov, T.A. Tupoleva, V.G. Savchenko

National Medical Research Center for Hematology,
4 Noviy Zykovskiy Dr., Moscow 125167 Russia

[✉]Corresponding author: Anna A. Dmitrova, Hematologist at the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, dr.admitrova@gmail.com

Abstract

Cytomegalovirus infection is one of the critical and life-threatening infectious complications in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The most significant risk factors for the development of cytomegalovirus infection are cytomegalovirus serostatus of the donor and recipient and delayed reconstitution of cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation.

The infection may be asymptomatic or may lead to serious complications such as cytomegalovirus disease, which happens in 10-40% of cases. Cytomegalovirus infection has different impact on patients after hematopoietic stem cell transplantation. For instance, acute and chronic graft versus host disease may also be the risk factors for the development of cytomegalovirus infection. There is also information about the influence of cytomegalovirus infection on a graft failure. We also know that cytomegalovirus replication is associated with lower relapse risk in patients with acute myeloid leukemia and chronic myeloid leukemia.

Antiviral prophylaxis and preemptive therapy are good strategies to reduce the risk of the cytomegalovirus infection. Despite this, cytomegalovirus infection is still associated with decreased overall survival and increased non-relapse mortality in recipients of allogeneic stem cells.

The aim of this review is to systematize modern concepts used in the management and treatment of cytomegalovirus infections in patients after hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, cytomegalovirus infection, resistant cytomegalovirus infection, refractory cytomegalovirus infection, cytomegalovirus disease

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Dmitrova AA, Drovkov MYu, Tupoleva TA, Savchenko VG. Cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical significance and definitions. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(2):210–225. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-2-210-225>

алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДНК ЦМВ – дезоксирибонуклеиновая кислота цитомегаловируса

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТПО – реакция «трансплантат против опухоли»

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография

Введение

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из этапов программного лечения пациентов с гемобластомами и неопухольевыми заболеваниями системы крови. Риск процедуры алло-ТГСК сопряжен не только с токсичностью химиопрепаратов, используемых в программах кондиционирования, но и с осложнениями, возникающими как в ранние, так и в поздние сроки после алло-ТГСК. Одним из серьезных и жизнеугрожающих осложнений является цитомегалови-

русная (ЦМВ) инфекция, и в настоящее время она является лидирующей причиной смертности среди инфекционных заболеваний у пациентов после алло-ТГСК, особенно в первые 100 дней после алло-ТГСК [1–3].

Распространенность инфицирования ЦМВ в общей популяции составляет от 40 до 100% и имеет довольно высокую вариабельность в зависимости от региона проживания [4, 5]. У иммунокомпетентных людей ЦМВ находится под контролем иммунной системы, сохраняясь в латентном

состоянии в организме человека и не проявляясь клинически.

У иммунокомпрометированных пациентов, а именно у реципиентов солидных органов, гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), пациентов с вирусом иммунодефицита человека, пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, новорожденных, беременных, ЦМВ может приводить к развитию тяжелых поражений различных органов и систем [6].

Наиболее тяжело ЦМВ-инфекция протекает у реципиентов аллогенных ГСК. Недостаточная и (или) отсроченная реконституция ЦМВ-специфических CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов после алло-ТГСК предрасполагает к развитию ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни [7, 8].

Варианты течения ЦМВ-инфекции у реципиентов аллогенных ГСК различны: от бессимптомной ЦМВ-инфекции до тяжелой ЦМВ-болезни с множественным поражением органов [9, 10]. Помимо поражения органов ЦМВ-инфекция при алло-ТГСК может оказывать прямое действие на трансплантат, а именно играть роль в развитии несостоятельности трансплантата, длительной цитопении, ведущей к развитию других бактериальных и грибковых инфекций [11, 12].

ЦМВ-серопозитивность (положительный анализ на антитела к ЦМВ – анти-CMV-IgG) широко распространена во всем мире. Статус ЦМВ донора и реципиента является решающим фактором в выборе схемы профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), поэтому в условиях поиска неродственного донора не всегда удается выбрать серонегативного донора для реципиента аллогенных ГСК [4].

По различным данным ЦМВ-инфекция наблюдается у примерно 60–70% ЦМВ-серопозитивных пациентов, а первичная ЦМВ-инфекция поражает от 20 до 30% ЦМВ-серонегативных пациентов, которым алло-ТГСК была выполнена от серопозитивного донора [13].

Кроме того описана связь ЦМВ-инфекции с РТПХ, а именно тот факт, что РТПХ и иммуносупрессивная терапия, применяемая для ее лечения, повышают риск развития ЦМВ-инфекции. В некоторых работах описан и обратный эффект, когда эпизод ЦМВ-инфекции был ассоциирован с дебютом РТПХ [14, 15].

Описаны также и «положительные» явления ЦМВ. ЦМВ-инфекция приводит к потенцированию противоопухолевого эффекта (индуцирует реакцию «трансплантат против опухоли» (РТПО)), что препятствует развитию рецидива у

пациентов с острым миелоидным лейкозом, хроническим миелолейкозом [16, 17].

Несмотря на широкое внедрение стратегии по профилактике ЦМВ-инфекции у реципиентов аллогенных ГСК, превентивной и таргетной терапии ЦМВ-инфекции, летальность, связанная с этим, среди реципиентов ГСК по-прежнему высока и по разным данным составляет 45–60% [8].

В данной работе систематизированы современные понятия, применяемые при оценке ЦМВ-инфекции у пациентов после алло-ТГСК. На основании анализа литературных источников нами предложены схемы стратегии диагностики ЦМВ-инфекции, позволяющие упростить оценку клинических и лабораторных признаков ЦМВ-инфекции у реципиентов аллогенных ГСК.

Понятие ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни

В настоящее время в клинической практике для пациентов после алло-ТГСК были сформированы ключевые понятия, применяемые при установлении диагноза и варианта ЦМВ-инфекции, оценке ответа на терапию и констатации резистентности к противовирусным препаратам [18]. При этом ЦМВ-инфекция при алло-ТГСК имеет свои особенности диагностики, что и нашло отражение в этом обзоре.

ЦМВ-инфекция (эквивалентным является термин *ЦМВ-репликация*) – состояние, характеризующееся изоляцией вируса и (или) детекцией вирусных белков (антигена) и (или) нуклеиновых кислот в любой биологической жидкости или ткани организма независимо от наличия или отсутствия любых клинических проявлений [18]. Важно отметить, что установление диагноза ЦМВ-инфекции не связано с наличием или отсутствием клинических симптомов и не во всех случаях требует начала таргетной терапии (не путать с превентивной терапией).

ЦМВ-болезнь – это ЦМВ-инфекция, протекающая с поражением органов-мишеней, и имеющая молекулярно-генетическое, культуральное, гистологическое и (или) иммуногистохимическое подтверждение поражения цитомегаловирусом определенного органа. Органом-мишенью может выступить любой орган реципиента. Важно отметить, что без детекции цитомегаловируса в ткани органа-мишени говорить о ЦМВ-болезни нельзя, даже в том случае если клиническое улучшение было получено при эмпирическом назначении противовирусных препаратов.

Современные методы детекции цитомегаловируса

Существует несколько основных методов выявления ЦМВ.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Полимеразная цепная реакция – широкодоступный, быстрый и чувствительный метод диагностики ЦМВ-инфекции. Метод обнаруживает и количественно определяет нуклеиновые кислоты ЦМВ [19].

ДНК может быть извлечена из цельной крови, лейкоцитов, плазмы или любой другой ткани (образцы ткани) или жидкости (моча, спинномозговая жидкость, жидкость бронхоальвеолярного лаважа и др.). ПЦР-анализ на ЦМВ может быть качественным, когда подтверждается наличие или отсутствие ЦМВ в исследуемом образце, или количественным, при котором измеряется количество вирусной ДНК в соответствующем образце [20, 21].

Преимуществами ПЦР являются возможность одномоментной обработки большого количества образцов за небольшой промежуток времени, определение вирусной нагрузки с высокой чувствительностью, а также проведение анализа несмотря на цитопению [19].

На основании результатов ПЦР-диагностики выделяют такое понятие, как ДНКемия.

ДНКемия – это обнаружение ДНК цитомегаловируса в цельной крови, образцах плазмы, сыворотки, в лимфоцитах периферической крови.

Определение антигенемии ЦМВ pp65

Антиген ЦМВ pp65 – это структурный белок ЦМВ, который выявляется в лейкоцитах периферической крови во время активной ЦМВ-инфекции. Для определения антигенемии используется моноклональное антитело к антигену pp65. Определение pp65 проводят методом иммунофлуоресцентного окрашивания. Результат указывается как количество pp65-положительных клеток на количество подсчитанных лейкоцитов.

Таким образом, *антигенемия* – это выявление pp65 (антигена цитомегаловируса) в лейкоцитах периферической крови. Поскольку метод обнаруживает вирусный белок в лейкоцитах, он неинформативен у пациентов с лейкопенией. Количественная ПЦР предпочтительнее теста на антиген для пациентов с лейкопенией [19, 22, 23].

Культуральные методы диагностики

Культуральный метод состоит из оценки цитопатического эффекта ЦМВ на человеческие фибробласты [19]. В этом подходе используют биоматериал человека (кровь и другие биологические жидкости), которые помещают на питательную среду вместе с клетками фибробластов человека. Фибробласты инфицируются ЦМВ, после чего в течение периода времени от 2 до 21 дней можно оценить прямой цитопатический эффект ЦМВ, напрямую связанный с количеством вируса в образце). Из минусов стоит отметить, что этот метод диагностики требует 2–3 недели исследования, что неприменимо у тяжелых пациентов после алло-ТГСК [19]. Также культуральный метод обладает более низкой специфичностью для диагностики ЦМВ-инфекции по сравнению с количественной ПЦР и детекцией антигена pp65 [19].

На основании результатов культуральных методов диагностики заключение может звучать как *виремия*, то есть выявление ЦМВ культуральными методами.

Иммуногистохимические методы диагностики

С помощью гистологических и иммуногистохимических методов могут быть выявлены антигены ЦМВ, а также цитопатические изменения в образцах тканей, характерные для ЦМВ-инфекции. Анализ выполняют непосредственно на образцах тканей, что является очень специфичным для диагностики ЦМВ-болезни [19, 24]. Ограничивающим фактором исследования является инвазивность процедуры получения материала, однако в настоящее время для установления диагноза ЦМВ-болезни это имеет решающее значение.

Иммуногистохимическое исследование проводят в основном на образцах тканей и (или) биологических жидкостей, как правило, используют замороженные срезы образцов биопсийной ткани и (или) центрифугирование клеток на предметном стекле, затем наносятся моно- или поликлональные антитела против антигенов ЦМВ и далее визуализируют с помощью стандартных методик (иммуноферментной, иммунофлуоресцентной). Этот метод является более чувствительным и высоко специфичным по сравнению с гистологическим исследованием, но очень трудоемок и требует наличия опытного персонала [25].

ЦМВ-инфекция в клинической практике

Основные определения для ЦМВ-инфекции были разработаны группой “The CMV Drug Development Forum” для применения их у реципиентов трансплантированных солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток [26].

Цитомегаловирусом может быть инфицирован реципиент аллогенных ГСК, донор или и донор, и реципиент. Выделяют несколько состояний, ассоциированных с ЦМВ, а именно первичная ЦМВ-инфекция, реинфекция, реактивация ЦМВ, а также рецидивирующая ЦМВ-инфекция [27].

Первичной ЦМВ-инфекцией называют впервые выявленную ЦМВ-инфекцию у пациента, у которого до алло-ТГСК не было доказано присутствие ЦМВ ни молекулярными, ни серологическими методами диагностики.

Реинфекция ЦМВ – это вариант ЦМВ-инфекции, когда у реципиента обнаружен новый штамм цитомегаловируса, отличный от первоначального. Для подтверждения используют методы секвенирования. Без этого подтверждения установление реинфекции невозможно.

Реактивация ЦМВ – это вариант ЦМВ-инфекции, для которого характерно обнаружение вирусных штаммов (ранее выявляемого и текущего), неразличимых при секвенировании областей вирусного генома [18]. Риск реактивации выше в условиях иммуносупрессии, а также ассоциирован с высоким риском развития ЦМВ-болезни с вовлечением органов-мишеней, несостоятельности трансплантата, лейкопении, посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний и высокой смертностью [28, 29].

Без этого подтверждения установление реактивации ЦМВ-инфекции невозможно.

Учитывая важность правильной терминологии, а следовательно и адекватной тактики ведения и лечения соответствующего состояния на фоне ЦМВ-инфекции, на основании анализа литературных источников [26, 27] мы сформулировали схему, по которой могут быть определены понятия реактивации, реинфекции и эпизода ЦМВ-инфекции, которые отражены на рис. 1.

Рецидивирующей ЦМВ-инфекцией обозначают выявление новой ЦМВ-инфекции у пациента с ранее диагностированной и пролеченной ЦМВ-инфекцией спустя минимум 4 недели активного наблюдения после момента излечения. Рецидивирующая ЦМВ-инфекция может быть результатом реактивации латентного вируса (реактивация) или повторного инфицирования (реинфекция) [18].

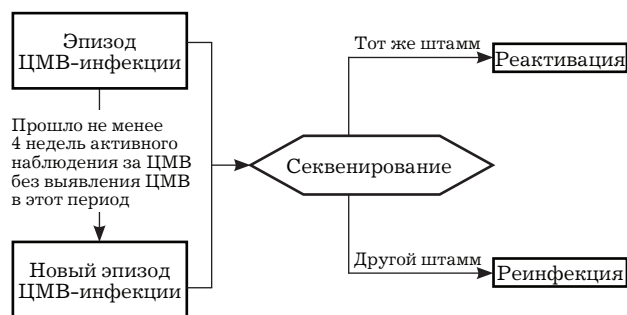


Рис. 1. Определение варианта цитомегаловирусной инфекции [26, 27]

Fig. 1. Differentiating the cytomegalovirus infection types [26, 27]

Современное представление о ЦМВ-инфекции подчеркивает, что реинфекция происходит довольно часто. Но «клиническое» применение терминов «реинфекция» и «реактивация» в рутинной практике фактически невозможно, так как секвенирование образцов ДНК ЦМВ выполняют очень редко [30].

Исходя из этого, в клинической практике использование терминов «реактивация» и «реинфекция» невозможно за исключением тех случаев, когда выполняется секвенирование архивных и текущих образцов и можно доказать сходство или различие с предшествующими штаммами.

ЦМВ-болезнь

ЦМВ-болезнь развивается у 10–40% пациентов, перенесших алло-ТГСК [31–33].

За последние несколько десятилетий были достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни. В ходе клинических исследований стала очевидной необходимость повсеместного применения единой терминологии для определения состояний и осложнений, ассоциированных с ЦМВ.

В качестве первой попытки выработать единые подходы к диагностике и лечению ЦМВ-инфекции в материалах 4-й Международной конференции по ЦМВ во Франции в 1993 г. были опубликованы основные положения и определения [34]. Затем эти определения были обновлены на 5-й Международной конференции по ЦМВ в Стокгольме в 1995 г. [34] и применялись вплоть до 2002 г., когда P. Ljungman и коллеги опубликовали обновленные и расширенные определения понятий ЦМВ-инфекции, применяемые у пациентов после трансплантации, а также у других иммунокомпрометированных пациентов [34]. Эти

определения широко применяются клиницистами разных стран и не имеют альтернатив.

ЦМВ-болезнь включает в себя две клинические формы: непосредственно ЦМВ-болезнь с вовлечением органов-мишеней и ЦМВ-синдром.

ЦМВ-синдром – это состояние, которое диагностируют у только у реципиентов трансплантированных солидных органов [35]. Оно включает в себя признаки ЦМВ-инфекции, лихорадку более 38°C не менее 2 дней, нарастающую общую слабость, лейкопению, нейтропению, тромбоцитопению, повышение печеночных аминотрансфераз более двух норм (не применимо к реципиентам печени). При ЦМВ-синдроме обнаружение ЦМВ в тканях не является обязательным, но все равно требуется подтверждение ЦМВ-инфекции [18, 36]. Понятие ЦМВ-синдрома не может применяться для реципиентов аллогенных ГСК, так как невозможно исключить другие причины, которые могли бы привести к тем же клиническим и лабораторным проявлениям, что и при ЦМВ-синдроме, даже несмотря на то, что в ряде случаев у пациентов после алло-ТГСК применение противовирусных препаратов помогает достичь клинических улучшений (снижение температуры, разрешение цитопении и т.д.). Таким образом, у реципиентов аллогенных ГСК при выявлении ДНК ЦМВ в крови и наличии клинических проявлений, характерных для ЦМВ-синдрома, мы можем говорить только о ЦМВ-инфекции, но не о ЦМВ-синдроме.

Признаки и симптомы ЦМВ-болезни с вовлечением органов-мишеней бывает трудно распознать. Для подтверждения ЦМВ-болезни с вовлечением органов-мишеней необходимо наличие клинических симптомов, соответствующих поражению органа-мишени, а также определение ЦМВ в биоптате органа-мишени.

При установлении диагноза ЦМВ-болезни с поражением органа-мишени применяют дополнительные определения к диагнозу, а именно понятия «доказанная» (подтвержденная), «вероятная» и «возможная» ЦМВ-болезнь. Следует отметить, что эта классификация неприменима абсолютно ко всем органам.

Понятие «доказанная ЦМВ-болезнь с вовлечением органов-мишеней» применимо только для диагностики ЦМВ-пневмонии, ЦМВ-болезни с вовлечением ЖКТ. Варианты доказанной и вероятной ЦМВ-болезни применяют как для предыдущих состояний, так и для диагноза ЦМВ-энцефалита. Для вышеописанных вариантов ЦМВ-болезни, а также при вовлечении иных

органов-мишеней характерен диагноз «вероятная ЦМВ-инфекция».

Наиболее частые варианты ЦМВ-болезни с вовлечением органов-мишеней указаны в таблице. В таблице не указаны другие формы ЦМВ-болезни, учитывая редкость развития ЦМВ-болезни с вовлечением других органов. Подход к диагностике ЦМВ-болезни другого органа-мишени схож с предложенным в таблице алгоритмом диагностики.

Отдельного внимания заслуживает вопрос обнаружения ДНК ЦМВ в костном мозге. Следуя критериям диагностики, предложенными P. Ljungman et al., для верификации ЦМВ-болезни органа-мишени необходимо поражение органа, что проявляется соответствующими клиническими симптомами, а также обнаружение ДНК ЦМВ молекулярным методом в биоптате (или) гистологическое подтверждение ЦМВ [18]. Согласно принятым классификациям и определениям костный мозг является тканью [37], в связи с чем понятие ЦМВ-болезни с вовлечением костного мозга в клинической практике не применяют. Таким образом, в случае развития цитопений и выявления ЦМВ при гистологическом исследовании можно говорить лишь о ЦМВ-инфекции, но не о ЦМВ-болезни.

Понятие профилактики, превентивной терапии и таргетной терапии ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни

В настоящее время не существует единого руководства по стратегии мониторинга и предотвращения ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни. В частности, нет стандартных пороговых значений для начала терапии при оценке ДНКемии при мониторинге ЦМВ-инфекции.

Существует несколько подходов к контролю ЦМВ-инфекции: профилактика, превентивная терапия и таргетная терапия.

Профилактика ЦМВ-инфекции

Профилактика ЦМВ-инфекции – это проведение мероприятий, направленных на предотвращение ЦМВ-инфекции у серопозитивных реципиентов, а также предотвращение развития первичной ЦМВ-инфекции, ЦМВ-реактивации или рецидивирующей ЦМВ-инфекции.

Стратегия профилактики означает назначение противовирусных препаратов всем реципиентам аллогенных ГСК в течение длительного периода в качестве универсальной профилактики вирусных инфекций. Основная цель этого подхо-

Таблица. Критерии диагностики вариантов цитомегаловирусной болезни с вовлечением органов-мишеней
Table. Criteria for the diagnosis of cytomegalovirus disease

ЦМВ-болезнь органа-мишени	Доказанная (подтвержденная)	Вероятная	Возможная
ЦМВ-пневмония	– Клиническая картина пневмонии – Обнаружение ДНК ЦМВ в ткани (биоптате)	– Клиническая картина пневмонии – Обнаружение ДНК ЦМВ в жидкости БАЛ	– Обнаружение ДНК ЦМВ в ткани (биоптате) или жидкости БАЛ
ЦМВ с поражением ЖКТ	– Клиническая симптоматика поражения верхнего и (или) нижнего отдела ЖКТ – Обнаружение ДНК ЦМВ в ткани (биоптате) – Гистологические изменения, характерные для ЦМВ вне зависимости от наличия или отсутствия РТПХ (гигантские инфицированные клетки с измененным ядром, имеют характерный вид «совиного глаза»)	– Клиническая симптоматика поражения верхнего и (или) нижнего отдела ЖКТ – Обнаружение ДНК ЦМВ в ткани (биоптате)	– Обнаружение ДНК ЦМВ в ткани (биоптате)
ЦМВ-гепатит	– Клиническая картина гепатита и лабораторные изменения (нарастание АЛТ, АСТ, общего билирубина) – Обнаружение ДНК ЦМВ в ткани (биоптате) – Исключение иных причин гепатита	—	—
ЦМВ-ретинит	– Характерная для ЦМВ офтальмологическая картина – Обнаружение ДНК ЦМВ в витреальной жидкости	—	—
ЦМВ-энцефалит, -вентрикулит	– Клиническая картина поражения ЦНС – Обнаружение ДНК ЦМВ в ткани (биоптате)	– Клиническая картина поражения ЦНС – Обнаружение ДНК ЦМВ в ликворе (исключая контаминацию кровью) – Результаты ЭЭГ	—
ЦМВ-нефрит	– Клиническая картина нефрита – Обнаружение ДНК ЦМВ в ткани (биоптате) – Гистологические изменения, характерные для ЦМВ (гигантские инфицированные клетки с измененным ядром, имеют характерный вид «совиного глаза»)	—	—
ЦМВ-цистит	– Клиническая картина цистита – Обнаружение ДНК ЦМВ в ткани (биоптате) – Гистологические изменения, характерные для ЦМВ (гигантские инфицированные клетки с измененным ядром, имеют характерный вид «совиного глаза»)	—	—
ЦМВ-миокардит	– Клиническая картина миокардита – Обнаружение ДНК ЦМВ в ткани (биоптате) – Гистологические изменения, характерные для ЦМВ (гигантские инфицированные клетки с измененным ядром, имеют характерный вид «совиного глаза»)	—	—
ЦМВ-синдром	—	– Обнаружение ЦМВ в крови и наличие не менее двух симптомов: 1. Лихорадка более 38°C не менее 2 дней 2. Новое или усиленное недомогание (степень токсичности 2) или новое или повышенное утомление (степень токсичности 3) 3. Лейкопения, нейтропения по двум измерениям интервалом не менее 24 часов 4. Более 5% атипичных лимфоцитов 5. Тромбоцитопения 6. Повышение печеночных аминотрансфераз более двух норм (не применимо к реципиентам печени)	—

Примечания: ДНК ЦМВ – дезоксирибонуклеиновая кислота цитомегаловируса, БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЦНС – центральная нервная система, ЭЭГ – электроэнцефалография

да – предотвратить развитие ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни.

Помимо противовирусных препаратов для профилактики ЦМВ-инфекции следует в качестве заместительной гемотрансфузионной терапии использовать компоненты крови от ЦМВ-серонегативных доноров или лейкоцит-редуцированные компоненты крови [38–40].

Превентивная терапия

Превентивная терапия (иногда называемая «превентивная профилактика») – это стратегия, при которой противовирусные препараты назначают при бессимптомной ЦМВ-инфекции, обнаруженной с помощью скринингового анализа [41]. В настоящее время превентивная терапия, основанная на мониторинге ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР, является основой, позволяющей улучшить посттрансплантационные показатели, однако применение этой стратегии остается на усмотрение трансплантационного центра и зависит от его возможностей [42].

Превентивная терапия включает регулярное ПЦР-исследование образцов крови и назначение противовирусных препаратов при обнаружении ДНК ЦМВ, что предотвращает развитие ЦМВ-болезни [38].

В некоторых исследованиях превентивную терапию начинали при обнаружении методом ПЦР ДНК ЦМВ менее 1500 МЕ/мл (=1000 копий/мл) [43]. В другом проспективном исследовании порог 3,983 МЕ/мл и выше считали показанием для начала превентивной терапии у реципиентов солидных органов [44]. Но пороговое значение для старта терапии варьирует в разных центрах в зависимости от метода детекции ЦМВ-инфекции и оценки факторов риска пациента.

Длительность превентивной терапии должна составлять не менее 2 недель, и она считается эффективной при наличии хотя бы одного отрицательного ПЦР-теста [38, 41].

Нарастание вирусной нагрузки в течение первых 2 недель терапии не требует смены терапии. Если спустя 2 недели превентивной терапии методом ПЦР детектируется цитомегаловирус, следует рассмотреть более длительный прием противовирусных препаратов [38].

В случае повторного выделения ДНК ЦМВ методом ПЦР превентивную терапию можно проводить тем же лекарственным препаратом. Следует также отметить, что эффективность терапии может быть усилена за счет снижения дозы иммуносупрессивных препаратов [38].

Превентивная терапия показала свою эффективность в предотвращении развития ЦМВ-болезни и имеет преимущества, ограничивая токсичность и затраты на раннем этапе после алло-ТГСК [42, 45]. Превентивная терапия может использоваться как отдельная стратегия, так и в сочетании с противовирусной профилактикой [38].

Таргетная терапия ЦМВ-инфекции

Таргетная (этиотропная) терапия ЦМВ-инфекции – это назначение противовирусных препаратов для лечения ЦМВ-инфекции, сопровождающейся клиническими симптомами. Длительность терапии варьирует и зависит от назначаемого препарата, дозы, ответа на противовирусную терапию [38].

Продолжительность лечения определяется индивидуально, исходя из клинической симптоматики и варианта ЦМВ-инфекции, но как правило, таргетное лечение проводится не менее чем 2 недели [38].

Критерии оценки ответа на противовирусную терапию

При оценке неэффективности проводимой противовирусной терапии используют следующие понятия: «рефрактерная» и «резистентная ЦМВ-инфекция».

Рефрактерная и резистентная ЦМВ-инфекция у реципиентов ГСК остается сложной проблемой из-за ограниченного числа доступных противовирусных препаратов в РФ и связанных с ними серьезных токсических эффектов [46, 47]. В зависимости от ответа на противовирусную терапию и клинического течения заболевания рабочей группой по изучению резистентности ЦМВ-инфекции (CMV Resistance Working Group) были выделены понятия рецидивирующей и рефрактерной ЦМВ-инфекции [18, 26].

Рефрактерная ЦМВ-инфекция – это вариант ЦМВ-инфекции, при котором количество ДНК в крови нарастает (не менее чем в 10 раз) минимум после 2 недель адекватной (в рекомендуемых дозах) противовирусной терапии. Важно отметить, что в первые 2 недели от начала противовирусной терапии нарастание вирусной нагрузки не рассматривается как рефрактерность, так как в этот период продолжается активная репликация цитомегаловируса. То есть выполнение мониторинга в первые 14 дней после начала терапии не дает дополнительной информации о рефрактерности или о наличии/отсутствии ответа на

терапию. Также стоит отметить, что если применение противовирусных препаратов применяется в субтерапевтических дозах, то увеличение вирусной нагрузки в этом случае не может расцениваться как рефрактерность.

Вероятная рефрактерная ЦМВ-инфекция – это персистенция вирусной нагрузки ЦМВ, которая длится как минимум 2 недели после начала адекватной противовирусной терапии в рекомендуемых дозах. Однако персистенция ДНК ЦМВ менее 1000 МЕ/мл не должна рассматриваться как рефрактерная ЦМВ-инфекция.

Резистентная ЦМВ-инфекция – это снижение восприимчивости к одному или нескольким противовирусным препаратам в связи с генетической мутацией вируса. Как правило, мутации вируса затрагивают гены, участвующие в анаболизме противовирусных препаратов, например, мутации в генах UL54, UL97, UL56/89/51 и др. [46]. Вирусные мутации выявляются только методами секвенирования вирусного генома [26]. Повышение дозы противовирусных препаратов может быть опцией для лечения резистентной ЦМВ-инфекции. Кроме того, важным является снижение доз иммуносупрессивной терапии, проводимой также пациенту. В мировой практике в качестве рекомендаций для лечения резистентной ЦМВ-инфекции используют альтернативные противовирусные препараты, которые в настоящий момент не зарегистрированы в РФ, например, марибавир [38, 48].

Несмотря на стратегии профилактики, превентивной терапии и таргетного лечения ЦМВ-инфекции, резистентность к противовирусным препаратам остается серьезной проблемой у реципиентов аллогенных ГСК. Резистентность к противовирусным препаратам развивается по разным данным у 1–40% пациентов после алло-ТГСК и обычно приводит к пролонгации назначения противовирусных препаратов [38, 49].

Резистентность к противовирусным препаратам можно заподозрить, когда по данным лабораторных исследований нарастает антигенемия или количество копий ЦМВ, клинически происходит ухудшение течения ЦМВ-болезни органа-мишени и при отсутствии ответа на проводимое лечение спустя 2 недели терапии [38].

Таким образом, отличие определений «рефрактерная ЦМВ-инфекция» и «резистентная ЦМВ-инфекция» заключается в том, что рефрактерность – это клиническое определение, основанное на критериях ответа на противовирусную терапию, в то время как резистентная

ЦМВ-инфекция является понятием, основанным на лабораторном определении лекарственно-устойчивого генотипа или мутаций, которые отвечают за устойчивость к противовирусным препаратам.

В связи с увеличением числа выполненных алло-ТГСК и, следовательно, связанных с ними осложнений, мы проанализировали публикации, посвященные определению и ведению пациентов с ЦМВ-инфекцией [18, 26, 27]. На основании этих работ мы предлагаем схему, поэтапно иллюстрирующую алгоритм и стратегию диагностики ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни у пациентов после алло-ТГСК, а также варианты эффективности и неэффективности противовирусной терапии. Схема отражена на рис. 2.

Критерии оценки ответа на противовирусную терапию при констатации ЦМВ-болезни

В рамках терапии ЦМВ-болезни также выделяют варианты ответа на терапию.

Так, *рефрактерная ЦМВ-болезнь* – ухудшение клинических симптомов, соответствующих поражению органа-мишени, после 2 недель противовирусной терапии в рекомендуемых дозах. При определении рефрактерности ЦМВ-болезни необходимо исключить другие причины, которые привели к поражению органа (например, иной инфекционный агент, реакция «трансплантат против хозяина» и др.).

Вероятная рефрактерная ЦМВ-болезнь – «недостаточное» улучшение клинической симптоматики поражения органа-мишени как минимум спустя 2 недели после начала противовирусной терапии в рекомендуемых дозах.

Цитомегаловирусная инфекция и реакция «трансплантат против хозяина»

Давно показано, что ЦМВ-инфекция играет роль в повышении риска развития РТПХ [14, 15]. По данным A. Grefte et al. инфицированные ЦМВ эндотелиальные клетки начинают продуцировать провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 6, который имеет решающее значение в начальной фазе развития РТПХ, что ведет к увеличению частоты возникновения данного аллоиммунного осложнения [50].

Помимо этого было показано, что применяемая для лечения РТПХ иммуносупрессивная терапия, также повышает риск развития ЦМВ-инфекции [51]. При острой РТПХ II–IV степени, сопровождаемой терапией системными глюкокор-

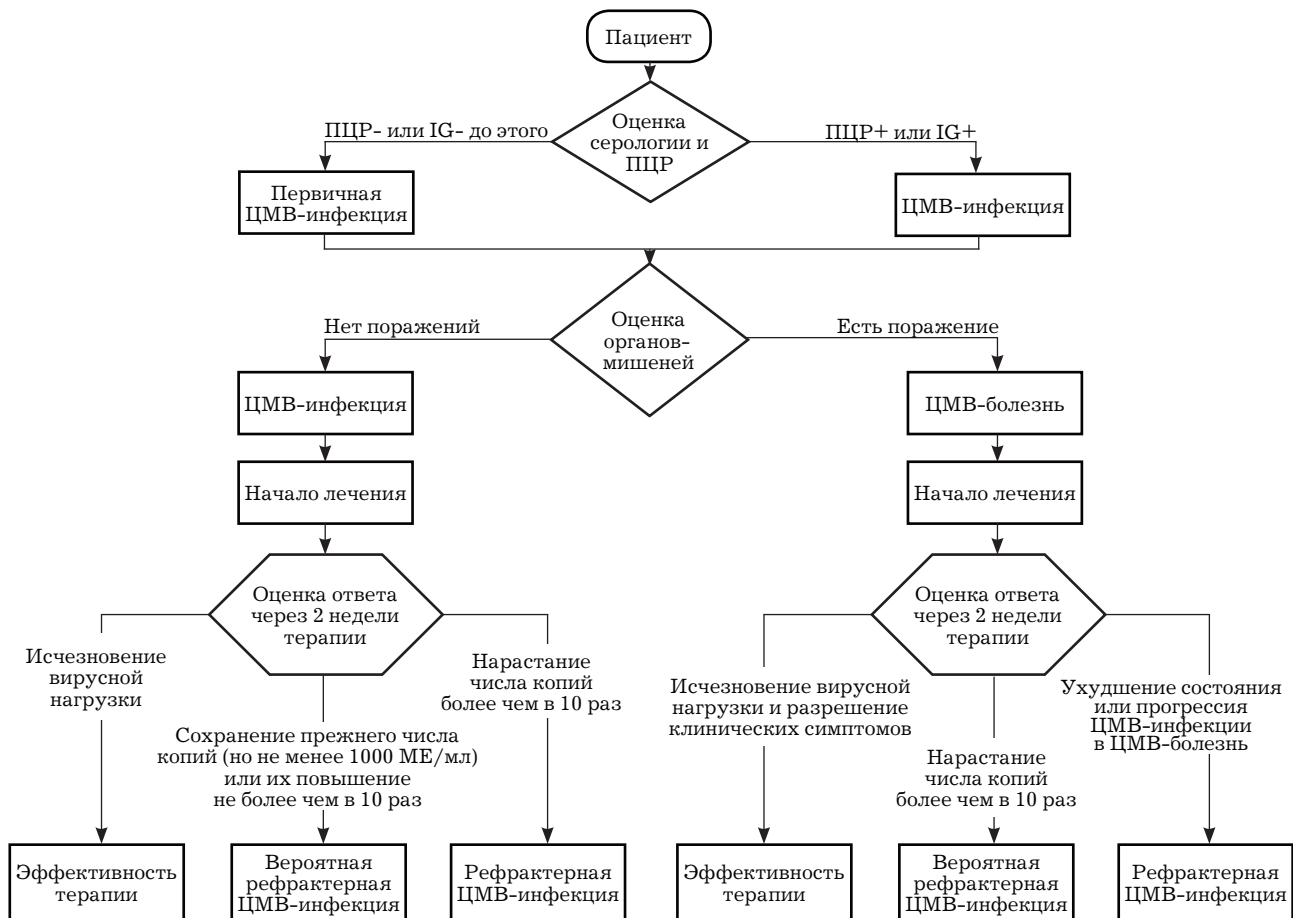


Рис.2. Алгоритм диагностики цитомегаловирусной инфекции и цитомегаловирусной болезни [18, 26, 27]

Fig.2. Algorithm for the diagnosis and management of cytomegalovirus infection and cytomegalovirus disease [18, 26, 27]

тикогестероидами, риск развития ЦМВ-инфекции составляет 61%. Это значимо выше, чем при острой РТПХ I степени без проведения системной терапии глюкокортикостероидами – 35% [51]. В других работах, как например, описано Р. Teira et al., было установлено, что обнаружение ЦМВ-репликации в ранние сроки после алло-ТГСК не ассоциировано с вероятностью развития хронической РТПХ [2].

Цитомегаловирусная инфекция и рецидив

Впервые В. Lounqvist в 1986 г. описал потенциальное влияние ЦМВ-инфекции на снижение вероятности развития рецидива лейкоза у пациентов после алло-ТГСК [52]. В последующем появились и другие работы. Так, в работе N. Cantoni et al. ЦМВ-серопозитивность донора и реципиента были ассоциированы с более низкой вероятностью развития рецидива у детей с острыми лейкозами после алло-ТГСК [53]. В рабо-

те А. Elmaagacli et al. у пациентов с острым миелодным лейкозом (ОМЛ) частота развития рецидива у пациентов с ЦМВ-инфекцией и без ЦМВ-инфекции составила 9% и 42% соответственно [54]. В публикации М. Green et al. на большой когорте пациентов было показано, что развитие ЦМВ-инфекции в первые 100 дней после алло-ТГСК связано с умеренным снижением риска развития раннего рецидива у пациентов с ОМЛ [55]. По данным Р. Teira et al. ЦМВ-серопозитивность донора и реципиента также была ассоциирована с более низкой частотой развития рецидива ОМЛ [2]. В публикации S. Ito et al. было показано, что ЦМВ-инфекция, возникающая до 100 дня после алло-ТГСК, является независимым фактором, ассоциированным с уменьшением вероятности развития рецидива у пациентов с хроническим миелолейкозом [56]. Для пациентов с острым лимфобластным лейкозом, миелодиспластическим

синдромом и лимфопролиферативными заболеваниями такой связи не было обнаружено [16, 57].

Наблюдаемый противолейкемический эффект может быть опосредован индуцированной цитомегаловирусом экспансией донорских NKG2C+ NK-клеток и $\gamma\delta$ T-клеток, а также CD8+ клеток, коэкспрессирующих CD56+ и CD57+. NKG2C+ NK-клетки, NKG2C+ T-клетки, KIR-экспрессирующие NK-клетки и $\gamma\delta$ T-клетки активируют цитотоксические T- и NK-клетки, которые вероятнее всего атакуют и инфицированные ЦМВ опухолевые клетки, таким образом усиливают РТПО, что в свою очередь ведет к снижению вероятности развития рецидива [58].

Описаны и другие механизмы, когда при ЦМВ-инфекции может происходить экспансия зрелых NK-клеток CD56dimNKG2C+ CD57+, которые усиливают продукцию интерферона гамма и опосредуют РТПО, [59] а также механизмы перекрестного реагирования $\gamma\delta$ T-клеток, распознающих пептиды ЦМВ и реагирующих против опухолевых клеток [60].

Таким образом, реакция иммунной системы на ЦМВ-инфекцию может снижать вероятность развития рецидива у пациентов с острым миелоидным лейкозом, хроническим миелолейкозом [61], однако стоит принимать во внимание тот факт, что у пациентов с ЦМВ-инфекцией после алло-ТГСК летальность, не связанная с рецидивом, остается высокой [49] и по данным С. Solano et al. составляет 23% в течение 1 года после алло-ТГСК [62]. Также, несмотря на достаточное количество публикаций, посвященных взаимосвязи ЦМВ-инфекции и рецидива, ряд авторов выдвинули предположение, что ЦМВ-специфичный T-клеточный иммунитет как таковой не влияет на риск развития рецидива, и вероятнее скорость и адекватность реконституции иммунной системы после алло-ТГСК в целом играют в этом ключевую роль [63, 64].

Цитомегаловирусная инфекция и несостоятельность трансплантата

Несостоятельность трансплантата является серьезным осложнением после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и определяется как отсутствие первоначально приживления донорских клеток (первичная несостоятельность трансплантата) или потеря донорского кроветворения после первоначального приживления (вторичная несостоятельность трансплантата) [65]. Факторы риска несостоятельности трансплантата включают несов-

местимость по HLA, АВ0, применение режимов кондиционирования пониженной интенсивности, диагноз заболевания (апластическая анемия, гемоглобинопатия, миелодиспластический синдром, миелофиброз), применение костного мозга в качестве источника ГСК, дозу CD34+ клеток, применение T-клеточной деплеции [66, 67].

Роль ЦМВ в развитии несостоятельности трансплантата продолжает обсуждаться. Доказательных исследований, подтверждающих влияние ЦМВ-инфекции на несостоятельность трансплантата у реципиентов аллогенных ГСК, немного. S.-Y. Cho et al. отмечают, что ЦМВ-инфекция может быть ассоциирована с развитием цитопении и, следовательно, развитием несостоятельности трансплантата, однако прямой связи в их исследовании установлено не было [11].

В работе С. Solano et al. на большом количестве пациентов не было показано взаимосвязи между ранней репликацией и таким осложнением как несостоятельность трансплантата [68]. Более детально вопрос о «несостоятельности» изучен у реципиентов солидных органов. Инфицирование донора ЦМВ приводило к развитию отторжения среди реципиентов печени [69–71], почки [72–74]. Также у пациентов после трансплантации почки описан механизм отторжения трансплантата, когда инфицирование цитомегаловирусом эндотелиальных клеток сосудов приводит к васкулопатиям и отторжению [72]. На основании описанных механизмов развития несостоятельности трансплантата у реципиентов солидных органов можно предположить, что несостоятельность у реципиентов аллогенных ГСК происходило с подобным механизмом развития, т.е. инфицирование ЦМВ гемопоэтических клеток донора и иммунный ответ, связанный с этим, потенциально могут выступить причиной развития несостоятельности трансплантата у пациентов после алло-ТГСК, однако подтверждения данных предположений в литературе до сих пор не описаны.

Заключение

Несмотря на внедрение стратегий профилактической, превентивной, таргетной терапии, цитомегаловирусная инфекция по-прежнему ассоциирована с высокой летальностью и выявляемостью, особенно в ранние сроки после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Предложенные нами схемы, определяющие вариант цитомегаловирусной инфекции и стратегии диагностики, а также дальнейшая разработка четких алгоритмов диагностики и лечения цито-

мегаловирусной инфекции и цитомегаловирусной болезни среди трансплантационных центров вероятно помогут улучшить показатели лечения пациентов.

Список литературы/ References

- Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(12):1958–1967. PMID: 25139217 <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.08.010>
- Teira P, Battiwalla M, Ramanaathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: A CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127(20):2427–2438. PMID: 26884374 <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679639>
- Sun R-J, Wei Z-J, Liu D-Y, Cao X-Y, Zhang J-P, Xiong M, et al. Efficacy and safety of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for 67 pediatric patients with high risk T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(3):S111–S112. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2018.12.387>
- Zuhair M, Smit G, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;29(3):e2034. PMID: 30706584 <https://doi.org/10.1002/RMV.2034>
- Seo S, Cho Y, Park J. Serologic screening of pregnant Korean women for primary human cytomegalovirus infection using IgG avidity test. *Korean J Lab Med.* 2009;29(6):557–562. PMID: 20046088 <https://doi.org/10.3343/KJLM.2009.29.6.557>
- Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *J Clin Invest.* 2011;121(5):1673–1680. PMID: 21659716 <https://doi.org/10.1172/JCI45449>
- Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, Finch RJ, Watanabe KS, Thomas ED, et al. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1038–1044. PMID: 7675046 <https://doi.org/10.1056/NEJM199510193331603>
- Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang M-L, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood.* 2003;101(2):407–414. PMID: 12393659 <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2002-03-0993>
- Bhat V, Joshi A, Sarode R, Chavan P. Cytomegalovirus infection in the bone marrow transplant patient. *World J Transplant.* 2015;5(4):287–291. PMID: 26722656 <https://doi.org/10.5500/WJT.V5.I4.287>
- Ljungman P. CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42 Suppl 1:S70–72. PMID: 18724309 <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.120>
- Cho S-Y, Lee D-G, Kim H-J. Cytomegalovirus infections after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2666. PMID: 31151230 <https://doi.org/10.3390/IJMS20112666>
- Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(1Suppl 1):165–170. PMID: 18162238 <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2007.10.025>
- Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2020;135(19):1619–1629. PMID: 32202631 <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019000956>
- Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(9):1309–1314. PMID: 20353832 <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2010.03.020>
- Suessmuth Y, Betz K, Yu A, Bratrude B, Watkins B, Qayed M, et al. Potent interaction between CMV reactivation and GVHD: immunologic evidence for blunting of CMV-driven immune reconstitution in the setting of Gvhd. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):50. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2020-141856>
- Green ML, Leisenring WM, Xie H, Walter RB, Mielcarek M, Sandmaier BM, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;122(7):1316–1324. PMID: 23744585 <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2013-02-487074>
- Elmaagacli AH, Steckel N, Koldehoff M, Hegerfeldt Y, Trensche R, Ditschkowski M, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood.* 2011;118(5):1402–1412. PMID: 21540462 <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2010-08-304121>
- Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et

- al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):87–91. PMID: 27682069 <https://doi.org/10.1093/cid/ciw668>
- 19.** Razonable RR, Inoue N, Pinninti SG, Boppana SB, Lazzarotto T, Gabrielli L, et al. Clinical diagnostic testing for human cytomegalovirus infections. *The J Infect Dis*. 2020;221(Suppl 1):S74–85. PMID: 32134488 <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIZ601>
- 20.** Evans P, Sojn A, Wreghitt T, Alexander G. Qualitative and semiquantitative polymerase chain reaction testing for cytomegalovirus DNA in serum allows prediction of CMV related disease in liver transplant recipients. *J Clin Pathol*. 1998;51(12):914–921. PMID: 10070333 <https://doi.org/10.1136/JCP.51.12.914>
- 21.** Einsele H, Ehninger G, Steidle M, Vallbracht A, Müller F, Schmidt H, et al. Polymerase chain reaction to evaluate antiviral therapy for cytomegalovirus disease. *Lancet*. 1991;338(8776):1170–1172. PMID: 1682592 [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92032-W](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92032-W)
- 22.** Teng CLJ, Wang PN, Chen YC, Ko BS. Cytomegalovirus management after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(3):341–348. PMID: 33514495 <https://doi.org/10.1016/J.JMII.2021.01.001>
- 23.** Breda G, Almeida B, Carstensen S, Bonfim CM, Nogueira MB, Vidal LR, et al. Human cytomegalovirus detection by real-time PCR and pp65-antigen test in hematopoietic stem cell transplant recipients: a challenge in low and middle-income countries. *Pathog Glob Health*. 2013;107(6):312–319. PMID: 24188241 PMID: 21827433 <https://doi.org/10.1179/2047773213Y.0000000114>
- 24.** Ross S, Novak Z, Pati S, Boppana S. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(5):466–474. <https://doi.org/10.2174/187152611797636703>
- 25.** Paya C, Holley K, Wiesner R, Balasubramanian K, Smith T, Espy M, et al. Early diagnosis of cytomegalovirus hepatitis in liver transplant recipients: role of immunostaining, DNA hybridization and culture of hepatic tissue. *Hepatology*. 1990;12(1):119–126. PMID: 2165031 <https://doi.org/10.1002/HEP.1840120119>
- 26.** Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, et al. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2019;68(8):1420–1426. PMID: 30137245 <https://doi.org/10.1093/CID/CIY696>
- 27.** Griffiths P. New vaccines and antiviral drugs for cytomegalovirus. *J Clin Virol*. 2019;116:58–61. PMID: 31132546 <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2019.04.007>
- 28.** Forte E, Zhang Z, Thorp EB, Hummel M. Cytomegalovirus latency and reactivation: an intricate interplay with the host immune response. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:130. PMID: 32296651 <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2020.00130>
- 29.** Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 2014;59(4):473–481. <https://doi.org/10.1093/CID/CIU364>
- 30.** Styczynski J. Who is the patient at risk of CMV recurrence: a review of the current scientific evidence with a focus on hematopoietic cell transplantation. *Infect Dis Ther*. 2018;7(1):1–16. PMID: 29204910 <https://doi.org/10.1007/S40121-017-0180-Z>
- 31.** Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009;113(23):5711–5719. PMID: 19299333 <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2008-10-143560>
- 32.** Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, et al. Clinical features of late cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2008;87(3):310–318. PMID: 18320138 <https://doi.org/10.1007/S12185-008-0051-1>
- 33.** Han SH, Yoo SG, Han K Do, La Y, Kwon DE, Lee KH. The incidence and effect of cytomegalovirus disease on mortality in transplant recipients and general population: real-world nationwide cohort data. *Int J Med Sci*. 2021;18(14):3333–3341. PMID: 34400903 <https://doi.org/10.7150/IJMS.62621>
- 34.** Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1094–1097. PMID: 11914998 <https://doi.org/10.1086/339329>
- 35.** Razonable R. Management strategies for cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(2):317–342. PMID: 23714343 <https://doi.org/10.1016/J.IDC.2013.02.005>
- 36.** Diaverti M, Razonable R. Clinical utility of cytomegalovirus viral load in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(4):317–322. PMID: 26098497 <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000173>
- 37.** Bentley S. Bone marrow connective tissue and the haemopoietic microenvironment. *Br J Haematol*. 1982;50(1):1–6. PMID: 7034766 <https://doi.org/10.1111/J.1365-2141.1982.TB01884.X>
- 38.** Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):e260–e272. PMID: 31153807 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30107-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0)
- 39.** Mainou M, Alahdab F, Tobian AAR, Asi N, Mohammed K, Murad MH, et al. Reducing the risk of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2016;56(6 Pt2):1569–1580. PMID: 26826015 <https://doi.org/10.1111/TRF.13478>
- 40.** Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood*. 2003;101(10):4195–4200. PMID: 12531791 <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2002-10-3143>
- 41.** Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(4):227–240. PMID: 18587440 <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.162>
- 42.** Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV Infection in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment strategies. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2021;13(3):123–140. PMID: 34305463 <https://doi.org/10.1007/S40506-021-00253-W>
- 43.** Solano C, Giménez E, Piñana JL, Hernández-Boluda JC, Amat P, Vinuesa V, et al. When should preemptive antiviral therapy for active CMV infection be withdrawn from allogeneic

- stem cell transplant recipients? *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(10):1448–1451. PMID: 28581458 <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.109>
44. Martín-Gandul C, Pérez-Romero P, Sánchez M, Bernal G, Suárez G, Sobrino M, et al. Determination, validation and standardization of a CMV DNA cut-off value in plasma for preemptive treatment of CMV infection in solid organ transplant recipients at lower risk for CMV infection. *J Clin Virol.* 2013;56(1):13–18. PMID: 23131346 <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2012.09.017>
45. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, et al. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(11):1687–1699. PMID: 22683614 <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2012.05.015>
46. Демин М.В., Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Судариков А.Б. и др. Мутации в гене UL97 цитомегаловируса, ассоциированные с устойчивостью к ганцикловиру, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(4):352–357.
47. Демин М.В., Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Судариков А.Б., Туполева Т.А. и др. Мутации в гене фосфотрансферазы цитомегаловируса, вызывающие устойчивость к ганцикловиру, у пациентов с иммунодефицитом. *Вестник гематологии.* 2020;16(3):40–41.
48. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Maribavir for refractory or resistant cytomegalovirus infections in hematopoietic-cell or solid-organ transplant recipients: a randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1255–1264. PMID: 30329038 <https://doi.org/10.1093/CID/CJY706>
49. Liu J, Kong J, Chang YJ, Chen H, Chen YH, Han W, et al. Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(12):1121.e9–1121.e15. PMID: 26093077 <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2015.06.009>
50. Grefte A, Giessen M van der, Son W van, The TH. Circulating cytomegalovirus (CMV)-infected endothelial cells in patients with an active CMV infection. *J Infect Dis.* 1993;167(2):270–277. PMID: 8380609 <https://doi.org/10.1093/INFDIS/167.2.270>
51. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(9):1309–1314. PMID: 20353832 <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2010.03.020>
52. Lönnquist B, Ringdegn O, Ljungman P, Wahren B, Gahrton G. Reduced risk of recurrent leukaemia in bone marrow transplant recipients after cytomegalovirus infection. *Br J Haematol.* 1986;63(4):671–679. PMID: 3015193 <https://doi.org/10.1111/J.1365-2141.1986.TB07551.X>
53. Behrendt C, Rosenthal J, Bolotin E, Nakamura R, Zaia J, Forman S. Donor and recipient CMV serostatus and outcome of pediatric allogeneic HSCT for acute leukemia in the era of CMV-preemptive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(1):54–60. PMID: 19135943 <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2008.10.023>
54. Elmaagacli AH, Steckel N, Koldehoff M, Hegerfeldt Y, Trenschele R, Ditschkowski M, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood.* 2011;118(5):1402–1412. PMID: 21540462 <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2010-08-304121>
55. Green M, Leisenring W, Xie H, Walter R, Mielcarek M, Sandmaier B, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;122(7):1316–1324. PMID: 23744585 <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2013-02-487074>
56. Ito S, Pophali P, CO W, Koklanaris E, Superata J, Fahle G, et al. CMV reactivation is associated with a lower incidence of relapse after allo-SCT for CML. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(10):1313–1316. PMID: 23562969 <https://doi.org/10.1038/BMT.2013.49>
57. Yoon J-H, Lee S, Kim H-J, Jeon Y-W, Lee S-E, Cho B-S, et al. Impact of cytomegalovirus reactivation on relapse and survival in patients with acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission. *Oncotarget.* 2016;7(13):17230–17241. PMID: 26883100 <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.7347>
58. Elmaagacli AH, Koldehoff M. Cytomegalovirus replication reduces the relapse incidence in patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016;128(3):456–459. PMID: 27216219 <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2016-04-713644>
59. Cooley S, Weisdorf D, Guethlein L, Klein J, Wang T, Le C, et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2010;116(14):2411–2419. PMID: 20581313 <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2010-05-283051>
60. Scheper W, van Dorp S, Kersting S, Pietersma F, Lindemans C, Hol S, et al. $\gamma\delta T$ cells elicited by CMV reactivation after allo-SCT cross-recognize CMV and leukemia. *Leukemia.* 2013;27(6):1328–1338. PMID: 23277330 <https://doi.org/10.1038/LEU.2012.374>
61. Zhang Y-L, Zhu Y, Xiao Q, Wang L, Liu L, Luo X-H. Cytomegalovirus infection is associated with AML relapse after allo-HSCT: a meta-analysis of observational studies. *Ann Hematol.* 2019;98(4):1009–1020. PMID: 30666434 <https://doi.org/10.1007/S00277-018-3385-1>
62. Solano C, Vázquez L, Giménez E, de la Cámara R, Albert E, Rovira M, et al. Clinical outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients developing Cytomegalovirus DNAemia prior to engraftment. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(6):1281–1290. PMID: 33319853 <https://doi.org/10.1038/s41409-020->

01157-x

63. Jeljeli M, Guérin-El Khourouj V, Porcher R, Fahd M, Leveillé S, Yakouben K, et al. Relationship between cytomegalovirus (CMV) reactivation, CMV-driven immunity, overall immune recovery and graft-versus-leukaemia effect in children. *Br J Haematol.* 2014;166(2):229–239. PMID: 24702221 <https://doi.org/10.1111/BJH.12875>

64. Jang J, Kim S, Cheong J, Hyun S, Kim Y, Kim Y, et al. Early CMV replication and subsequent chronic GVHD have a significant anti-leukemic effect after allogeneic HSCT in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2015;94(2):275–282. PMID: 25135450 <https://doi.org/10.1007/S00277-014-2190-1>

65. Ozdemir Z, Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion and apheresis science.* 2018;57(2):163–167. PMID: 29724627 <https://doi.org/10.1016/J.TRANSCI.2018.04.014>

66. Hutt D. Engraftment, graft failure, and rejection. In: *The european blood and marrow transplantation textbook for nurses: under the auspices of EBMT. Cham: Springer;* 2018. Ch. 13. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13

67. Locatelli F, Lucarelli B, Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(1):23–36. PMID: 24156789 <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.852537>

68. Solano C, Giménez E, Albert E, Mateo E, Gómez M, Goterris R, et al. Pre-engraftment cytomegalovirus DNAemia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplantat.* 2019;5(1):90–98. PMID: 29899574 <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0251-0>

69. Bunchorntavakul C, Reddy K. Epstein-Barr Virus and cytomegalovirus infections of the liver. *Gastroenterology clinics of North America.* 2020;49(2):331–346. PMID: 32389366 <https://doi.org/10.1016/J.GTC.2020.01.008>

70. O'Grady J, Alexander G, Sutherland S, Donaldson P, Harvey F, Portmann B, et al. Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile-duct syndrome after liver transplantation. *Lancet.* 1988;2(8606):302–305. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92356-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92356-2)

71. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol.* 2011;3(4):83–94. PMID: 21603030 <https://doi.org/10.4254/WJH.V3.I4.83>

72. Gatault P, Halimi J, Forconi C, Thibault G, Barbet C, Mérieau E, et al. CMV infection in the donor and increased kidney graft loss: impact of full HLA-I mismatch and posttransplantation CD8(+) cell reduction. *Am J Transplant.* 2013;13(8):2119–2129. PMID: 23731368 <https://doi.org/10.1111/AJT.12298>

73. Razonable R, Rivero A, Rodriguez A, Wilson J, Daniels J, Jenkins G, et al. Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. *J Infect Dis.* 2001;184(11):1461–1464. PMID: 11709790 <https://doi.org/10.1086/324516>

74. van Ree RM, de Vries APJ, Zelle DM, de Vries LV, Oterdoom LH, Gans ROB, et al. Latent cytomegalovirus infection is an independent risk factor for late graft failure in renal transplant recipients. *Med Sci Monit.* 2011;17(11):CR609–617. PMID: 22037739 <https://doi.org/10.12659/MSM.882045>

Информация об авторах

**Анна Александровна
Дмитрова**

врач-гематолог, отделение интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-2198-4331>, dr.admitrova@gmail.com
40% – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания

**Михаил Юрьевич
Дроков**

канд. мед. наук, врач-гематолог, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>
35% – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Татьяна Алексеевна
Туполева**

д-р мед. наук, врач-вирусолог, заведующий отделом вирусологической диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>
20% – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Валерий Григорьевич
Савченко**

академик РАН, проф., д-р мед. наук, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>
5% – окончательное утверждение для публикации рукописи

Information about the authors**Anna A. Dmitrova**

Hematologist at the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, <https://orcid.org/0000-0002-2198-4331>, dr.admitrova@gmail.com
40%, development of the concept and design, data analysis and interpretation, verification of key intellectual content

Mikhail Yu. Drovov

Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Sector for the Study of Immune Effects and Complications after Bone Marrow Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>
35%, development of the concept and design, data analysis and interpretation, verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication

Tatyana A. Tupoleva

Dr. Sci. (Med.), Virologist, Head of the Virological Diagnosis Department, National Medical Research Center for Hematology, <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>
20%, verification of key intellectual content, final approval of the manuscript for publication

Valeriy G. Savchenko

Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), General Director of the National Medical Research Center for Hematology, <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>
5%, final approval of the manuscript for publication

Статья поступила в редакцию 23.11.2021;
одобрена после рецензирования 13.12.2021;
принята к публикации 30.03.2022

*The article was received on November 23, 2021;
approved after reviewing December 13, 2021;
accepted for publication March 30, 2022*