

УДК 611.018.1:578.825.1

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-102-106>

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

¹Д. В. Барам*, ^{1,2}О. Б. Крысюк¹Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Представлен клинический случай комбинированной герпесвирусной инфекции (цитомегаловирус и вирус герпеса второго типа) у 55-летней пациентки после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, манифестировавшей в виде колита. Несмотря на профилактическое применение ацикловира, произошла реактивация вирусов, что указывает на необходимость длительной противовирусной профилактики. Диагностический процесс был осложнен неспецифичностью клинической картины и отрицательными результатами полимеразной цепной реакции и серологических тестов, что потребовало проведения морфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов. Клинический случай демонстрирует особенности диагностики и лечения герпесвирусных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации костного мозга.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, патоморфологическое исследование, трансплантация костного мозга

* Контакт: Барам Дмитрий Валерьевич, [bdv150595@yandex.ru](mailto:bv150595@yandex.ru)

MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER TRANSPLANTATION OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELLS

¹D. V. Baram*, ^{1,2}O. B. Krysyuk¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

This clinical case presents a combined herpes virus infection (cytomegalovirus and HSV-2) in a 55-year-old female patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which manifested as colitis. Despite prophylactic use of acyclovir, viral reactivation occurred, indicating the need for long-term antiviral prophylaxis. The diagnostic process was complicated by non-specific clinical presentation and negative results of polymerase chain reaction and serological tests, which required morphological and immunohistochemical examination of biopsy specimens. This clinical case demonstrates the peculiarities of diagnosis and treatment of herpes virus infections in immunocompromised patients after bone marrow transplantation.

Keywords: herpes virus infections, pathomorphological examination, bone marrow transplant

* Contact: Baram Dmitry Valerievich, bdv150595@yandex.ru

© Барам Д.В., Крысюк О.Б., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Барам Д.В., Крысюк О.Б. Морфологическая диагностика инфекционных осложнений после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, No. 2. С. 102–106, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-102-106>.

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

For citation: Baram D.V., Krysyuk O.B. Morphological diagnostics of infectious complications after transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 2. P. 102–106, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-102-106>.

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — важный терапевтический этап в лечении гемобластозов и некоторых неопухолевых заболеваний системы крови. Процедура сопровождается значительными рисками, обусловленными как токсическим воздействием препаратов кондиционирования, так и развитием различных осложнений в раннем и отдаленном посттрансплантационном периоде (ПТП). Среди инфекционных осложнений особую опасность представляют герпесвирусы (вирусы герпеса простого первого и второго типа — ВПГ-1/2, вирус Эпштейна–Барр — ВЭБ, цитомегаловирусная инфекция — ЦМВИ) [1].

Герпесвирусные инфекции остаются для современной медицинской практики серьезной проблемой из-за их повсеместной распространенности и высоких индексов контагиозности [2]. В большинстве случаев (60–90%) заражение происходит в детском возрасте, часто протекая бессимптомно. Статистика показывает значительную распространенность антител к различным типам герпесвирусов среди населения: к ВПГ — 70–100%, к ВЭБ — у 85–95%, к ЦМВ — у 70–90%. При этом у 12–15% инфицированных наблюдаются повторяющиеся обострения, а у 30% заболевание протекает в скрытой форме [3, 4].

Герпесвирусные инфекции способны поражать различные органы и системы человеческого организма, проявляясь в трех основных формах: латентной, острой и хронической. В большинстве случаев после первичного инфицирования они сохраняются в организме на протяжении всей жизни человека в латентном состоянии. Исследования показывают, что определенные факторы, снижающие иммунитет (трансплантация органов и тканей, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия и иммунная дисрегуляция), могут вызвать продуктивную (литическую) фазу жизненного цикла герпесвирусов с высвобождением множества вирионов для инфицирования клеток-мишеней, вызывая острую фазу [2, 4].

Герпесвирусные инфекции характеризуются широким спектром клинических проявлений вследствие способности вируса поражать различные органы и ткани. Их патогенное действие может приводить к развитию серьезных заболеваний и осложнений, включая внутриутробные инфекции, посттрансфузионные осложнения, поражения внутренних органов (печени, желудочно-кишечного тракта, почек, мочеполовой систе-

мы). Многообразие клинических форм и морфологических проявлений определяют сложность диагностики (клинической, лабораторной и морфологической) и терапии герпесвирусных инфекций.

Своевременное выявление вирусных инфекций, вызванных ВПГ-1/2 и ЦМВ после трансплантации костного мозга, играет ключевую роль как в прогнозировании выживаемости пациентов, так и в дифференциальной диагностике с острой реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [5]. Доказано, что реактивация ВПГ-1/2 в ПТП может оказывать влияние на развитие угрожающих жизни осложнений и эффективность алло-ТГСК [6]. В раннем ПТП (первые 100–150 дней после алло-ТГСК) ЦМВ выступает главной причиной смертности от инфекционных осложнений. Инфекция существенно влияет не только на выживаемость пациентов, но и на стоимость лечения, что определяет его первостепенную значимость в трансплантологии гемопоэтических стволовых клеток [7].

Клинические проявления ВПГ-1/2 инфекций включают гепатит, везикулярные высыпания в области губ, ротовой полости и пищевода. Для ЦМВИ характерно поражение органов желудочно-кишечного тракта, а также развитие угрожающих жизни состояний — пневмонита, кардита, панкреатита, гепатита, ретинита и тубулоинтерстициального нефрита [8, 9].

Необходимо отметить, что кишечные проявления инфекции, вызванной ВПГ-1/2, встречаются крайне редко. Источники литературы содержат лишь несколько описаний клинических случаев, где диагностика проводилась на поздних стадиях, что способствовало высокой смертности среди пациентов [10, 11].

В качестве клинического примера рассмотрен случай комбинированной инфекции после алло-ТГСК у пациентки с установленным диагнозом.

Пациентка Х., 55 лет, диагностирован острый миелоидный лейкоз, который был верифицирован клиническими, лабораторными (включая проточную цитометрию) методами обследования. После двух курсов индукционной терапии достигнута полная ремиссия. Донором после проведения режима кондиционирования для трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток стала младшая HLA-совместимая сестра. Иммуносупрессивная терапия начата с целью индукции толерантности: на 3-й и 4-й дни вводили циклофосфамид в дозе 50 мг/кг/сут, а затем проводили терапию микофенолата мофетиллом 2–3 г/сут с 5-го дня после алло-ТГСК. Для профилактики

реактивации герпесвирусных инфекций применялся ацикловир 600 мг/сут в течение 90 дней. На 25-й день возникла легкая кожная форма реакции РТПХ, прошедшая самостоятельно. Результаты количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) периферической крови на наличие ДНК к ЦМВ продемонстрировали отрицательные значения. Серологическое исследование на наличие IgM к ВПГ также показало отрицательный результат. К 125-му дню после трансплантации у пациентки появилась смешанная (водянистая, редко — кровавая) диарея, жалобы на потерю аппетита и боли в гипогастральной области. Лабораторно определен низкий уровень альбумина (30 г/л). Показатели лейкоцитов ($4,2 \times 10^9/\text{л}$), эритроцитов ($4,3 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($190 \times 10^9/\text{л}$) находились в пределах референсных значений. Больная была госпитализирована в стационар для дальнейшего обследования. При проведении фиброколоноскопии выявлены участки выраженной гиперемии и уплотнения тканей в нижней трети прямой кишки, анального канала, кожи перианальной обла-

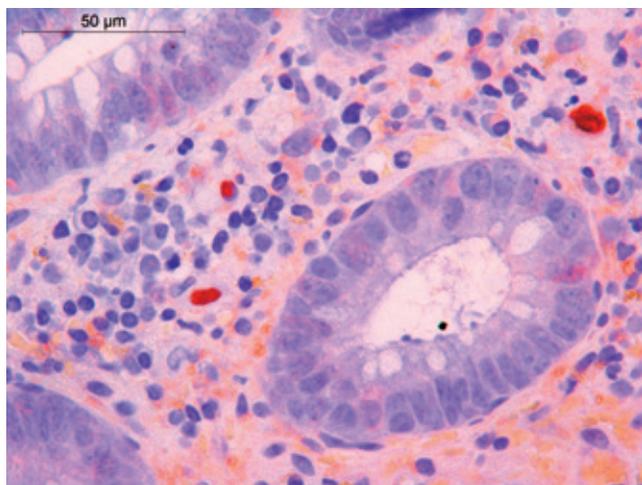


Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция к цитомегаловирусу
Fig. 1. Immunohistochemical reaction to cytomegalovirus

сти. Из каждой области взяты биопсии на патологоанатомическое исследование. Дифференциальный клинический диагноз обнаруженных изменений включал в себя рецидив основного заболевания, злокачественное новообразование *de novo* и хроническую реакцию «трансплантат против хозяина».

С предварительным морфологическим диагнозом: «Хроническое воспаление с признаками обострения; биопсия из края предполагаемого новообразования» гистологические стекла и блоки были направлены на пересмотр в патологоанатомическое отделение, специализирующееся в области гематопатологии. При гистологическом исследовании

анального канала и кожи перианальной области в эпителии обнаружены крупные клетки с большим ядром, содержащим массивное ядрышко, окруженное просветлением, придающим ядру вид «совиного глаза». При иммуногистохимическом исследовании в атипичных клетках была выявлена экспрессия цитомегаловируса, а экспрессии ВПГ-1/2 не обнаружено (рис. 1).

В биоптате, взятом из нижней трети прямой кишки, морфологически обнаружены многочисленные скопления крупных атипичных эпителиальных клеток с большими ядрами и внутриядерными включениями, которые при иммуногистохимическом исследовании экспрессировали антиген ВПГ-2, при этом экспрессии ВПГ-1 и ЦМВ не было выявлено (рис. 2).

На основании патологоанатомического заключения пациентке назначена терапия валацикловиром 2000 мг 4 раза в сутки в течение 30 дней. На фоне проводимой противовирусной терапии лихорадка отсутствовала, гастроинтестинальные симптомы

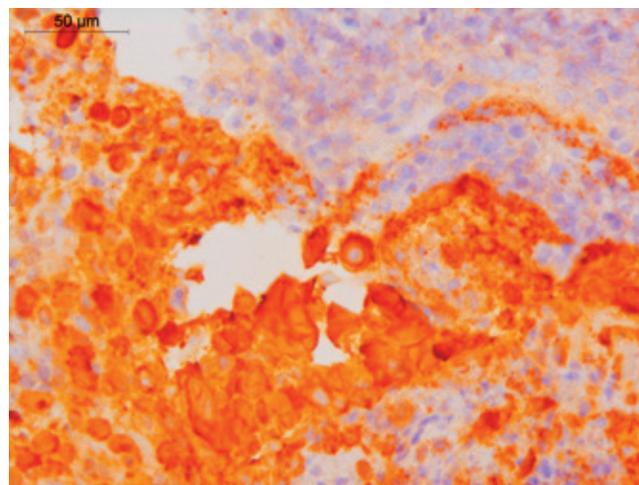


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция к вирусу герпеса простого второго типа
Fig. 2. Immunohistochemical reaction to herpes simplex virus type 2

разрешились. Через 30 дней после начала противовирусной терапии ПЦР-тест крови на ДНК ЦМВ и анализ на IgM к ВПГ показали отрицательные результаты.

После трансплантации костного мозга развитие инфекции, в частности ЦМВИ и инфекции, обусловленной ВПГ, может проходить по трем сценариям: первое — это первичное заражение, когда серонегативный реципиент получает трансплантат от серопозитивного донора; второе — вторичная инфекция или реактивация вируса у серопозитивного реципиента после трансплантации;

третье — суперинфекция или реинфекция герпесвирусами, возникающая, когда серопозитивный реципиент получает трансплантат от серопозитивного донора. Без молекулярно-генетических тестов крайне сложно дифференцировать суперинфекцию или реактивацию собственного вируса пациента. Специалисты считают, что реактивация донорской герпесвирусной инфекции наблюдается чаще, чем реактивация вируса реципиента [12, 13].

У представленной нами пациентки была диагностирована комбинированная инфекция, вызванная ЦМВ и ВПГ-2, проявившаяся в виде колита. Диагноз был подтвержден результатами гистологического и иммуногистохимического исследований. Определить конкретный вариант развития инфекции в ПТПП невозможно из-за отсутствия информации о серологическом статусе как донора, так и реципиента относительно герпесвирусных инфекций. Клиническая манифестация инфекции была обусловлена двумя основными факторами: применением иммуносупрессивной терапии и отсутствием длительной противовирусной профилактики после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

По рекомендациям European Society for Blood and Marrow Transplantation (ЕВМТ) для профилактики инфекции, вызванной ВПГ, следует применять ацикловир в дозировке 800 мг 2 раза в день перорально (или 500 мг/м² 3 раза в день внутривенно) 30 дней после алло-ТГСК, а при возникновении хронической РТПХ — до прекращения иммуносупрессивной терапии. Профилактика ЦМВИ заключается в пероральном применении современного лекарственного препарата летермовира 480 мг/день (240 мг при совместном применении с циклоспорином) и с ежедневным определением ДНК ЦМВ в периферической крови методом ПЦР первые 100 дней после ТКМ, при хронической РТПХ — еще 100 дней [14].

При обследовании иммунокомпрометированных пациентов с гастроинтестинальными симптомами следует учитывать возможность реактивации герпесвирусных инфекций. Несмотря на то, что вирусы простого герпеса преимущественно поражают эпителий полости рта и пищевода, случаи ВПП-

1/2-ассоциированного колита описаны в литературе как редкое проявление инфекции с высоким риском перфорации толстой кишки. При своевременном назначении противовирусной терапии и адекватном поддерживающем лечении прогноз колита, вызванного ВПГ или ЦМВИ, благоприятный.

Верификация колита, обусловленного ВПГ, сопряжена с определенными трудностями. Макроскопические изменения при эндоскопическом исследовании неспецифичны: виropатические изменения в призматическом эпителии толстой кишки менее выражены по сравнению с плоским эпителием (пищевод, аноректальная область), визуализация границы между интактной и пораженной слизистой оболочкой кишки затруднена из-за слабо выраженных цитопатических эффектов. При гистологическом исследовании часто обнаруживают участки выраженной ядерной атипии, имитирующей лимфоидную и миелоидную неоплазию.

Клиническое наблюдение подчеркивает необходимость тщательного профилактического подхода и повышенного внимания к возможному развитию вирусных инфекций у пациентов, перенесших трансплантацию. Верификация герпесвирусных инфекций представляет особую диагностическую сложность при отрицательных результатах ПЦР на ДНК ЦМВ и отсутствии острофазовых серологических маркеров ВПГ в периферической крови. В подобных клинических ситуациях ключевое значение приобретает морфологическое исследование биоптатов с применением иммуногистохимических методов, что позволяет не только верифицировать вирусную инфекцию, но и провести дифференциальную диагностику с новообразованиями, в частности, с рецидивами лимфопролиферативных и миелоидных опухолей. Применение диагностического алгоритма, включающего в себя морфологическое исследование биоптатов с применением иммуногистохимических методов, способствует своевременной идентификации и лечению инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Styczynski J. Management of Herpesvirus Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Transplantology*. 2021. Vol. 2, No. 1. P. 8–21. <https://doi.org/10.3390/transplantology2010002>.
2. Alfieri C. Epstein-Barr Virus Edited by Erle S. Robertson Norwich, United Kingdom: Caister Academic Press, 2005. 770 pp., ill. (hardcover).

3. Aarnisalo J., Ilonen J., Vainionpaa R., Kaitosaari T., Simell O. Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes simplex virus in Finland during the first eight years of life: a prospective study // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2003. Jun. Vol. 35, No. 10. P. 750–753.
4. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. 1408 p.
5. Akpek G. et al. Herpes Simplex Virus induced Stem Cell Differentiation and Association With Graft-Versus-Host Disease (GVHD) in Bone Marrow Transplant Recipients *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011. Vol. 17, Issue 2. S334.
6. Ljungman P. Prophylaxis against herpesvirus infections in transplant recipients // *Drugs*. 2001. Vol. 61, No. 2. P. 187–196. <https://doi.org/10.2165/00003495-200161020-00004>.
7. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation // *Curr. Opin. Hematol.* 2014. Vol. 21, No. 6. P. 466–469. doi: 10.1097/MOH.0000000000000085.
8. Fishman J.A. Infection in Organ Transplantation // *Am. J. Transplant.* 2017. Apr. Vol. 17, No. 4. P. 856–879. doi: 10.1111/ajt.14208. Epub 2017. Mar 10. PMID: 28117944.
9. Chou S. Reactivation and Recombination of Multiple Cytomegalovirus Strains from Individual Organ Donors // *The Journal of Infectious Diseases*. 1989. Vol. 160, Issue 1. P. 11–15. <https://doi.org/10.1093/infidis/160.1.11>.
10. Naik H.R., Chandrasekar P.H. Herpes simplex virus (HSV) colitis in a bone marrow transplant recipient // *Bone Marrow Transplant.* 1996. Vol. 17, No. 2. P. 285–286.
11. Kingreen D., Nitsche A., Beyer J. et al. Herpes simplex infection of the jejunum occurring in the early post-transplantation period // *Bone Marrow Transplant.* 1997. Vol. 20, No. 11. P. 989–991.
12. Chou S.W. Reactivation and recombination of multiple cytomegalovirus strains from individual organ donors // *J. Infect. Dis.* 1989. Jul. Vol. 160, No. 1. P. 11–15. doi: 10.1093/infidis/160.1.11. PMID: 2543706.
13. Alsuhebany N., Alshehri B., Aldairem A. et al. Herpes simplex virus reactivation among hematopoietic stem cell transplant recipients: re-evaluating acyclovir dosage // *Bone Marrow Transplant.* 2024. Vol. 59. P. 1043–1045. <https://doi.org/10.1038/s41409-024-02273-8>.
14. Sureda A., Corbacioglu S., Greco R., Kröger N., Carreras E. The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapie. 2024. 840 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-44080-9>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 04.03.2025 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Д. В. Барам; вклад в сбор данных — Д. В. Барам; вклад в анализ данных и выводы — Д. В. Барам; вклад в подготовку рукописи — Д. В. Барам, О. Б. Крысюк.

Сведения об авторах:

Барам Дмитрий Валерьевич — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»; 191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16; ORCID 0009–0002–8727–5113; SPIN-код 5469–3466;

Крысюк Олег Богданович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий научно-исследовательского отдела гематологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»; 191024, Санкт-Петербург, 2-Советская ул., д. 16; ORCID 0000–0002–5083–9157; SPIN-код 7775–7855.