

# АКТИВАЦИЯ *TOXOPLASMA GONDII* ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ СРОКОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И СЕРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ

А.Б. Чухловин<sup>1</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>1</sup>, С.Н. Бондаренко<sup>1</sup>, Ю.А. Эйсмонт<sup>1</sup>,  
А.В. Семенов<sup>2</sup>, М.Д. Владовская<sup>1</sup>, Арег А. Тотолян<sup>2</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансфузиологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГПМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Статья касается вопросов реактивации/реинфекции *Toxoplasma gondii* у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Под нашим наблюдением находились 297 больных, получивших кондиционирующую терапию и аллогенную трансплантацию в связи с различными онкогематологическими или лимфопролиферативными заболеваниями (возраст — от 1 до 60 лет, медиана — 19 лет). Применяли миелоаблативные (в 35% случаев) или немиелоаблативные режимы кондиционирования. ДНК-диагностика *T. gondii* проводилась регулярно в сроки от 0 до 6 мес. после ТГСК. Антитела классов IgG и IgM против *T. gondii* определяли у 78 больных до ТГСК, а также у их доноров. ДНК *T. gondii* после трансплантации выявлялась в 13% проб крови, 9% проб цереброспинальной жидкости, 11% бронхоальвеолярных смывов и в 5% мочевых осадков. Мы обнаружили повышенную частоту *T. gondii* у пациентов подростковой группы (10–14 лет) получавших миелоаблативную терапию ( $p = 0,01$ ). При оценке посттрансплантационной динамики *T. gondii* мы обнаружили четкое повышение экскреции патогена в течение 1-го месяца после ТГСК ( $p = 0,03$ ). Наконец, исходное присутствие антител класса IgG *T. gondii* у пациентов было ассоциировано с более низкой частотой реактивации данного патогена после трансплантации.

**Ключевые слова:** трансплантация гемопоэтических клеток, *Toxoplasma gondii*, реактивация, ДНК-диагностика, антитела класса IgG.

---

**Адрес для переписки:**

Чухловин Алексей Борисович  
197089, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,  
НИИ детской онкологии, гематологии и трансфузиологии  
им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГПМУ им. И.П. Павлова.  
Тел./факс: 8 (812) 499-70-79.  
E-mail: alexei.chukh@mail.ru

**Contacts:**

Alexey B. Chukhlovin  
197089, Russian Federation, St. Petersburg, L. Tolstoy str., 6/8,  
R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology,  
Hematology and Transplantology, Pavlov First St. Petersburg State  
Medical University.  
Phone/fax: +7 (812) 499-70-79.  
E-mail: alexei.chukh@mail.ru

**Библиографическое описание:**

Чухловин А.Б., Зубаровская Л.С., Бондаренко С.Н., Эйсмонт Ю.А., Семенов А.В., Владовская М.Д., Тотолян Арег А., Афанасьев Б.В. Активация *Toxoplasma gondii* после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток: зависимость от сроков после трансплантации и серологического статуса больных // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 4. С. 381–386. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-381-386

**Citation:**

Chukhlovin A.B., Zubarovskaya L.S., Bondarenko S.N., Eismont Yu.A., Semenov A.V., Vladovskaya M.D., Totolian Areg A., Afanasyev B.V. Activation of *T. gondii* infection after allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: dependence on time and serological status of the patients // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2014, vol. 4, no. 4, pp. 381–386. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-381-386

## ACTIVATION OF *T. GONDII* INFECTION AFTER ALLOGENEIC TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS: DEPENDENCE ON TIME OF TRANSPLANTATION AND SEROLOGICAL STATUS OF THE PATIENTS

Chukhlov A.B.<sup>a</sup>, Zubarovskaya L.S.<sup>a</sup>, Bondarenko S.N.<sup>a</sup>, Eismont Yu.A.<sup>a</sup>, Semenov A.V.<sup>b</sup>, Vladovskaya M.D.<sup>a</sup>, Totolian Areg A.<sup>b</sup>, Afanasyev B.V.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> R. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>b</sup> St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

**Abstract.** The article focuses on aspects of *T. gondii* reactivation/reinfection in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). We have observed 297 patients who received conditioning therapy and allogeneic grafts due to different oncohematological or lymphoproliferative diseases (1 to 60 years old, at a median of 19 years). Conditioning regimens were either myeloablative (35%), or non-myeloablative (65%). DNA diagnostics of *T. gondii* was performed on a regular basis at 0 to 6 months post-HSCT. IgG and IgM antibodies against *T. gondii* were determined in 78 patients before HSCT, as well as in their donors. *T. gondii* DNA post-transplant proved to be positive in 13% of blood specimens, 9% of cerebrospinal liquor samples, 11% of bronchoalveolar cell lavages, and in 5% of urine sediments. In adolescent patients (10 to 14 years old), an increased prevalence of *T. gondii* was found in patients who received myeloablative treatment ( $p = 0.01$ ). When assessing posttransplant dynamics of *T. gondii*, we have revealed distinct increase in the pathogen excretion within 1st month after HSCT ( $p = 0.03$ ). Finally, initial presence of IgG antibodies against *T. gondii* in the patients was associated with lower incidence of the pathogen reactivation post-transplant.

**Key words:** hematopoietic stem cell transplantation, *Toxoplasma gondii*, reactivation, DNA diagnostics, IgG antibodies.

## Введение

На протяжении последних 15–20 лет исследуется клиническая значимость токсоплазмы (*T. gondii*) как этиологического фактора инфекционных осложнений после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Характерные клинические проявления и сроки развития и сложности прижизненной диагностики токсоплазмоза после ТГСК отмечены в ранней работе [10], где были описаны 12 пациентов из общего числа 3803 трансплантационных больных. Ряд отдельных клинических случаев инфекции *T. gondii* описан в работах последующих лет. Так, в специальном мультицентровом исследовании [8] описан 41 случай токсоплазмоза в 15 европейских центрах ТГСК, из которых в 35 отмечена токсоплазменная болезнь с поражением органов и выявлением ДНК *T. gondii* в периферической крови. Японские авторы проводили аналогичное исследование в 1998–2011 гг. и диагностировали обострение токсоплазмоза у 5 больных из 279 реципиентов ГСК [11]. Серологические тесты на *T. gondii* до алло-ТГСК были положительными у 18 из 192 пациентов, из которых четверо имели несомненную или вероятную инфекцию (все — выявлены на аутопсии). У последних отмечен токсоплазмоз легких или специфический энцефалит. Сходная встречаемость токсоплазменной болезни показана в работе немецких авторов [3]. Авторы сообщили о трех случаях токсоплазмоза, выявленных посмертно среди 155 аллоТГСК. Клиническая симптоматика развивалась в сроки 2–3 мес.

Тем не менее, остается малоизученной истинная частота активации *T. gondii* при серийном ПЦР-исследовании данного патогена в репрезентативных группах больных разных возрастов после ТГСК в различных режимах и риск активации токсоплазмоза у лиц с наличием специфических антител. В связи с этим, целью нашей работы было изучение частоты встречаемости ДНК *T. gondii* у пациентов различных возрастных групп после ТГСК, оценка временной динамики ПЦР-положительных тестов в сроки до 4–6 мес. после трансплантации и, наконец, поиск связей между активацией патогена по данным ПЦР и серологическим статусом пациентов.

## Материалы и методы

С апреля 2010 г. по июль 2013 г. в клиниках НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова наблюдались 297 пациентов после ТГСК (возраст от 1 до 60 лет, медиана — 19 лет), 57% лиц мужского пола и 43% — женского. В основном эти пациенты страдали миело- и лимфопролиферативными заболеваниями: острым лимфобластным лейкозом ( $n = 101$ ), острым миелобластным лейкозом ( $n = 105$ ), миелодиспластическим синдромом ( $n = 31$ ), хроническим миелоидным лейкозом ( $n = 17$ ), лимфогранулематозом (17), неходжкинскими лимфомами ( $n = 6$ ), тяжелыми формами апластической анемии ( $n = 12$ ), нейробластомой ( $n = 5$ ), наследственными метаболическими заболеваниями ( $n = 4$ ). Кондиционирующие режимы для ТГСК были миелоаблативными (35%) или

**ТАБЛИЦА. СРЕДНИЕ ЧАСТОТЫ ПЦР-ПОЗИТИВНОСТИ *T. GONDII* У БОЛЬНЫХ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ДО ТГСК**

Возрастные группы, лет	Номер группы	Число тестов	ПЦР-позитивность, М±m	Уровни достоверности различий против группы 1 (p)
1–4	1	66	0,08±0,03	–
5–9	2	93	0,10±0,03	0,78
10–14	3	50	0,08±0,04	0,98
15–19	4	40	0,13±0,05	0,24
20 >	5	143	0,15±0,03	0,15
Общая группа		392	0,11±0,02	–

немиелоаблативными (65%). ТГСК проводилась от родственных (16%), неродственных совместимых доноров (63%) или гаплоидентичных доноров (21%). Пациентам вводили костный мозг или стволовые клетки периферической крови (соответственно, 47 и 53% случаев). Из анализа исключали случаи повторных трансплантаций. Противоинфекционное лечение включало профилактическую терапию ацикловиром. Стандартную профилактику реакции «трансплантат против хозяина» проводили с применением циклоспорина А и кратких курсов метотрексата. В большинстве случаев больным вводили анти-тимоцитарный глобулин.

ДНК-диагностику *T. gondii* (всего 2975 тестов) осуществляли в образцах лейкоцитов крови еженедельно до 30 сут., в дальнейшем — каждые 2 недели до 3 мес. По клиническим показаниям *T. gondii* определяли в клетках цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), бронхоальвеолярных смывов (БАЛ) и мочевых осадках. Геноспецифическую ПЦР-диагностику *T. gondii* проводили с применением коммерческих тест-систем (ДНК-Технология, Москва) с детекцией результатов методом электрофореза. Чувствительность метода подтверждена на уровне 1000 генокопий в 1 мл образца.

Выявление антител классов IgG и IgM к *T. gondii* у 78 пациентов до трансплантации проводили на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург). ИФА на ТоксоIgM и IgG выполнялись тест-системой «Вектор-Бест» ВектоТоксо-IgG» (D-1752) и «ВектоТоксо-IgM» (D-1756), а у доноров стволовых клеток — в локальных лабораториях международных регистров гемопоэтических клеток.

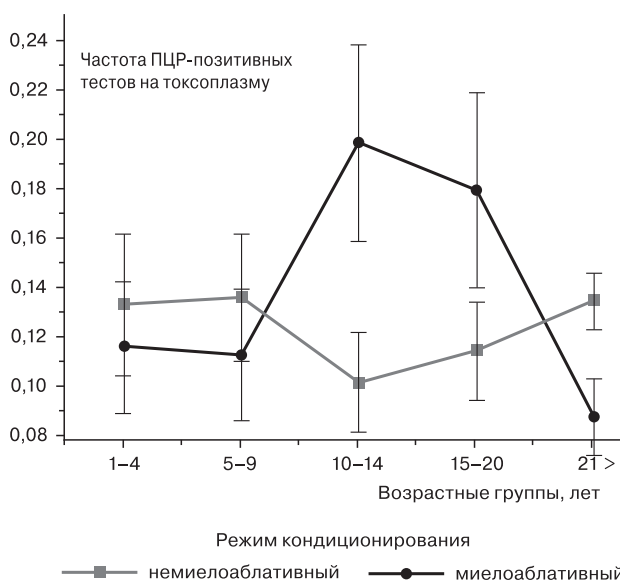
Полученные данные подвергали статистической обработке непараметрическими методами с помощью пакета программ Statistica 6.0.

## Результаты

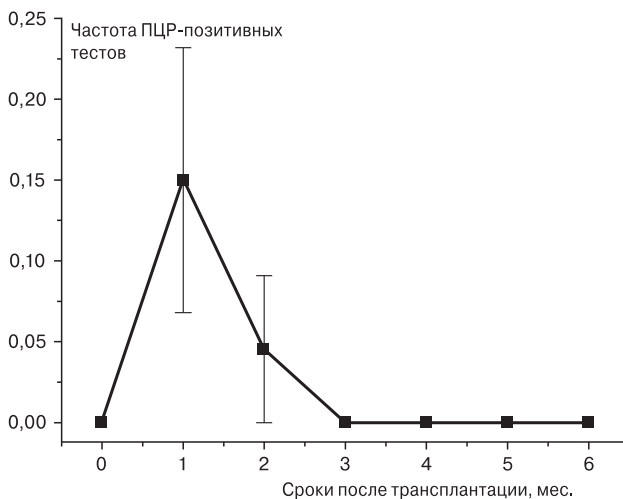
Результаты ПЦР на *T. gondii* после ТГСК (вне зависимости от сроков наблюдения) были положительными в 13% образцов крови, 9% проб ЦСЖ, 11% образцов клеток БАЛ и 5% мочевых

осадков. В ходе дальнейшего анализа результатов нам не удалось обнаружить достоверных корреляций между активацией токсоплазменной инфекции и характеристиками ТГСК, в том числе типом доноров или источником трансплантируемых клеток для конкретных реципиентов. Частота выявления *T. gondii* до трансплантации была сходной для различных возрастных групп (1–4, 5–9, 10–14, 15–19, > 20 лет), как видно из таблицы.

Активация *T. gondii* после ТГСК (> 2 последовательных позитивных результатов в течение 100 дней после трансплантации) была обнаружена лишь у небольшой части больных (12%), что указывает на наличие особой подгруппы больных, склонных к активации токсоплазменной инфекции. В то же время, при сравнении подгрупп больных, получавших интенсивную терапию в различных кондиционирующих режимах, мы обнаружили повышенную частоту выявления *T. gondii* у больных в возрасте от 10 до 14 лет, получавших миелоаблативную



**Рисунок 1. Частота ПЦР-позитивности по *T. gondii* в различных возрастных группах в зависимости от режима кондиционирующей терапии**



**Рисунок 2. Зависимость частоты выявления ДНК *T. gondii* в мочевых осадках от сроков после трансплантации (всего 218 тестов)**

терапию, по сравнению с немиелоаблативным кондиционированием ( $p = 0,01$ ). Соответствующий график показан на рис. 1. Это повышение частоты активации *T. gondii* было показано как для лейкоцитов крови, так и клеток БАЛ ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, при оценке посттрансплантационной кинетики *T. gondii* мы обнаружили отчетливое повышение частоты экскреции этого патогена в моче в течение первого месяца после трансплантации ( $p = 0,03$ ), что видно из рис. 2.

Особое значение в плане риска активации токсоплазмоза может иметь серологический статус реципиента и донора гемопоэтических клеток. В связи с этим, мы проанализировали взаимосвязь между наличием диагностических титров антител классов IgG и IgM против токсоплазмы у донора и реципиента до ТГСК и развитием ПЦР-положительности по данному патогену после трансплантации. Всего для такого анализа были доступны 78 случаев. Мы не выявили корреляций между наличием антител класса IgM и активацией токсоплазмы по ПЦР-критерию из-за немногочисленности пациентов, серопозитивных по IgM к *T. gondii*.

В то же время представляет интерес достоверная связь между наличием специфических антител класса IgG у пациентов перед трансплантацией и частотой активации *T. gondii* после ТГСК. Так, частота ПЦР-активации токсоплазмы у серопозитивных пациентов с IgG-антителами к этому патогену составляла лишь 13% (5/39), по сравнению с 33% (13/39) среди пациентов без специфических IgG-антител ( $p = 0,03$ ). На протяжении 6-месячного мониторинга *T. gondii* отмечалась повышенная частота выявления этого патогена у серонегативных больных до ТГСК, а также через 3 месяца после ТГСК и в поздние сроки (> 6 мес.).

Следует отметить, что нами не обнаружено аналогичных взаимосвязей между реактивацией токсоплазмы и наличием антител к *T. gondii* у доноров гемопоэтических клеток. Частота активации токсоплазмы у больных с IgG-серопозитивными донорами составила 25% (11/44) в сравнении с 21% (5/24) у пациентов с серонегативным статусом ( $P = 0,70$ ). Таким образом, наличие у больных циркулирующих IgG-антител против токсоплазмы связано с пониженным риском ПЦР-реактивации патогена после ТГСК.

## Обсуждение

По ранее полученным данным, частота выявления антител класса IgG против токсоплазмы среди здоровых лиц в Санкт-Петербурге составляет, в среднем, до 40–41% [2].

В настоящем исследовании частота встречаемости антител класса IgG у реципиентов костного мозга до трансплантации составила 48% (45/93), а у других авторов 53–73% [5, 6, 9], тогда как частота выявления IgM в нашей выборке была 5,2%, по сравнению с 4,3% в работе [5]. Таким образом, наши данные согласуются с результатами других авторов, сравнимы с частотой выявления антитоксоплазменных IgG-антител среди здоровых лиц и говорят о возможном нестерильном гуморальном иммунитете к *T. gondii* у значительной части пациентов до проведения ТГСК.

В связи с этим, представляет интерес динамика активации токсоплазменной инфекции по количеству ПЦР-положительных тестов в разные сроки после ТГСК. Как показывают наши результаты, токсоплазменная инфекция активируется достаточно рано в определенных подгруппах больных после ТГСК, что показано по экскреции ДНК токсоплазмы в моче. Миелоаблативное лечение связано с более высокой выявляемостью ДНК *T. gondii* в периферической крови и БАЛ, по крайней мере — у детей старшего возраста, тем самым предполагая повышенный риск респираторных осложнений в этой когорте пациентов. В исследовании [9] также было показано, что миелоаблативное лечение перед ТГСК сопряжено с большим риском ПЦР-реактивации токсоплазмы. Дальнейшие клинические исследования могут быть сосредоточены на возможной роли токсоплазмы как фактора риска респираторных нарушений после ТГСК.

Известная защитная роль антитоксоплазменных IgG у больных после ТГСК также заслуживает дальнейшего анализа. Ранее сопоставления ПЦР-положительности и наличия антител к *T. gondii* проводились у конкретных больных с клиническими признаками ток-

соплазма [4, 5]. По данным Meers et al. [9], полученным для большой выборки больных, риск развития токсоплазмоза после ТГСК, возможно, снижен у пациентов, имеющих серопозитивного донора, что говорит о защитной функции донорских антител. В дополнение к этому феномену, мы обнаружили аналогичный протективный эффект при серопозитивном статусе реципиента.

Общеизвестно, что заражение токсоплазмозом в начальном периоде инфекции сопровождается выработкой антител класса IgM. Однако гуморальный иммунитет при токсоплазмозе обычно является нестерильным, то есть остаточные количества патогена (не выявляемые стандартными тест-системами) сохраняются в организме на фоне достаточно высоких титров антител класса IgG [1]. Наши данные согласуются с этой точкой зрения и свидетельствуют о защитной роли антитоксоплазменных антител как фактора, препятствующего активации *T. gondii* в конкретной ситуации посттрансплантационного иммунодефицита.

Возникает вопрос о возможности первичной токсоплазменной инфекции у пациентов, получающих повторные курсы цитостатической терапии еще до проведения трансплантации гемопоэтических клеток. Вероятность такого инфицирования достаточно велика, учитывая существенное подавление Т- и В-клеточного иммунитета и многократные трансфузии гемо-

компонентов на протяжении этапной химио- и лучевой терапии. Действительно, у трети наших пациентов ПЦР-позитивность по *T. gondii* наблюдалась на фоне отсутствия специфических IgG-антител. Это может быть связано, в частности, с развитием первичной токсоплазменной инфекции при подавлении антителообразования, вызванном интенсивной химиотерапией. Подобный механизм развития инфекции отмечается, например, у ВИЧ-инфицированных больных, хотя первичный токсоплазмоз иногда определяют лишь по критериям сероконверсии и выявляют довольно редко в данном контингенте [7]. Низкая частота выявления первичного токсоплазмоза может быть связана с недостаточной выработкой специфических антител в организме иммунокомпромированных пациентов, что может приводить к неопределенности диагностики заболевания. Так, бразильские авторы [12] показали, что количественные серологические тесты и ДНК-диагностика *T. gondii* в образцах крови больных с ВИЧ-инфекцией непосредственно позволяют установить диагноз токсоплазмоза головного мозга у пациентов этой группы. В связи с этим можно рекомендовать систематическое применение ПЦР-мониторинга *T. gondii* в качестве дополняющей диагностики к определению серологического статуса (сероконверсии) у больных с различными приобретенными иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфекцию.

## Список литературы/References

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1040 с. [Infectious Diseases: National Manual. Eds. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. Moscow: GEOTAR-Media, 2009, 1040 p.]
2. Семенов А.В., Вашукова С.С. Лабораторная диагностика внутриутробных инфекций: методические рекомендации. СПб.: Светлица, 2008. 79 с. [Semenov A.V., Vashukova S.S. Laboratory diagnostics of prenatal infections: guidelines. St. Petersburg: Svetlitsa Publ., 2008. 79 p.]
3. Busemann C., Ribback S., Zimmermann K., Sailer V., Kiefer T., Schmidt C.A., Schulz K., Steinmetz I., Dombrowski F., Dölken G., Krüger W.H. Toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation — a single centre experience. *Ann. Hematol.*, 2012, vol. 91, no. 7, pp. 1081–1089.
4. Cavattoni I., Ayuk F., Zander A.R., Zabelina T., Bacher A., Cayroglu E., Knospe V., Illies T., Aepfelbacher M., Richard G., Kröger N., Bacher U. Diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection after allogeneic stem cell transplant can be difficult and requires intensive scrutiny. *Leuk. Lymphoma*, 2010, vol. 51, no. 8, pp. 1530–1535.
5. Fricker-Hidalgo H., Bulabois C.E., Brenier-Pinchart M.P., Hamidfar R., Garban F., Brion J.P., Timsit J.F., Cahn J.Y., Pelloux H. Diagnosis of toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation: results of DNA detection and serological techniques. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 48, no. 2, pp. e9–e15.
6. Janitschke K., Held T., Krüger D., Schwerdtfeger R., Schlier G., Liesenfeld O. Diagnostic value of tests for *Toxoplasma gondii*-specific antibodies in patients undergoing bone marrow transplantation. *Clin. Lab.*, 2003, vol. 49, no. 5–6, pp. 239–242.
7. Machala L., Malý M., Beran O., Jilich D., Kodym P. Incidence and clinical and immunological characteristics of primary *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients. *Int. J. Infect. Dis.*, 2013, vol. 17, no. 10, pp. e892–e896.
8. Martino R., Maertens J., Bretagne S., Rovira M., Deconinck E., Ullmann A.J., Held T., Cordonnier C. Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, vol. 31, no. 5, pp. 1188–1195.
9. Meers S., Lagrou K., Theunissen K., Dierickx D., Delforge M., Devos T., Janssens A., Meersseman W., Verhoef G., Van Eldere J., Maertens J. Myeloablative conditioning predisposes patients for *Toxoplasma gondii* reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, vol. 50, no. 8, pp. 1127–1134.
10. Slavin M.A., Meyers J.D., Remington J.S., Hackman R.C. *Toxoplasma gondii* infection in marrow transplant recipients: a 20 year experience. *Bone Marrow Transplant.*, 1994, vol. 13, no. 5, pp. 549–557.

11. Sumi M., Aosai F., Norose K., Takeda W., Kirihara T., Sato K., Fujikawa Y., Shimizu I., Ueki T., Hiroshima Y., Ueno M., Ichikawa N., Watanabe M., Kobayashi H. Acute exacerbation of *Toxoplasma gondii* infection after hematopoietic stem cell transplantation: five case reports among 279 recipients. *Int. J. Hematol.*, 2013, vol. 98, no. 2, pp. 214–222.
12. Vidal J.E., Diaz A.V., de Oliveira A.C., Dauar R.F., Colombo F.A., Pereira-Chioccola V.L. Importance of high IgG anti-*Toxoplasma gondii* titers and PCR detection of *T. gondii* DNA in peripheral blood samples for the diagnosis of AIDS-related cerebral toxoplasmosis: a case-control study. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 15, no. 4, pp. 356–359.

**Авторы:**

**Чухловин А.Б.**, д.м.н., профессор, НИИ детской онкологии, гематологии и трансфузиологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГПМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;  
**Зубаровская Л.С.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансфузиологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГПМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;  
**Бондаренко С.Н.**, к.м.н., зав. отделением трансплантации костного мозга для подростков НИИ детской онкологии, гематологии и трансфузиологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГПМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;  
**Эйсмонт Ю.А.**, к.б.н., биолог-исследователь отделения клинической микробиологии, ПСПбГПМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;  
**Семенов А.В.**, к.б.н., зав. лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекций, НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;  
**Владовская М.Д.**, врач онколог-гематолог НИИ детской онкологии, гематологии и трансфузиологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГПМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;  
**Тотolian Арег А.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;  
**Афанасьев Б.В.**, д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансфузиологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГПМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Chukhlovин A.B.**, PhD (Medicine), Professor, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Zoubarovskaya L.S.**, PhD (Medicine), Professor, Head Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Bondarenko S.N.**, PhD (Medicine), Head Department of Bone Marrow Transplantation in Adolescents, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Eismont Yu.A.**, PhD (Biology), Biologist Department of Clinical Microbiology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Semenov A.V.**, PhD (Biology), Head Laboratory of Immunology and HIV Virology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Vladovskaya M.D.**, PhD, Hematologist/Oncologist, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Totolian Areg A.**, PhD (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director on Science, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Afanasyev B.V.**, PhD (Medicine), Professor, Director R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.