Клинический случай излечения генерализованной аденовирусной инфекции на фоне реакции «трансплантат против хозяина» у ребенка после трансплантации костного мозга от гаплоидентичного донора

А.В. Мезенцева¹, Е.В. Скоробогатова¹, А.Е. Буря¹, К.И. Киргизов^{1,2},
В.В. Константинова¹, Е.Б. Мачнева¹, Е.А. Пристанкова¹

¹Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Анастасия Владимировна Мезенцева mezentseva_a_v@mail.ru

Аденовирусная инфекция является одной из причин трансплантационно-ассоциированной смертности после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Фульминантная печеночная недостаточность при аденовирусной инфекции представляет диагностическую и терапевтическую проблему в связи с ее агрессивным клиническим течением и крайне неблагоприятным прогнозом, при этом современные методы терапии аденовирусной инфекции основаны на использовании противовирусных препаратов и вирус-специфичных лимфоцитов и ассоциированы с тяжелыми побочными эффектами. В статье представлен редкий клинический случай элиминации диссеминированной аденовирусной инфекции с фульминантно развивающейся печеночной недостаточностью у пациента после аллогенной трансплантации костного мозга от гаплоидентичного донора.

Ключевые слова: дети, аденовирус, фульминантный гепатит, аллогенная трансплантация костного мозга

Для цитирования: Мезенцева А.В., Скоробогатова Е.В., Буря А.Е., Киргизов К.И., Константинова В.В., Мачнева Е.Б., Пристанкова Е.А. Клинический случай излечения генерализованной аденовирусной инфекции на фоне реакции «трансплантат против хозяина» у ребенка после трансплантации костного мозга от гаплоидентичного донора. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):61–6.

Clinical case of curing a generalized adenovirus infection on the background of graft versus host reaction in a child after bone marrow transplantation from a haploidentical donor

A.V. Mezentseva¹, E.V. Skorobogatova¹, A.E. Burya¹, K.I. Kirgizov^{1,2}, V.V. Konstantinova¹, E.B. Machneva¹, E.A. Pristanskova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow, 117997, Russia; ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Adenovirus infection is one of the causes of transplant-associated mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Fulminant liver failure with adenovirus infection is a diagnostic and therapeutic problem due to its aggressive clinical course and extremely poor prognosis, while modern methods of treating adenovirus infection are based on the use of virostatic drugs and virus-specific lymphocytes and are associated with severe side effects. The article presents a rare clinical case of elimination of disseminated adenoviral infection with fulminantly developing liver failure in a patient after allogeneic bone marrow transplantation from a haploidentical donor.

Key words: children, adenovirus, fulminant hepatitis, allogeneic bone marrow transplantation

For citation: Mezentseva A.V., Skorobogatova E.V., Burya A.E., Kirgizov K.I., Konstantinova V.V., Machneva E.B., Pristanskova E.A. Clinical case of curing a generalized adenovirus infection on the background of graft versus host reaction in a child after bone marrow transplantation from a haploidentical donor. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(1):61–6.

Информация об авторах

А.В. Мезенцева: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mezentseva_a_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>

Е.В. Скоробогатова: д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

А.Е. Буря: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

В.В. Константинова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lana.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Е.А. Пристанкова: заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: epri82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

Information about the authors

A.V. Mezentseva: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mezentseva_a_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>

E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

A.E. Burya: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Management and Translational Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

V.V. Konstantinova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

E.A. Pristanskova: Head of the Department of Hematology and Chemotherapy № 1 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: epri82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

Вклад авторов

A.B. Мезенцева: разработка дизайна статьи, сбор материала и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

E.B. Скоробогатова: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи, составление резюме

A.E. Буря: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

K.I. Киргизов: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи, составление резюме

V.V. Константинова: анализ клинического случая

E.B. Мачнева: анализ клинического случая

E.A. Пристанкова: анализ клинического случая

Authors' contributions

A.V. Mezentseva: article design development, collecting material and analyzing the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume

E.V. Skorobogatova: article design development, scientific edition of the article, composing a resume

A.E. Burya: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references

K.I. Kirgizov: article design development, scientific edition of the article, composing a resume

V.V. Konstantinova: case analysis

E.B. Machneva: case analysis

E.A. Pristanskova: case analysis

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение и актуальность

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным куративным методом терапии для многих пациентов с гематологическими, онкологическими заболеваниями, первичными иммунодефицитами и врожденными нарушениями метаболизма. Основной проблемой избирательного обращения к ТГСК, не позволяющей использовать ее в рутинных случаях, является высокая частота осложнений, не ассоциированных с течением основного заболевания, а являющихся следствием самой терапии. К их числу относятся инфекционные осложнения, каждое из которых может быть жизнеугрожающим на определенных этапах ТГСК. При этом надо иметь в виду, что риск развития тех или иных инфекционных осложнений и степень значимости их последствий зависят также от большого количества других факторов, к которым относятся источник стволовых клеток, степень HLA-совместимости донора и реципиента, тяжесть острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), длительность и интенсивность иммуносупрессивной терапии. Миелоаблативная и иммуноаблативная терапия

в контексте кондиционирования, профилактика и лечение РТПХ приводят к дефициту Т-клеточного иммунитета, медленной иммунореактивации, что обуславливает уязвимость реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) к вирусным инфекциям при первичном инфицировании или реактивации оппортунистических вирусов [1, 2].

С развитием ранней диагностики, превентивной терапии и созданием новых противовирусных препаратов достигнут значительный прогресс в лечении некоторых вирусных инфекций, опосредованных герпесвирусами 1, 2, 6-го типов, герпесом Zoster, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр. Однако реактивация аденовирусной инфекции (АДВ) по-прежнему связана с высокой заболеваемостью и летальностью пациентов после аллогенной ТГСК (алло-ТГСК).

Способность к латентному персистированию позволяет АДВ ускользать от взаимодействия с иммунной системой и реактивироваться на фоне иммунокомпрометированного состояния. Патогенетически при развитии АДВ происходит внедрение вируса в эпителиоциты (путем пиноцитоза) верхних дыхательных путей, конъюнктивы, кишечника,

с дальнейшей выработкой многочисленных провоспалительных факторов, нарушающих метаболизм и целостность мембран пораженных эпителиальных клеток, вызывая их гибель. Разрушение естественного защитного барьера приводит к распространению вирусных агентов на соседние клетки и регионарные лимфатические узлы, а затем к виремии и генерализации инфекции (в результате поражения эндотелия сосудов различных органов). АДВ вызывает различные клинические проявления, в зависимости от степени выраженности иммунного ответа варьирующие от скрытой инфекции или стерто протекающего поражения респираторного тракта до некротизирующего бронхопневмонита, пневмонии, энтероколита, фульминантного гепатита, панкреатита, нефрита, геморрагического цистита, энцефалита или диссеминированного мультифокального поражения органов. В детской практике реципиенты ГСК более восприимчивы к АДВ, чем взрослые [2, 3].

Материалы и методы

В работе представлено описание клинического случая успешной терапии генерализованной АДВ у ребенка, получившего 2 курса иммуносупрессивной терапии по поводу апластической анемии в отделении гематологии и миелоаблативное кондиционирование с последующей гаплоидентичной трансплантацией нативного костного мозга с посттрансплантационным введением циклофосфида в отделении трансплантации костного мозга (ТКМ) РДКБ ФГБОУ ВО «РНПМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Лабораторным критерием течения АДВ считалось выделение ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, кале или других биологических жидкостях организма.

Клинический случай

Пациент 3 лет, поступил в отделение трансплантации костного мозга для проведения ТГСК с подтвержденным диагнозом: приобретенная идиопатическая апластическая анемия. Болен в течение года, наблюдался в отделении гематологии, где получил 2 курса иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным иммуноглобулином (АЛГ), циклоспорином А и глюкокортикоидами в связи с отсутствием родственного совместимого донора. Стойкого гематологического ответа не достигнуто. Проводился поиск неродственного совместимого донора в международном регистре, однако полностью HLA-совместимого донора не найдено. Учитывая группу высокого риска, обусловленную прогрессией жизнеугрожающих инфекций, трансфузионную зависимость, принято решение о ТКМ от гаплоидентичного донора, по соматическому статусу выбран отец ребенка.

Аллогенная ТКМ проведена после режима кондиционирования в составе: торакоабдоминальное облучение в дозе 2 Гр, флударабин 150 мг/м², циклофосфамид 150 мг/кг, тимоглобулин 5 мг/кг, ритуксимаб 200 мг,

тиофосфамид 10 мг/кг. Источником ГСК был нативный костный мозг. Количество ядродержащих клеток, использованных для трансплантации, составило $6,6 \times 10^8$ /кг массы тела, клеток CD34⁺ — $7,2 \times 10^6$ /кг, CD3⁺ — $7,1 \times 10^7$ /кг. В качестве профилактики РТПХ выполнялась многокомпонентная иммуносупрессия: ритуксимаб и АЛГ в составе кондиционирования, посттрансплантационный циклофосфамид 100 мг/кг в дни +3 и +4, микофеноловая кислота и такролимус с +5-го дня.

С +9-го дня отмечалось появление лихорадки до фебрильных цифр с постепенным нарастанием кратности подъемов до 5 раз в сутки, без ответа на эскалацию антибактериальной и антимикотической терапии. Из очагов инфекции отмечалось течение энтероколита до II степени неуточненной этиологии. В поисках потенциальных очагов инфекции проведена рентгенограмма органов грудной клетки, по результатам которой выявлены множественные мелкоочаговые тени и деформация легочного рисунка за счет интерстициального и сосудистого компонента, начальные проявления отека легких. Иницирована терапия глюкокортикостероидами с противоотечной целью. С +11-го дня манифестировала макулопапулезная сыпь на туловище, лице, верхних конечностях, появилась пальмарная эритема с быстрой прогрессией в генерализованную эритродерму. Также с +11-го дня отмечалось нарастание диарейного синдрома. Инфекционный скрининг выявил аденовирию в низком титре 250 копий/мл, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр в крови, наличие вируса герпеса 6-го типа в мокроте, АДВ в пробах кала. С +12-го дня в биохимическом анализе крови отмечалось появление лабораторных маркеров цитолиза с фульминантным нарастанием печеночных трансаминаз до 25–65 норм (аланинаминотрансфераза — 1140 МЕ/л и аспартатаминотрансфераза — 2622 МЕ/л), лактатдегидрогеназы — до 4500 Ед/л.

Функция трансплантата зафиксирована на +15-й день. Учитывая появление поражения кожных покровов и маркеров цитолиза гепатоцитов на фоне восстановления лейкопоза, течение энтероколита III степени, исключить течение сверхострой РТПХ не представлялось возможным, в связи с чем проводилась таргетная терапия тоцилизумабом и абатацептом. Следует отметить осторожную тактику терапии кортикостероидами: на +12-й день — солумедрол 3 мг/кг, с +13-го дня — дексаметазон 1 мг/кг, с ежедневной редукцией дозы на 50 % до +19-го дня, далее — 0,15 мг/кг. На +31-й день произошла кратковременная эскалация дозы дексаметазона до 1 мг/кг с последующей постепенной отменой препарата к +52-мудню (рисунок).

С иммуномодулирующей и противовирусной целью проводились еженедельные введения внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в максимальной дозе (2 г/кг). В качестве противовирусной терапии применялись фоскавир и цидофовир с +11-го дня по альтернирующей схеме. Однако с +22-го дня отмечался повторный выраж лихорадки, рефрактерный к антипиретической и глюкокортикостероидной терапии, на фоне увеличения титра АДВ до 3000 копий/мл в крови. Фебрилитет

Влияние селективной иммуносупрессивной терапии на дозы кортикостероидов

Effect of selective immunosuppressive therapy on doses of corticosteroids

купирован введением антицитокинового препарата (тоцилизумаб). Маркеры цитолиза гепатоцитов снизились к +26-му дню. Проявления энтероколита разрешились к +35-му дню. Аденовиремия негативизировалась к +26-му дню, в кале АДВ определялся до +50-го дня, в связи с чем терапия цидофовиром проводилась до +55-го дня, курсы ВВИГ (2 г/кг) повторялись еженедельно в течение 3 нед и каждые 2 нед до +60-го дня.

С +27-го дня субтотально манифестировала макулопапулезная сыпь с элементами буллезного эпидермолиза, сохраняющаяся на фоне комбинированной противовирусной терапии. После конвертации такролимуса на сиролимус отмечалась регрессия сыпи, при добавлении в терапию топических стероидов и абатацепта — разрешение проявлений. На этапе разрешения сыпи в местах локализации буллезных элементов отмечалось появление келоидных рубцов и элементов склеродермии. Наблюдение ребенка в отделении ТКМ продолжалось до +140-го дня после трансплантации, повторной реактивации АДВ не отмечалось, клинических проявлений РТПХ не выявлялось. На момент выписки: функция трансплантата удовлетворительная, химеризм в периферической крови — полный донорский, продолжал иммуносупрессивную терапию циклоспорином А, микофеноловой кислотой. В настоящее время, спустя 1,5 года после ТКМ, пациент находится на амбулаторном наблюдении по месту жительства, признаков инфекционного процесса и РТПХ нет, трансплантат функционирует удовлетворительно.

Обсуждение

АДВ у иммунокомпетентных пациентов обычно протекает в легкой форме и наиболее часто проявляется в виде инфекции верхних дыхательных путей, длится, как правило, менее 2 нед, но после заражения вирус латентно сохраняется в лимфоретикулярной ткани, в том числе в миндалинах и лимфатических узлах ротовой полости и кишечника [4]. У иммунокомпрометированных пациентов АДВ может вызвать тяжелые и затяжные системные заболевания, такие как гепатит, пневмония, колит, геморрагический

цистит и энцефалит. Реактивация АДВ у реципиентов ГСК зафиксирована в 5–29 % случаев при еженедельном исследовании АДВ в крови методом ПЦР в первые 100 дней от трансплантации [4, 5].

В исследовании L. Feghoul et al. частота выявления АДВ в течение первых 6 мес после алло-ТГСК составила 29 %, при этом у 9 из 35 пациентов с лабораторно доказанным АДВ клинические симптомы инфекции отсутствовали. Можно предположить, что около трети пациентов с АДВ в общей когорте посттрансплантационных больных остаются не выявленными в связи с ее бессимптомным течением [2].

К факторам риска развития АДВ относятся: течение средней или тяжелой формы острой РТПХ, длительная терапия кортикостероидами, интенсивная иммуносупрессивная терапия, выделение АДВ из 2 или более исследуемых биологических сред до трансплантации, трансплантация от неполностью совместимого по HLA донора, деплеция трансплантата от Т-клеток или истощение *in vivo* Т-клеточного пула с помощью АТГ, лимфоцитопения и режим кондиционирования с торакабдоминальным облучением [5]. Наиболее значимым фактором риска реактивации АДВ, по данным большинства исследований, оказалась лимфопения. У всех пациентов с доказанным течением АДВ абсолютное количество лимфоцитов не превышало $0,3 \times 10^9/\text{л}$ [6].

Согласно публикуемой информации, вторым по значимости независимым фактором риска было наличие острой РТПХ III–IV степени. Этот вывод впервые опубликован G.A. Hale et al. и согласуется с исследованиями P. Flomenberg et al., которые обнаружили высокий риск заболеваемости АДВ в группе пациентов с течением РТПХ от средней до тяжелой, поскольку острая РТПХ, а также необходимая терапия вызывают тяжелый иммунодефицит [1, 7, 8]. Было установлено, что использование стволовых клеток от неполностью совместимых по HLA родственных и неродственных HLA-идентичных доноров является еще одним фактором риска развития АДВ в дополнение к острой РТПХ. Таким образом, можно сделать вывод, что в целом пациенты с высоким уровнем иммуносупрессии становятся более восприимчивыми к широкому спектру инфекций, включая АДВ [1, 7, 9].

В исследовании A. Baldwin et al. из 528 пациентов у 100 (17 %) больных выявлена АДВ, в общей сложности это 105 эпизодов, диагностированных в медиане 18 дней после трансплантации (диапазон 2–150 дней). Заболеваемость была выше у детей, чем у взрослых (21 % против 9 %), а также при выборе в качестве источника ГСК неродственных доноров по сравнению с совместимыми родственными (26 % и 9 %) [3].

Наиболее опасна реактивация АДВ в раннем посттрансплантационном периоде (до +100-го дня), а при отсутствии ответа на лечение в период до 10–14 дней наступает гибель больного. В процессе нарастания клинической симптоматики отмечается присоединение новых зон поражения: паренхимы печени,

желчных протоков, поджелудочной железы, головного мозга, сердца. Диссеминированная инфекция и аденовирусный гепатит являются неблагоприятными прогностическими факторами [8, 10, 11].

Острая печеночная недостаточность аденовирусной этиологии в основном описана у иммунокомпрометированных пациентов и в большинстве случаев заканчивается летальным исходом [10, 11]. Несмотря на свою редкость, аденовирусная печеночная недостаточность представляет диагностическую и терапевтическую проблему в связи с ее агрессивным клиническим течением и крайне плохим прогнозом. В литературе имеются данные о развитии фульминантной печеночной недостаточности после трансплантации печени или почек, а также после химиотерапии вне контекста ТГСК [10].

В литературе описаны 17 клинических случаев развития фульминантного аденовирусного гепатита после алло-ТГСК. Взаимосвязи между основным заболеванием, реактивацией АДВ и развитием гепатита нет. В половине случаев использовалось торакоабдоминальное облучение (8 пациентов), применение TCR $\alpha\beta$ -деплеции трансплантатов – у 5, АТГ – у 1 больного. Течение острой или хронической РТПХ зафиксировано у 6 пациентов и подозревалось у 3. Клиническая картина во всех описанных случаях была схожа: манифестация аденовирусного гепатита начиналась с лихорадки, умеренной гепатомегалии или боли в животе и спине. Лабораторно отмечалось фульминантное повышение печеночных трансаминаз до 205 норм аланинаминотрансферазы, до 269 норм аспаратаминотрансферазы, до 8 норм щелочной фосфатазы, уровень билирубина мог оставаться нормальным. Диагноз ставился по совокупности клинических симптомов и лабораторных маркеров при положительной ПЦР АДВ в крови. В 3 случаях диагноз подтверждался при некропсии печени. Все описанные случаи были сопряжены с летальным исходом [10].

Диагностика АДВ представляет сложную клиническую и лабораторную задачу. Его выделение из возможных инфекционных очагов (моча, стул, мокрота, спинномозговая жидкость) может быть неинформативно. Отрицательная культура АДВ в выделениях и ликворе не исключает наличия вируса из-за ограниченной чувствительности теста. С другой стороны, положительная вирусная культура не дает доказательств инвазионного или диссеминированного заболевания вследствие слушивания эпителиальных клеток, содержащих АДВ [3, 7, 10, 11].

Гистопатологическое исследование кишечника не информативно в связи с тем, что изменения, выявленные при биопсии кишечника у иммунокомпрометированных пациентов, в большинстве случаев не специфичны. В исследовании P. Flomenberg et al. [7] показано, что только 3 из 8 реципиентов ТГСК с положительными аденовирусными культурами в стуле на фоне течения энтероколита имели характерные эпителиальные изменения для вирусного колита по данным гистопатологии [7, 10].

Насчет включения гистопатологии как одного из основных диагностических критериев АДВ в литературе встречаются противоречивые данные. Биопсия печени для диагностики фульминантной печеночной недостаточности может нести большой риск кровотечения. Но лабораторные данные и клинические симптомы на ранней стадии заболевания неспецифичны и недостаточны для ранней диагностики болезни [10]. ПЦР-анализ крови на ДНК АДВ является чувствительным методом при течении аденовирусного гепатита. Кроме того, ПЦР необходима для обнаружения АДВ в биопсийных тканях [10]. Однако при массивном печеночном некрозе у пациентов с фульминантным печеночным аденовирусным гепатитом ДНК АДВ методом ПЦР в биопсийных тканях может быть отрицательной [10, 11].

Лечение АДВ у пациентов после ТГСК является сложной задачей по нескольким причинам. Как обсуждалось выше, диагноз может быть несвоевременно поставлен в связи со смешением клинической картины с РТПХ и/или коморбидных инфекций, а также в настоящее время имеет место ограничение терапевтических возможностей. Противовирусной активностью в отношении АДВ обладают рибавирин и цидофовир, используются ВВИГ, клеточная терапия донорскими лимфоцитами.

Рибавирин является антиметаболитом нуклеозидов и препятствует репликации генома вируса *in vitro*, активен в отношении всех серотипов АДВ. Имеются неофициальные данные об успешном лечении АДВ у пациентов с ослабленным иммунитетом, но крупные исследования эффективности применения препарата не подтвердили [12]. Принимая во внимание немаловажную роль гуморального иммунитета в борьбе с АДВ, ВВИГ использовались в качестве терапии и предотвращения реактивации АДВ. Хотя в литературе встречаются единичные описания успешного излечения тяжелой АДВ при помощи ВВИГ, доказанной эффективности в больших клинических исследованиях терапии установленной виремии или локализованной инфекции нет [5, 12]. Интересно, что в некоторых клинических случаях наличие в сыворотке крови высоких титров АДВ-специфических антител не препятствовало прогрессированию виремии [5].

Цидофовир представляет собой ациклический фосфонатный аналог цитидина, который подавляет синтез вирусной ДНК, ингибируя вирусную ДНК-полимеразу и действуя как альтернативный субстрат в конкуренции с нативным субстратом dCTP. Обладает неспецифической активностью против ДНК вирусов. На основании литературных данных применение цидофовира снизило летальность у пациентов с течением АДВ после алло-ТГСК. Использование препарата ограничено множественными неблагоприятными побочными эффектами терапии, включающими нефротоксичность, токсическую энцефалопатию. Для уменьшения нефротоксичности препарата проводится

инфузионная терапия и применяется пробенецид, который снижает тубулярную секрецию препарата [13].

Примечательно, что в исследовании В. Kampmann et al., в котором пациенты первоначально лечились рибавирином, задержка в назначении терапии цидофовиром была связана со смертельными исходами [14]. Использование количественной ПЦР-диагностики в режиме реального времени или обнаружение вируса в других биологических субстратах организма позволяют значительно эффективнее контролировать реактивацию вируса на ранних сроках и в доклиническую фазу, раннее выявление АДВ-виремии может привести к более быстрому вмешательству и снижению летальности [13, 14].

АДВ является пусковым механизмом системного воспалительного синдрома за счет тканевого поражения и активации цитокинового каскада, а также триггером РТПХ. В связи с этим применение антицитокиновой терапии патогенетически оправданно.

Выводы

Развитие диссеминированной АДВ в ранние сроки после ТГСК до настоящего времени является практически фатальным осложнением. В представленном клиническом случае описано успешное излечение генерализованной АДВ с фульминантным течением гепатита, объяснимое рядом причин.

Пациенту проводился еженедельный мониторинг АДВ в крови, стуле, что привело к раннему назначению комплексной противовирусной терапии, включающей цидофовир, высокие дозы ВВИГ. Показаниями для виростатической терапии у данного пациента являлось выделение АДВ из биологических сред и АДВ-виремия, несмотря на низкий титр вируса в крови.

По нашему мнению, использование препаратов, направленных на селективную терапию РТПХ (тоцилизумаб, ритуксимаб, абатацепт), позволяет уменьшить длительность терапии кортикостероидными препаратами, что приводит к менее выраженному иммунодефициту при сравнительно быстром разрешении симптомов РТПХ без значимых токсических осложнений.

Примечательно, что в случаях проведения трансплантации неманипулированного костного мозга от гаплоидентичного родственного донора с использованием посттрансплантационного циклофосфида отмечается более быстрая иммунореактивация, а также может обсуждаться присутствие вирус-специфических лимфоцитов к конкретному серовару в трансплантате родственного донора, что в представленном клиническом случае, вероятно, сыграло роль в элиминации АДВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rundel V., Ross S., Trenchel R., Lagemann E., Basu O., Renzing-Kohler K., Schaefer U.W., Roggendorf M., Holler E. Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. Bone Marrow Transplant 2001;28(1):51–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1703083.
2. Feghoul L., Chevret S., Cuinet A., Dalle J.H., Ouachée M., Yacouben K., Fahd M., Guérin-El Khourouj V., Roupret-Serzec J., Sterkers G., Baruchel A., Simon F., LeGoff J. Adenovirus infection and disease in paediatric haematopoietic stem cell transplant patients: clues for antiviral pre-emptive treatment. Clin Microbiol Infect 2015;21(7):701–9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.011.
3. Baldwin A., Kingman H., Darville M. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2000;26(12):1333–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1702716.
4. Ison M.G., Hayden R.T. Adenovirus. In: Diagnostic microbiology of the immunocompromised host. ASM press, 2009. Pp. 129–140.
5. Van Tol M.J.D., Kroes A.C.M., Schinkel J., Dinkelaar W., Claass E.C.J., Jol-van der Zidje C.M., Vossen J.M. Adenovirus infection in paediatric stem cell transplant recipients: increased risk in young children with a delayed immune recovery. Bone Marrow Transplant 2005;36(1):39–50. doi: 10.1038/sj.bmt.1705003.
6. Wy Ip W., Qasim W. Management of adenovirus in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Adv Hematol 2013;2013:176418. doi: 10.1155/2013/176418.
7. Flomenberg P., Babbitt J., Drobyski W.R., Ash R.C., Carrigan D.R., Sedmak G.V., McAuliffe T., Camitta B., Horowitz M.M., Bunin N. Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients. J Infect Dis 1994;169(4): 775–81. PMID: 8133091.
8. Hale G.A., Heslop H.E., Krance R.A., Brenner M.A., Jayawardene D., Srivastava D.K., Patrick C.C. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1999;23(3):277–82. doi: 10.1038/sj.bmt.1701563.
9. Lion T., Baumgartinger R., Watzinger F., Matthes-Martin S., Suda M., Preuner S., Futterknecht B., Lawitschka A., Peters C., Potschger U., Gadner H. Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. Blood 2003;102(3):1114–20. doi: 10.1182/blood-2002-07-2152.
10. Nakazawa H., Ito T., Makishima H., Misawa N., Okiyama W., Uehara T., Hidaka E., Kiyosawa K., Ishida F. Adenovirus fulminant hepatic failure: disseminated adenovirus disease after unrelated allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. Intern Med 2006;45(16):975–80. PMID: 16974062.
11. Kiwan P., Kamel R.R., Kamel R., Hamod D.A. Adenoviral hepatitis in an immunocompetent child: case report. J Pediatr Neonatal Care 2017;7(3):00290. doi: 10.15406/jpnc.2017.07.00290.
12. Fowler C.J., Dunlap J., Troyer D., Stenzel P., Epner E., Maziarz R. Life-threatening adenovirus infections in the setting of the immunocompromised allogeneic stem cell transplant patients. Adv Hematol 2010;2010:601548. doi: 10.1155/2010/601548.
13. Neofytos D., Ojha A., Mookerjee B., Wagner J., Filicko J., Ferber A., Dessain S., Grosso D., Brunner J., Flomenberg N., Flomenberg F. Treatment of adenovirus disease in stem cell transplant recipients with cidofovir. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13(1):74–81. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.08.040.
14. Kampmann B., Cubitt D., Walls T., Naik P., Depala M., Samarasinghe S., Robson D., Hassan A., Rao K., Gaspar H., Davies G., Jones A., Cale C., Gilmour K., Real M., Foo M., Bennett-Rees N., Hewitt A., Amrolia P., Veys P. Improved outcome for children with disseminated adenoviral infection following allogeneic stem cell transplantation. Br J Haematol 2005;130(4):595–603. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05649.x.