

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-3-151-165

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: РЕАЛЬНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Е.И. Прокопенко

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция играет важную роль в клинической трансплантологии, поскольку повышает риск развития осложнений, потери трансплантатов, смерти пациентов. Вирус обладает как прямыми (непосредственное повреждение органов и тканей), так и непрямыми иммуномодулирующими эффектами. Международная группа экспертов на основании проведенных исследований разработала общие принципы ведения ЦМВ-инфекции после трансплантации. В статье рассматриваются факторы риска, патогенетические механизмы развития ЦМВ-инфекции после трансплантации почки, принципы диагностики, лечения и профилактики данного осложнения, пути преодоления лекарственной устойчивости вируса. Обсуждаются перспективы применения иммунологического мониторинга, новых противовирусных препаратов, а также возможность использования ЦМВ-вакцин, Т-клеточной терапии, иммуносупрессантов – ингибиторов mTOR, обладающих противовирусным действием.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, трансплантация почки, потеря трансплантата, летальность, противовирусная профилактика, ингибиторы mTOR

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION: REAL PROGRESS AND PERSPECTIVES OF PATHOGENESIS RESEARCH, PREVENTION AND TREATMENT

E.I. Prokopenko

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Cytomegalovirus (CMV) infection plays an important role in clinical transplantology, since it increases the risk of complications, loss of grafts, and patient death. The virus has both direct (direct damage to organs and tissues) and indirect immunomodulating effects. An international group of experts on the basis of the research has developed general principles for the management of CMV infection after transplantation. The article discusses the risk factors, mechanisms of development of CMV infection after kidney transplantation, the principles of diagnosis, treatment and prevention of this complication, ways to overcome the drug resistance of the virus. The prospects for the use of immunological monitoring, new antiviral drugs, as well as the possibility of CMV vaccines, T-cell therapy, immunosuppressants – mTOR inhibitors, which have antiviral effect are discussed.

Key words: cytomegalovirus infection, kidney transplantation, graft loss, mortality, antiviral prophylaxis, mTOR inhibitors.

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирус (ЦМВ) относится к семейству герпетических вирусов (*Herpesviridae*) и является наиболее крупным человеческим герпесвирусом, имеющим диаметр 150–200 нм [1, 2]. Вирус содер-

жит не менее 33 структурных белков и имеет ядро с двуспиральной ДНК. ЦМВ широко распространен в общей популяции: первичное инфицирование обычно происходит в детстве, а доля ЦМВ-серопозитивных взрослых достигает 70–90% [3, 4]. После

Для корреспонденции: Прокопенко Елена Ивановна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел. (495) 684-57-91. E-mail: renalnephron@gmail.com

For correspondence: Prokopenko Elena Ivanovna. Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (495) 684-57-91. E-mail: renalnephron@gmail.com

первичного инфицирования вирус не подвергается элиминации, но персистирует в течение всей жизни в нескольких типах клеток – дендритных, мегакариоцитах, CD14+-моноцитах, CD34+-миелоидных прогениторных клетках, что поддерживает в инфицированном организме существование субпопуляций ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов [5]. У иммунокомпетентных лиц ЦМВ обычно не вызывает клинически манифестного заболевания, хотя бессимптомное носительство вируса может быть ассоциировано с некоторыми воспалительными и возрастными сосудистыми заболеваниями [6, 7]. В ситуации подавления иммунитета, например, при ВИЧ-инфекции или после трансплантации органов, происходит реактивация ЦМВ, сопровождающаяся поражением различных систем организма с широким спектром клинических проявлений и реальной угрозой жизни пациентов [2, 8].

ЗНАЧЕНИЕ ЦМВ-ИНФЕКЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, МЕХАНИЗМЫ РЕАКТИВАЦИИ ВИРУСА

ЦМВ-инфекцию можно справедливо назвать «инфекцией номер один» в трансплантологии из-за ее важнейшей роли в заболеваемости и летальности пациентов с трансплантированными органами [2, 3, 9]. Помимо прямых эффектов вируса, связанных с его цитопатическим действием, имеется также целый ряд «непрямых эффектов» (общих и трансплантат-специфических), связанных с повышением частоты других типов инфекций, потери трансплантатов и смерти реципиентов [10–12]. К прямым эффектам ЦМВ относятся ЦМВ-инфекция и ЦМВ-болезнь.

Согласно определению, используемому Международными согласительными рекомендациями и Американским обществом трансплантологов, ЦМВ-инфекция (бессимптомная репликация вируса, отличается от латентного носительства ЦМВ) – это выделение вируса или обнаружение вирусных белков (антигенов) или нуклеиновых кислот в любой жидкости или ткани организма [13]. ЦМВ-болезнь – доказанная ЦМВ-инфекция с соответствующими симптомами. ЦМВ-болезнь, в свою очередь, подразделяется на вирусный синдром (лихорадка, недомогание, лейкопения и/или тромбоцитопения) и тканевое инвазивное заболевание («tissue invasive disease») [13–15]. ЦМВ-болезнь может проявляться как жизнеугрожающий пневмонит, кардит, поражение любого отдела желудочно-кишечного тракта, панкреатит, гепатит, ретинит, тубулоинтерстициальный нефрит, реже – энцефалит и миелорадикулопатия [14, 16]. Описаны отдельные случаи развития стриктур мочеточника ренального трансплантата в сочетании с тубулоинтерстициальным нефритом, вызванные ЦМВ [17].

Трансплантат-специфические «непрямые эффекты» ЦМВ проявляются при трансплантациях различных органов и включают хроническую трансплантационную нефропатию и/или потерю ренального трансплантата, ускоренный рецидив вирусного гепатита С после трансплантации печени, тромбоз печеночной артерии после трансплантации печени, васкулопатию трансплантированного сердца, облитерирующий бронхиолит после трансплантации легких [11, 18–22]. В недавно проведенном исследовании подтверждено, что появление ДНК ЦМВ в крови в количестве ≥ 2000 копий/мл и в раннем (до 3 мес.), и в позднем периоде после ТП является независимым фактором риска потери ренального трансплантата [23]. Общие «непрямые эффекты» вируса – это повышение риска бактериальных и грибковых инфекций, вирусных осложнений в целом, острого отторжения, посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний, посттрансплантационного сахарного диабета, кардиоваскулярных осложнений, ускоренного старения и смерти [24–29].

Хорошо известно, что ЦМВ-инфекция за счет иммуномодулирующего действия вируса является фактором риска развития острого отторжения ренального трансплантата [30, 31]. Недавно было показано, что активность ЦМВ может быть связана с микроциркуляторным поражением ренального трансплантата, обусловленным донор-специфическими антителами, то есть с гуморальным отторжением. У пациентов с ЦМВ-инфекцией специфические γ Д Т-лимфоциты более часто обнаруживаются в клубочках и перитубулярных капиллярах при антитело-опосредованном остром отторжении по сравнению с Т-клеточным отторжением, а персистенция повышенного количества циркулирующих ЦМВ-индуцированных γ Д Т-лимфоцитов обратно коррелирует с СКФ через 12 мес. после трансплантации почки (ТП) только у реципиентов с донор-специфическими антителами [32].

Ранее, когда стратегии мониторинга и профилактики еще не были разработаны, частота ЦМВ-инфекции/болезни после ТП была очень высока и достигала 60% для ЦМВ-инфекции и 30% – для ЦМВ-болезни [33]. В настоящее время частота активной ЦМВ-инфекции у реципиентов ренального трансплантата существенно снизилась, но остается клинически значимой. После трансплантации ЦМВ-инфекция может развиваться по двум сценариям – как первичная инфекция (когда вирус переносится вместе с трансплантированным органом серонегативному пациенту) или как реактивация латентной ЦМВ-инфекции реципиента. При «естественном» течении (без использования профилактики) первичная ЦМВ-инфекция / реактивация ЦМВ клинически проявляется чаще всего в первые 3 месяца после ТП. Однако в редких случаях ЦМВ-инфекция может возникать в поздние сроки после ТП, в частности,

описано клиническое наблюдение первичной ЦМВ-инфекции с развитием ЦМВ-болезни через 12 лет после трансплантации [34].

Реактивация латентного ЦМВ после трансплантации является сложным, до конца не изученным процессом, однако ясно, что ключевую роль в реактивации играет системный воспалительный ответ, опосредованный целым рядом факторов, таких как иммуносупрессия, коинфекция другими герпетическими вирусами, острое отторжение трансплантата, сепсис и даже само оперативное вмешательство [35]. Реактивация связана с подавлением клеточного иммунного ответа, особенно CD8⁺-клеток, а также с воздействием ряда цитокинов, способствующих переходу вируса из латентного состояния в активную фазу. Наиболее важную роль в процессе реактивации ЦМВ играют фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-1бета (IL-1 β) [36, 37]. При поздней ЦМВ-болезни, которая может развиваться после окончания курса специфической профилактики, предиктором данного осложнения является повышение уровня IL-10 в плазме [38]. В экспериментальных работах было доказано, что ЦМВ в процессе репликации нуждается в mTOR киназе (мишень рапамиуна млекопитающих), которая находится в составе комплексов mTORC1 и mTORC2. Оба этих комплекса активируются при развитии ЦМВ-инфекции у человека, при этом mTORC1 участвует в продукции всех классов белков вируса. Инактивация белка 4EBP1 (eukaryotic initiation factor 4E-binding protein) комплексом mTORC1 критически важна для успешной репликации ЦМВ. В то же время воздействие ингибиторов mTOR в ранней фазе инфекции ингибирует трансляцию вирусных протеинов, что подтверждает противовирусное действие данной группы препаратов [39, 40]. На модели человеческих макрофагов также было показано, что активность mTOR необходима и в поздней фазе вирусного цикла для репликации ЦМВ и синтеза таких белков вируса, как pUL-44 и pp65 [41].

Риск развития ЦМВ-инфекции в посттрансплантационном периоде определяется факторами, связанными с самим вирусом, и факторами, ассоциированными с организмом пациента. К первым относятся гетерогенность ЦМВ (различные штаммы), возможность коинфекции другими вирусами, эффект иммунного уклонения и динамика репликации. Ко вторым – характер иммуносупрессивной терапии, в т. ч. применение высоких доз ингибиторов кальциневрина (ИКН), особенности субпопуляций CD4⁺, CD8⁺-клеток, NK- и В-клеток реципиента, соотношение ЦМВ-специфического серологического статуса донора и реципиента, полиморфизмы генов некоторых цитокинов и клеточных рецепторов (интерлейкина IL-28B, toll-like рецепторов TLR9 и рецепторов лектина DC-SIGN), принимающие участие в противовирусном иммунном ответе [35, 42, 43].

Из препаратов, используемых в индукции иммуносупрессии, повышают частоту ЦМВ-инфекции антигитомоцитарный глобулин и алемтузумаб [44].

ЦМВ IgG-серостатус донора и реципиента (Д/Р) имеет очень большое клиническое значение. Наиболее высок риск развития ЦМВ-болезни в тех случаях, когда донор серопозитивен, а реципиент серонегативен (Д+/Р-), то есть вирус с высокой вероятностью будет перенесен с донорским органом пациенту, который не имеет иммунитета против ЦМВ. При сочетании Д+/Р+ или Д-/Р+ риск считается средним (при Д+/Р+ риск несколько выше), и только комбинация Д-/Р- означает низкий риск развития ЦМВ-инфекции после ТП [35]. В редких случаях возможен перенос ЦМВ реципиенту от серонегативного донора (Д-), если обследование донора было проведено в период «серологического окна», когда инфицирование донора уже произошло, но антитела еще не появились [45].

ДИАГНОСТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Обследование, направленное на предупреждение и выявление ЦМВ-инфекции, можно условно разделить на претрансплантационное и посттрансплантационное.

На претрансплантационном этапе обследуется и органный донор, и потенциальный реципиент, поскольку в оценке риска развития ЦМВ-инфекции после ТП и определении необходимости профилактики или превентивной терапии основную роль, как было указано выше, играет совпадение/различие ЦМВ-серостатуса донора и реципиента – Д/Р. Для оценки серостатуса используется определение антител класса IgG против ЦМВ с помощью высокочувствительных и высокоспецифичных иммунологических методов, при этом не должно применяться определение IgM или IgM и IgG суммарно, поскольку такие тесты обладают недостаточной специфичностью [46, 47]. Если во время претрансплантационного обследования донор и реципиент были серонегативны (D-/R-), то в момент ТП исследование антител нужно повторить, поскольку серологический статус может измениться, а это влияет на выбор тактики предупреждения ЦМВ-инфекции [15].

После ТП серологические тесты не имеют существенного значения в диагностике ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни. Определение антител, однако, может быть использовано в установлении текущей восприимчивости к ЦМВ у пациентов, серонегативных до трансплантации и еще не перенесших активную ЦМВ-инфекцию после операции. Например, сероконверсия в течение трех месяцев после окончания 100-дневной противовирусной профилактики у Д+/Р- пациентов снижает риск развития поздней ЦМВ-болезни [48]. Культивирование вируса с использованием крови не используется для диагнос-

тики ЦМВ-инфекции после трансплантации из-за низкой чувствительности метода, а мочи, слюны – из-за низкой специфичности [49].

Основой диагностики ЦМВ-инфекции после трансплантации являются количественные методы амплификации нуклеиновых кислот (кАНК), наиболее часто – количественная полимеразная цепная реакция – real-time ПЦР, по причине высокой эффективности и возможности стандартизации [11]. В новых Международных согласительных рекомендациях сформулированы положения, касающиеся диагностики ЦМВ-инфекции. Приведем наиболее важные из них [15].

- Рекомендуется использовать кАНК, калиброванные согласно стандартам ВОЗ, для диагностики ЦМВ-инфекции, наблюдения за пациентами, получающими упреждающую терапию, и терапевтического мониторинга эффективности лечения из-за возможности гармонизации и стандартизации этих тестов. Результаты должны выражаться в МЕ/мл и трактоваться термином «ДНК-емия», а не «виремия». При недоступности кАНК альтернативой (менее желательной) может быть определение антигенемии (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – высокий).
- В качестве биологической пробы для кАНК рекомендуется использовать либо плазму, либо цельную кровь пациента с учетом различий в вирусной нагрузке, вирусной кинетике и технической характеристике методов (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – высокий). При обследовании одного пациента не должны меняться ни тип пробы, ни метод исследования.
- Рекомендуется не сравнивать напрямую значения вирусной нагрузки, полученные в разных центрах и/или лабораториях, даже если результаты выражаются в одних единицах – МЕ/мл, а лаборатории используют одни и те же реагенты и протоколы, и их эквивалентность документирована (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – высокий).
- Рекомендуется считать клинически значимыми различия ДНК-емии, различающиеся более чем на $0,5 \log_{10}$ (в 3 раза) (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – низкий).
- Хотя гармонизация методов кАНК улучшилась, универсальные пороговые значения ДНК-емии для начала терапии или конечных точек лечения не были установлены, соответственно, рекомендуется, чтобы центры устанавливали собственные пороговые значения и результаты проверяли клинически (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – умеренный).
- Не рекомендуется мониторинг ЦМВ ДНК-емии во время проведения рутинной профилактики.
- При мониторинге ответа на противовирусную терапию рекомендуется выполнять кАНК ежене-

дельно (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – умеренный).

- При использовании высокочувствительных методов кАНК (нижний предел определения <200 МЕ/мл) рекомендуется прекращать лечение при получении одного результата ниже нижнего предела, а после завершения терапии через неделю выполнить еще один подтверждающий тест. Если используются тесты с меньшей чувствительностью, для прекращения лечения необходимо получить два последовательных негативных результата (степень рекомендации – слабая, уровень доказательности – умеренный).
- Для диагностики тканевого инвазивного заболевания рекомендуется использовать иммуногистохимическое исследование биоптатов. Гистологическое исследование тканей должно включать рутинное иммуногистохимическое исследование на ЦМВ (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – умеренный).

Принимая во внимание быструю динамику репликации вируса при развитии ЦМВ-инфекции, для своевременного принятия клинических решений результаты количественного определения ДНК ЦМВ должны быть доступны в течение 24–48 ч после взятия пробы, и это должно учитываться в режиме работы лаборатории.

Имелись опасения, что использование высокочувствительных тестов количественного определения ДНК для мониторинга эффективности противовирусной терапии может привести к необоснованному увеличению продолжительности лечения, однако оказалось, что на практике продолжительность лечения ЦМВ-инфекции после ТП не увеличивалась, хотя время достижения неопределяемой вирусной нагрузки и увеличивалось [50].

Следует подчеркнуть, что диагноз тканевого инвазивного ЦМВ-заболевания подтверждается обнаружением вируса в тканях. «Золотым стандартом» является выявление цитопатических эффектов ЦМВ или антигенов вируса в биоптатах [13]. Может успешно использоваться и определение ДНК в тканях организма, например, в биоптатах слизистой кишки (в том числе как дополнение к иммуногистохимическому исследованию), хотя пока данный метод не стандартизирован [51]. Важно, что при поражении ЦМВ желудочно-кишечного тракта после трансплантации любого органа и при пневмоните у реципиентов легких ДНК-емии может не быть, или количество ДНК в крови может быть очень небольшим [52, 53]. Центральная нервная система (ЦНС) у реципиентов солидных органов редко поражается при ЦМВ-болезни. В отсутствие данных специальных исследований подтверждением вирусного поражения ЦНС можно считать обнаружение ДНК ЦМВ в цереброспинальной жидкости. Диагноз ЦМВ-ретинита основывается преимущественно на данных офтальмологического

обследования, хотя положительный результат КАНК в витреальной жидкости может помочь в диагностике ретинита [15].

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАЗВИТИЯ ЦМВ-ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Поскольку ЦМВ-инфекция с высокой частотой встречается после ТП и оказывает выраженное негативное влияние на ее результаты, первостепенное значение имеет предупреждение развития данного осложнения. Основные подходы к предупреждению ЦМВ-инфекции после трансплантации – превентивная (preemptive) противовирусная терапия и универсальная профилактика. Существует и третий, комбинированный подход, это наблюдение после завершения профилактики, такой подход называют еще «гибридным» [11].

Универсальная профилактика подразумевает назначение специфического противовирусного препарата всем пациентам группы риска, начиная с 10-го дня после трансплантации с продолжением непрерывного приема в течение определенного периода (для пациентов после ТП обычно 3 или 6 мес.) [2, 3]. Ранее для профилактики использовались и активно изучались следующие препараты: ацикловир, валацикловир, внутривенный ганцикловир, оральный ганцикловир (в настоящее время препарат не доступен), валганцикловир. В дальнейшем было показано, что ганцикловир в профилактике ЦМВ-инфекции после ТП более эффективен, чем ацикловир [54]. Валацикловир в высоких дозах также показал свою эффективность в предупреждении данного осложнения [55], однако его практическое применение несколько ограничивается нежелательными явлениями высокодозной терапии.

В настоящее время для универсальной профилактики чаще всего используется валганцикловир – препарат с доказанной эффективностью при пероральном приеме. При этом профилактика в течение 6 мес. оказалась у Д+/Р– пациентов после ТП более эффективной по сравнению с 3-месячным курсом [56]. Важно, что введение в клиническую практику профилактического применения валганцикловира у пациентов среднего риска (Д+/Р+ или Д–/Р+) способствовало существенному снижению частоты значимой ЦМВ ДНК-емии [57]. Эффективность профилактики активной ЦМВ-инфекции валганцикловиром в посттрансплантационном периоде у реципиентов почки была также подтверждена российскими и белорусскими авторами [58, 59]. Важно помнить о необходимости подбора дозы валганцикловира в соответствии с уровнем СКФ конкретного пациента, поскольку у больных со сниженной почечной функцией доза и/или кратность приема препарата должны быть ниже, чем при нормальной функции почек. В случае применения стандартной дозы у пациентов с почечной

недостаточностью возможно развитие серьезных нежелательных явлений, прежде всего связанных с лейкопенией/нейтропенией [60].

При всех положительных эффектах универсальной профилактики этот подход ассоциирован с важной клинической проблемой – возможностью возникновения поздней ЦМВ-болезни после окончания профилактического курса. По-видимому, риск поздней ЦМВ-болезни связан с отсутствием у пациентов вирус-специфического клеточного иммунного ответа в условиях продолжающейся иммуносупрессии [61]. Факторами риска поздней ЦМВ-инфекции/болезни являются определенные типы трансплантации (трансплантация легких), высокий уровень иммуносупрессии, отторжение трансплантата, серостатус Д+/Р–, отторжение трансплантата, уровень СКФ менее 45 мл/мин в момент завершения профилактики [62–64]. Именно эта проблема послужила причиной появления «гибридного» подхода к профилактике ЦМВ-инфекции, хотя и не все авторы его поддерживают, поскольку данные об эффективности активного наблюдения после профилактики несколько противоречивы [65, 66]. Тем не менее такой комбинированный подход может быть использован, по крайней мере, у некоторых пациентов с повышенным риском поздней ЦМВ-болезни. В этих случаях рекомендуется определять вирусную нагрузку еженедельно в течение 8–12 недель после завершения профилактики [15].

Превентивная терапия ЦМВ-инфекции включает мониторинг вирусной нагрузки через равные промежутки времени (ДНК ЦМВ в крови необходимо определять не реже одного раза в неделю) с целью раннего обнаружения репликации вируса и назначение противовирусной терапии в случае достижения заранее определенного порогового значения ДНК, еще до появления клинической симптоматики. Очевидно, для групп разного риска пороговые значения могут различаться. Например, для пациентов Д+/Р– пороговые значения ЦМВ ДНК-емии должны быть ниже, чем у группы Д+/Р+, поскольку в первом случае удвоение вирусной нагрузки происходит значительно быстрее, и можно не успеть начать превентивную терапию в доклинической стадии [67]. Превентивная терапия обладает рядом безусловных преимуществ, к которым относятся более низкая частота поздней ЦМВ-инфекции, селективное назначение лечения, снижение стоимости терапии и частоты токсических эффектов при использовании противовирусных препаратов [2, 11, 15]. Однако данная тактика имеет и очевидные недостатки: отсутствие единых пороговых значений вирусной нагрузки, служащих показанием к началу терапии (о чем уже говорилось выше), сложности логистики, связанные с необходимостью еженедельного обследования пациента и очень быстрого начала лечения при достижении пороговой вирусной нагрузки, противоречивые или не-

гитивные данные относительно эффективности предупреждения «непрямых эффектов» ЦМВ и влияния на выживаемость трансплантатов и реципиентов по сравнению с универсальной профилактикой [68, 69].

Отдельно следует обсудить роль режимов иммуносупрессивной терапии в возможной профилактике ЦМВ-инфекции. В 2011 г. был опубликован объединенный анализ трех клинических исследований применения различных доз эверолимуса в сочетании с циклоспорином А у *de novo* реципиентов ренального трансплантата, подтвердивший достоверное снижение ЦМВ-инфекции/синдрома в группе эверолимуса по сравнению с группой микофенолатов, особенно у не получавших профилактику пациентов [70]. Ряд исследований, систематических обзоров и метаанализов, выполненных в последние несколько лет, также продемонстрировал значимое снижение частоты ЦМВ-инфекции/болезни у реципиентов, получавших ингибиторы mTOR, причем это снижение наблюдалось не только у взрослых после ТП, но и у детей с почечным трансплантатом, а также у пациентов после трансплантации печени, сердца, легких [71–77]. Метаанализ 28 рандомизированных, контролируемых исследований с 6211 участниками установил, что риск ЦМВ-инфекции снижался на 46% ($p < 0,001$) у пациентов, получавших ингибиторы mTOR без ИКН, и на 57% ($p = 0,007$) – у больных, принимавших ингибиторы mTOR со сниженными дозами ИКН по сравнению с пациентами, получавшими стандартные дозы ИКН [78]. И наконец, TRANSFORM – самое крупное многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения эверолимуса *de novo* после ТП, в которое были включены 2037 пациентов, показало, что частота ЦМВ-инфекции была существенно ниже при использовании эверолимуса в сочетании со сниженными дозами ИКН по сравнению с применением микофенолатов и стандартных доз ИКН – 3,6% против 13,3%; более низкой была и частота ВК-вирусной инфекции – 4,3% против 8% [79].

Полученные результаты вполне закономерны с учетом значения киназы mTOR в репликации ЦМВ, о чем уже говорилось выше [39–41]. Кроме того, у пациентов после ТП, получавших эверолимус, обнаружили более высокое содержание ЦМВ-специфических эффекторных CD8+ и CD4+-Т-лимфоцитов через 6 и 24 мес. после операции по сравнению с реципиентами, получавшими циклоспорин А или микофенолаты, что также может частично объяснять эффект снижения частоты ЦМВ-инфекции на фоне приема ингибиторов mTOR [80].

Учитывая вышеизложенное, можно задать вопрос: нужна ли профилактика ЦМВ-инфекции пациентам, получающим ингибиторы mTOR? Авторы опубликованного еще в 2012 г. крупного метаанализа, показавшего существенное снижение риска ЦМВ-инфекции у пациентов, получавших ингибиторы

mTOR как отдельно, так и в комбинации со сниженными дозами ИКН, высказали предположение, что стандартная противовирусная профилактика при условии применения ингибиторов mTOR не так уж и необходима [81]. В дальнейшем было обнаружено, что применение ингибиторов mTOR защищало P+ (ЦМВ-серопозитивных) пациентов с трансплантацией почки от ЦМВ даже при использовании поликлонального антилимфоцитарного глобулина (высокий уровень иммуносупрессии) в отсутствие профилактики, однако ранняя отмена ингибиторов mTOR повышала риск ЦМВ-инфекции [82]. По-видимому, у ЦМВ-серопозитивных пациентов само применение ингибиторов mTOR *de novo* может служить методом предупреждения ЦМВ-осложнений при условии тщательного наблюдения за пациентами. Что касается реципиентов D+/P–, имеющих наиболее высокий риск, целесообразнее придерживаться традиционного подхода (профилактика или превентивная стратегия) до тех пор, пока не будут получены более полные данные о протективном в отношении ЦМВ действии ингибиторов mTOR у этой группы больных. Проведенный анализ показал, что применение эверолимуса и такролимуса в сочетании с индукционной терапией без профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов ренального трансплантата обеспечивает сравнимую с микофенолатами и такролимусом (также с индукцией антителами) клиническую эффективность, но характеризуется более высокой экономической эффективностью за счет снижения затрат на лечение [83].

Приведем часть положений Международных согласительных рекомендаций, касающихся ТП [15].

- Рекомендуется применять универсальную профилактику или превентивную терапию (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – высокий).
- Для D+/P– реципиентов почки или печени рекомендуется универсальная профилактика или превентивная терапия. При невозможности соблюдать строгие логистические критерии превентивной стратегии профилактика является более предпочтительной.
- Для серопозитивных (P+) пациентов после трансплантации почки или печени рекомендуется любая из двух стратегий (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – высокий).
- Предполагается, что профилактика может быть предпочтительнее при серопозитивности донора и/или реципиента при повышенном риске ЦМВ-инфекции: недавнем применении антилимфоцитарных препаратов, усиленной иммуносупрессии, в том числе протоколов десенситизации, подготовки к АВ0-несовместимой трансплантации (включая использование ритуксимаба, бортезомиба, экулизумаба, плазмафереза/иммуноадсорбции), у пациентов с ВИЧ-инфекцией; в этих случаях

может быть эффективной более продолжительная профилактика (например, 6 мес.) (степень рекомендации – слабая, уровень доказательности – средний).

- Для Д+/Р– реципиентов ренального трансплантата предпочтительной является профилактика в течение 6 мес. (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – высокий).
- Большинство экспертов считает, что при использовании профилактики у Р+-пациентов (Д– или Д+) достаточно 3 мес. приема противовирусных препаратов после трансплантации почки, поджелудочной железы, печени, сердца (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – высокий/средний).
- Для тех пациентов, кто получал более мощную иммуносупрессию (антилимфоцитарные препараты, протоколы десенситизации), или реципиентов васкуляризованных композитов или трансплантатов кишечника продолжительность профилактики может составлять от 3 до 6 мес. (степень рекомендации – слабая, уровень доказательности – низкий).
- У пациентов Д–/Р– следует рассматривать противовирусную профилактику против других герпетических инфекций (ветряная оспа и простой герпес) ацикловиром, фамцикловиром или валацикловиром (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – высокий).
- Во избежание переноса ЦМВ при гемотрансфузиях рекомендуется использование лейкоредуцированных или ЦМВ-серонегативных гемокомпонентов (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – средний), особенно в группе с наивысшим риском – Д–/Р–.
- Не рекомендуется рутинное использование сниженных доз валганцикловира (степень рекомендации – слабая, уровень доказательности – низкий).
- ЦМВ-серопозитивные реципиенты, получающие ингибиторы mTOR, имеют значительно более низкую частоту ЦМВ-инфекции/болезни. Предлагается использовать ингибиторы mTOR в качестве возможного метода снижения частоты ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни у серопозитивных реципиентов почки (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – высокий), печени, сердца и легких (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – средний). Риск ЦМВ-инфекции – это лишь один из факторов, который следует учитывать при принятии решения об оптимальном режиме иммуносупрессии. Влияние ингибиторов mTOR на ЦМВ-инфекцию у Д+/Р– реципиентов менее изучено.

ЛЕЧЕНИЕ ЦМВ-ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Основным препаратом для лечения ЦМВ-инфекции является внутривенная форма (в/в) ганцикловира. В исследовании VICTOR в/в ганцикловир и пероральный валганцикловир показали сходную эффективность в лечении ЦМВ-синдрома и инвазивной ЦМВ-болезни у взрослых пациентов после трансплантации почки, печени, сердца и легких [84]. Однако следует учитывать, что в инструкциях к препаратам валганцикловира, зарегистрированным в нашей стране, нет показаний «лечение инфекции», а обозначена только «профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации органов». Кроме того, при угрожающей жизни инфекции или при поражении вирусом желудочно-кишечного тракта, безусловно показано использование только в/в ганцикловира. Не рекомендуется применять для лечения ЦМВ-инфекции ацикловир и валацикловир. Принципиальное значение имеет правильный подбор дозы в/в ганцикловира (табл.).

Таблица

Режимы дозирования внутривенного ганцикловира у взрослых пациентов с нарушением почечной функции (оцененной с помощью формулы Cockcroft–Gault) [85]

Dosage recommendations for intravenous ganciclovir in adult patients with impaired renal function (using Cockcroft–Gault formula) [85]

| Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ² | Начальная доза, мг/кг | Поддерживающая доза, мг/кг в сутки |
|--|--|------------------------------------|
| ≥70 | 5,0 каждые 12 ч | 5,0 |
| 50–69 | 2,5 каждые 12 ч | 2,5 |
| 25–49 | 2,5 в сутки | 1,25 |
| 10–24 | 1,25 в сутки | 0,625 |
| <10 | 1,25 мг/кг 3 раза в неделю после гемодиализа | 0,625 мг/кг 3 раза в неделю |

Клиницисты должны помнить о некоторых различиях в вычислении СКФ при использовании различных формул – Cockcroft–Gault, MDRD, СКД-EPI. Субоптимальные дозы ганцикловира могут способствовать развитию резистентности к препарату, а дозы, превышающие терапевтические, – вызывать токсичность [86, 87]. Во время лечения следует регулярно контролировать показатели клинического анализа крови для своевременного выявления гематологических осложнений. В случае развития лейкопении на фоне лечения не следует сразу отменять ганцикловир или резко снижать его дозу, начинать нужно с отмены других препаратов, способных подавлять костномозговое кроветворение, и введения колониестимулирующих факторов.

Интенсивность иммуносупрессивной терапии может влиять на исходы ЦМВ-инфекции: двухкомпонентная иммуносупрессия в сравнении с трехкомпонентной и более низкие концентрации ингибиторов кальциневрина в крови ассоциированы с эрадикацией вируса к 21-му дню лечения [88]. По этой причине у пациентов с ЦМВ-инфекцией без признаков отторжения трансплантата рекомендуется редукция иммуносупрессии, которая наиболее оправдана в следующих ситуациях: при тяжелой ЦМВ-болезни, неадекватном клиническом ответе на лечение, высокой вирусной нагрузке и/или цитопении [15].

Как уже отмечалось, определение вирусной нагрузки во время лечения должно проводиться еженедельно с целью установления оптимальной продолжительности лечения. Сохранение ДНК ЦМВ в плазме на момент окончания лечения является значимым предиктором вирусологического рецидива [84], поэтому лечебные дозы ганцикловира сохраняются до исчезновения клинических симптомов и эрадикации ЦМВ ДНК-емии. Эрадикация констатируется при одном результате определения ДНК ЦМВ ниже нижнего предела в случае использования высокочувствительных методов кАНК или при получении двух последовательных негативных результатов определения ДНК менее чувствительными методами [15]. Продолжительность применения лечебной дозы ганцикловира в любом случае должна составлять не менее двух недель. Рутинное применение внутривенного иммуноглобулина при лечении ЦМВ-инфекции не рекомендуется, хотя и может рассматриваться при тяжелом течении заболевания. Вторичная профилактика, т. е. применение профилактических доз после завершения лечения, нецелесообразна, так как обычно не снижает частоту рецидивов [89–91], однако может использоваться в отдельных случаях при очень высоком риске рецидива.

У пациентов с предшествующей общей продолжительностью применения ганцикловира или валганцикловира, превышающей 6 недель, или при неэффективности лечения, продолжающегося не менее двух недель, или при появлении ДНК-емии во время курса профилактики можно заподозрить лекарственную резистентность. Лекарственная резистентность – это изменение генома вируса, снижающее его чувствительность к одному или более противовирусным препаратам. Среди реципиентов солидных органов частота резистентности к ганцикловиру составляет в среднем 5–12%, а при проведении реципиентам почки Д+/Р– профилактики в течение 100 или 200 дней ганцикловиrom или валганцикловиrom частота резистентности была меньше – от 0 до 3% [92–94]. Для уточнения причины резистентности рекомендуется проведение генетического тестирования – секвенирование генома вируса. База данных мутаций ЦМВ, ассоциированных с лекарственной резистентностью, постоянно увеличивается [95, 96].

Тестирование должно включать исследование мутаций генов UL97 и UL54. Мутации гена киназы UL97 встречаются при первичном генетическом тестировании в 90% случаев резистентности у пациентов, получавших первоначально ганцикловир, и обуславливают нарушение фосфорилирования препарата, необходимого для его противовирусного действия [97]. Мутации ДНК-полимеразы UL54 обычно выявляются в более поздние сроки, вызывают резистентность к ганцикловиру и нередко перекрестную резистентность к цидофовиру и/или фоскарнету.

К сожалению, пока нет данных контролируемых исследований, которые позволили бы выбрать оптимальную тактику лечения при лекарственной резистентности к ЦМВ, поэтому предлагаемые алгоритмы основываются на мнении группы экспертов. Если генетическое тестирование не подтверждает клиническое подозрение на резистентность, то необходимо оптимизировать факторы, связанные с организмом пациента, и биодоступность лекарства, а не менять противовирусный препарат [15]. Иммуносупрессивная терапия сокращается до минимально возможного объема. Некоторые мутации UL97 характеризуются более низким уровнем резистентности к ганцикловиру, и пациенты могут ответить на эскалацию дозы ганцикловира (до 10 мг/кг каждые 12 часов) в сочетании с оптимизацией состояния организма реципиента, если нет тяжелой ЦМВ-болезни [98]. Это двойная стандартная доза, поэтому необходимы мониторинг возможного подавления костного мозга и коррективная доза в соответствии с почечной функцией.

Переключение на фоскарнет (который недоступен в нашей стране) рекомендуется в тех случаях, когда мутация обуславливает высокий уровень резистентности к ганцикловиру или имеются комбинированные мутации UL97 и UL54, вызывающие выраженную ганцикловир-резистентность, и как правило, перекрестную устойчивость к цидофовиру. «Терапия спасения» фоскарнетом часто бывает успешной, по крайней мере, первоначально, но метаболические нарушения и нефротоксичность препарата могут негативно повлиять на конечные результаты лечения [99–101]. В литературе пока недостаточно информации об эффективности «терапии спасения» цидофовиrom при ЦМВ-инфекции у реципиентов солидных органов [102, 103]. Нефротоксичность этого препарата является дозозависимой. Цидофовир можно применять в тех случаях, когда обнаружена двойная резистентность – к ганцикловиру и фоскарнету, но без резистентности к цидофовиру. Однако на фоне такого лечения были описаны случаи быстрого развития рецидива вирусной нагрузки и появления новых мутаций, обуславливающих резистентность уже к цидофовиру [104–106]. По-видимому, описанное явление связано с не обнаруженными ранее субпопуляциями мутантов с перекрестной резистентностью, отобранными во время предшествующей

терапии ганцикловиром. Высокая доза ганцикловира также может использоваться в ситуациях, когда имеется устойчивость ЦМВ к фоскарнету, но нет резистентности высокого уровня к ганцикловиру.

Дополнительные возможности лечения ЦМВ-инфекции заключаются в использовании препаратов, способных улучшить состояние иммунной системы пациента или обладающих противовирусным действием, которое не является основным для данного класса лекарств. Повышению противовирусной защиты организма могут способствовать введение антицитомегаловирусного в/в иммуноглобулина и инфузии ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов [107, 108]. Несколько препаратов, используемых для других целей, а именно эверолимус, сиролимус, лефлуномид, артесунат (антипротозойный препарат), обладают анти-ЦМВ эффектом *in vitro* и могут действовать синергически с противовирусными препаратами [109–111]. Однако следует учитывать, что использование лефлуномида и артесуната при ЦМВ-инфекции изучено в единичных случаях и небольших сериях, кроме того, применение данных препаратов требует особого контроля из-за возможного токсического действия на печень.

ПЕРСПЕКТИВЫ МОНИТОРИНГА, ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Последние годы развития клинической трансплантологии ознаменованы значительными успехами в предупреждении и лечении ЦМВ-инфекции после трансплантации органов, связанными с улучшением иммунологической и молекулярной диагностики заболевания, расширением сферы знаний о лечении резистентных к ганцикловиру форм ЦМВ [112]. Тем не менее в ведении ЦМВ-инфекции после ТП остается ряд нерешенных проблем, при этом существует определенный провал между научными достижениями и реальной клинической практикой. Например, не до конца разработаны методы иммунологического мониторинга, которые могли бы обосновать персонализированный подход к профилактике или превентивной терапии, не установлены единые пороговые значения ДНК-емии для начала лечения, не определена оптимальная продолжительность профилактики, не решен вопрос борьбы с поздней ЦМВ-инфекцией [15]. Не решена также проблема преодоления ганцикловир-резистентности вируса.

Для определения индивидуального риска реактивации вирусной инфекции может быть использован иммунологический мониторинг. *In vitro* были разработаны тесты высвобождения интерферона-гамма, индуцированного стимуляцией лимфоцитов антигенами ЦМВ. В настоящее время уже используется коммерчески доступный QuantiFERON-CMV-тест, показавший хорошую прогностическую ценность:

положительные результаты данного теста в конце курса профилактики валганцикловиром коррелировали с низкой частотой развития ЦМВ-болезни в дальнейшем [113, 114]. Совсем недавно были опубликованы результаты интервенционного исследования эффективности QuantiFERON-CMV-теста у пациентов, перенесших первый эпизод реактивации ЦМВ. В этом исследовании пациентам, у которых в конце лечения первого эпизода ЦМВ-инфекции результаты теста были положительными, не назначали вторичную профилактику, и только у одного из них впоследствии развился эпизод бессимптомной ДНК-емии [115]. Однако для широкого клинического применения этого метода требуются дальнейшие исследования.

Как мы уже отмечали, крайне актуальна разработка новых препаратов для лечения ЦМВ-инфекции в связи с появлением резистентности к ганцикловиру и высокой токсичностью альтернативных препаратов – фоскарнета и цидофовира. Бринцидофовир, липидконъюгированный аналог цидофовира, имеет высокую биодоступность при приеме *per os* и меньшую нефротоксичность по сравнению с цидофовиром. Однако эффективность брицидофовира была невысокой в профилактике ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а данных о применении препарата у реципиентов солидных органов пока крайне недостаточно [116]. Марибавир является ингибитором вирусной UL97 киназы. Хотя данный препарат не продемонстрировал эффективности в предотвращении ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации печени при приеме по 100 мг 2 раза в день, использование его в более высоких дозах оказалось эффективным при лечении резистентной ЦМВ-болезни у реципиентов солидных органов [117, 118]. Марибавир в дозе 400 мг или более 2 раза в день был достаточно активным в терапии пациентов с рефрактерной или резистентной ЦМВ-инфекцией в исследовании 2-й фазы, сейчас продолжается исследование 3-й фазы [119]. Летермовир, новый нуклеозидный ингибитор комплекса вирусных терминаз ЦМВ, был одобрен FDA в 2017 году для профилактики ЦМВ-инфекции при трансплантации костного мозга. В этой популяции рандомизированное испытание фазы 3 показало превосходящую эффективность летермовира по сравнению с плацебо в профилактике ЦМВ-болезни, при этом миелотоксичность и нефротоксичность были сравнимы с плацебо [120]. Сообщалось об успешном применении летермовира у пациента с резистентной к ряду препаратов ЦМВ-инфекцией после трансплантации легких, а также об эффективном лечении ЦМВ-виремии после ТП [121, 122]. Начинается клиническое исследование по сравнению летермовира с валганцикловиром для профилактики ЦМВ-инфекции после ТП в ситуации Д+/Р– (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT03443869).

Перспективным направлением является возможность применения Т-клеточной терапии и вакцин против ЦМВ. Экспансия ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов достигается путем воздействия на клетки синтетических или вирусных ЦМВ-пептидов, затем Т-лимфоциты вводятся пациенту. Это приводит к восстановлению противовирусного иммунитета и разрешению ЦМВ-болезни. Т-лимфоциты могут быть аутологичными, однако процесс их получения занимает обычно несколько недель, поэтому растет интерес к «готовым» HLA-совместимым лимфоцитам из банков клеток. Появление коммерчески доступных банкированных ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов может привести к повышению частоты использования этой модальности терапии у реципиентов солидных органов [123, 124]. Вакцины против ЦМВ относятся к разным типам, включая живые аттенуированные, рекомбинантные/химерные вирусные векторы, рекомбинантные субъединичные, ДНК-вакцины (генные) [125]. В целом разработка ЦМВ-вакцин достигла стадии начала клинических исследований у человека, но вакцины пока еще не доступны в реальной клинической практике.

Безусловно, основным направлением должна быть профилактика ЦМВ-инфекции после ТП. Возможно как использование новых противовирусных препаратов, эффективных для предупреждения ЦМВ-инфекции, так и активное введение в клинику иммуносупрессивных препаратов, обладающих дополнительными противовирусными эффектами. В этом плане перспективным представляется применение *de novo* после ТП протоколов иммуносупрессии с mTOR-ингибитором эверолимусом, показавших достоверное снижение частоты вирусных инфекций в посттрансплантационном периоде, в том числе – ЦМВ-инфекции [79]. Поскольку до идеала еще далеко, необходимо продолжение исследований для оптимизации предупреждения ЦМВ-инфекции в клинической трансплантационной практике.

Е.И. Прокопенко участвовала в качестве лектора в образовательных программах компаний «Рош» и «Новартис».

The author participated as a speaker in educational programs for Roche and Novartis.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12 (4): 848–855. PMID: 11274248.
2. Humar A, Snyderman D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9 Suppl 4: S78–86. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02897.x.
3. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney International.* 2010; 77 (4): 299–311. doi: 10.1038/ki.2009.377.
4. Прокопенко ЕИ, Щербакова ЕО, Ватазин АВ, Русанова ЕВ, Степанов ВА, Панкратенко ТЕ и др. Инфицированность герпетическими вирусами и пневмоцистами сотрудников центра трансплантации и диализа. *Альманах клинической медицины.* 2012; 27: 39–46. Prokopenko EI, Shcherbakova EO, Vatazin AV, Rusanova EV, Stepanov VA, Pankratenko TE et al. Inficirovannost' gerpeticheskimi virusami i pnevmocistami sotrudnikov centra transplantacii i dializa. *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 2012; 27: 39–46.
5. Goodrum F, Caviness K, Zagallo P. Human cytomegalovirus persistence. *Cell Microbiol.* 2012; 14 (5): 644–655. doi: 10.1111/j.1462-5822.2012.01774.x.
6. Britt W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008; 325: 417–470. PMID: 18637519.
7. Strelow DN, Dumortier J, Moses AV, Orloff SL, Nelson JA. Mechanisms of cytomegalovirus accelerated vascular disease: induction of paracrine factors that promote angiogenesis and wound healing. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008; 325: 397–415. PMID: 18637518.
8. Requião-Moura LR, Carvalho de Matos AC, Pacheco-Silva A. Cytomegalovirus infection in renal transplantation: clinical aspects, management and the perspectives. *Einstein.* 2015; 13 (1): 142–148. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3175.
9. Selvey LA, Lim WH, Boan P, Swaminathan R, Slimings C, Harrison AE et al. Cytomegalovirus viraemia and mortality in renal transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Lessons from the western Australian experience. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 501–509. doi: 10.1186/s12879-017-2599-y.
10. Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation.* 2014; 98: 1013–1018. doi: 10.1097/TP.000000000000160.
11. Kotton CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy. *Am J Transplant.* 2013; 13 (Suppl 3): 24–40. quiz 40. doi: 10.1111/ajt.12006.
12. López-Oliva MO, Flores J, Madero R, Escuin F, Santana MJ, Bellón T et al. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. *Nefrologia.* 2017; 37 (5): 515–525. doi: 10.1016/j.nefro.2016.11.018.
13. 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: 87–91. doi: 10.1093/cid/ciw668.
14. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6: 262–274. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01207.x.

15. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018; 102 (6): 900–931. doi: 10.1097/TP.0000000000002191.
16. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 1758–1774. doi: 10.1681/ASN.2004121113.
17. Bae SH, Chung BH, Park YK, Jo K, Yang CW, Kim Y-S, Choi BS. Cytomegalovirus induced interstitial nephritis and ureteral stenosis in renal transplant recipient. *Korean J Intern Med*. 2012; 27: 470–473. doi: 10.3904/kjim.2012.27.4.470.
18. Reischig T, Jindra P, Hes O, Bouda M, Kormunda S, Treska V. Effect of cytomegalovirus viremia on subclinical rejection or interstitial fibrosis and tubular atrophy in protocol biopsy at 3 months in renal allograft recipients managed by preemptive therapy or antiviral prophylaxis. *Transplantation*. 2009; 87: 436–444. doi: 10.1097/TP.0b013e318192ded5.
19. Bosch W, Heckman MG, Pungpapong S, Diehl NN, Shalev JA, Hellinger WC et al. Association of cytomegalovirus infection and disease with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation*. 2012; 93: 723–728. doi: 10.1097/TP.0b013e3182472876.
20. Puliti Reigada CH, de Ataíde EC, de Almeida Prado Mattosinho T, Boin IFSF. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: five-year Experience at the state university of Campinas. *Transplant Proc*. 2017; 49 (4): 867–870. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.056.
21. Sobieszkańska-Malek M, Korewicki J, Komuda K, Karczmarz M, Szymańska S, Cicha-Mikołajczyk A et al. Heart transplantation and risk of cardiac vasculopathy development: what factors are important? *Ann Transplant*. 2017 17; 22: 682–688. PMID: 29146891.
22. Paraskeva M, Bailey M, Levvey BJ, Griffiths AP, Kotsimbos TC, Williams TP et al. Cytomegalovirus replication within the lung allograft is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant*. 2011; 11 (10): 2190–2196. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03663.x.
23. Reischig T, Kacer M, Hrubá P, Jindra P, Hes O, Lysak D et al. The impact of viral load and time to onset of cytomegalovirus replication on long-term graft survival after kidney transplantation. *Antivir Ther*. 2017; 22 (6): 503–513. doi: 10.3851/IMP3129.
24. Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, Manuel O et al. The impact of infection on chronic allograft dysfunction and allograft survival after solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2015; 15 (12): 3024–3040. doi: 10.1111/ajt.13486.
25. Yong MK, Slavin MA, Kontoyiannis DP. Invasive fungal disease and cytomegalovirus infection: is there an association? *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31 (6): 481–489. doi: 10.1097/QCO.0000000000000502.
26. Kim JM, Lee SK, Kim SJ, Joh JW, Kwon CH, Choe YH et al. Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients with cytomegalovirus antigenemia. *Transplant Proc*. 2010; 42 (3): 895–899. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.02.042.
27. Komorowska-Jagielska K, Heleniak Z, Dębska-Ślizień A. Cytomegalovirus Status of Kidney Transplant Recipients and Cardiovascular Risk. *Transplant Proc*. 2018; 50 (6): 1868–1873. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.126.
28. Santos AH Jr, Chen C, Casey MJ, Womer KL, Wen X. New-onset diabetes after kidney transplantation: can the risk be modified by choosing immunosuppression regimen based on pretransplant viral serology? *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33 (1): 177–184. doi: 10.1093/ndt/gfx281.
29. Koch S, Larbi A, Ozcelik D, Solana R, Gouttefangeas C, Attig S et al. Cytomegalovirus infection: a driving force in human T cell immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1114: 23–25. doi: 10.1196/annals.1396.043.
30. Toupance O, Bouedjoro-Camus MC, Carquin J, Novella JL, Lavaud S, Wynckel A et al. Cytomegalovirus-related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transpl Int*. 2000; 13 (6): 413–419. PMID: 11140239.
31. Hasanzamani B, Hami M, Zolfaghari V, Torkamani M, Ghorban Sabagh M, Ahmadi Simab S. The effect of cytomegalovirus infection on acute rejection in kidney transplanted patients. *J Renal Inj Prev*. 2016; 5 (2): 85–88. doi: 10.15171/jrip.2016.18.
32. Bachelet T, Couzi L, Pitard V, Sicard X, Rigotherier C, Lepreux S. et al. Cytomegalovirus-responsive $\gamma\delta$ T cells: novel effector cells in antibody-mediated kidney allograft microcirculation lesions. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25 (11): 2471–2482. doi: 10.1681/ASN.2013101052.
33. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degré M et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2002; 2: 850–856. PMID: 12392291.
34. Burgan H, Gosteli G, Giovannini M, Lienhard R, Clerc O. Very-late-onset cytomegalovirus disease: a case-report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2017; 10 (1): 210. doi: 10.1186/s13104-017-2532-x.
35. Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 (Suppl 4): S78–86. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02897.x.
36. Asberg A, Jardine AG, Bignamini AA, Rollag H, Pescovitz MD, Gahlemann CC et al.; VICTOR Study Group. Effects of the intensity of immunosuppressive therapy on outcome of treatment for CMV disease in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010; 10 (8): 1881–1888. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03114.x.
37. Roayaie S, Sheiner PA, Emre S, Guy S, Schwartz ME, Boros P et al. Cytokine profiles in early rejection following OKT3 treatment in liver transplant patients. *Mediators Inflamm*. 2000; 9 (3–4): 141–146. doi: 10.1080/09629350020002877.
38. Limaye AP, La Rosa C, Longmate J, Diamond DJ. Plasma IL-10 Levels to Guide Antiviral Prophylaxis Prevention of Late-Onset Cytomegalovirus Disease, in High Risk Solid Kidney and Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2016; 100 (1): 210–216. doi: 10.1097/TP.0000000000000816.

39. Moorman NJ, Shenk T. Rapamycin-resistant mTORC1 kinase activity is required for herpesvirus replication. *J Virol.* 2010; 84 (10): 5260–5269. doi: 10.1128/JVI.02733-09.
40. Clippinger AJ, Maguire TG, Alwine JC. The changing role of mTOR kinase in the maintenance of protein synthesis during human cytomegalovirus infection. *J Virol.* 2011; 85 (8): 3930–3939. doi: 10.1128/JVI.01913-10.
41. Poglitsch M, Weichhart T, Hecking M, Werzowa J, Katholnig K, Antlanger M et al. CMV late phase-induced mTOR activation is essential for efficient virus replication in polarized human macrophages. *Am J Transplant.* 2012; 12 (6): 1458–1468. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04002.x.
42. Fernández-Ruiz M, Corrales I, Arias M, Campistol JM, Giménez E, Crespo J et al. Association between individual and combined SNPs in genes related to innate immunity and incidence of CMV infection in seropositive kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2015; 15 (5): 1323–1335. doi: 10.1111/ajt.13107.
43. Kaminski H, Fishman JA. The cell biology of cytomegalovirus: implications for transplantation. *Am J Transplant.* 2016; 16 (8): 2254–2269. doi: 10.1111/ajt.13791.
44. Hill P, Cross NB, Barnett AN, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: CD004759. doi: 10.1002/14651858.CD004759.
45. Gangopadhyay S, Rampersaud H, Pelletier JP, Herman L, Goldstein S, Upadhyay K. Cytomegalovirus transmission in pediatric renal transplant recipients during the window period. *Pediatr Transplant.* 2016; 20 (1): 172–177. doi: 10.1111/petr.12654.
46. Delforge ML, Desombere L, Montesinos I. Evaluation of the new LIAISON® CMV IgG, IgM and IgG Avidity II assays. *J Clin Virol.* 2015; 72: 42–45. doi: 10.1016/j.jcv.2015.09.002.
47. Seed CR, Piscitelli LM, Maine GT, Lazzarotto T, Doherty K, Stricker R et al. Validation of an automated immunoglobulin G-only cytomegalovirus (CMV) antibody screening assay and an assessment of the risk of transfusion transmitted CMV from seronegative blood. *Transfusion.* 2009; 49: 134–145. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01932.x.
48. Humar A, Mazzulli T, Moussa G, Razonable RR, Paya CV, Pescovitz MD et al. Clinical utility of cytomegalovirus (CMV) serology testing in high-risk CMV D+/R– transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005; 5: 1065–1070. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00797.x.
49. Pillay D, Ali AA, Liu SF, Kops E, Sweny P, Griffiths PD. The prognostic significance of positive CMV cultures during surveillance of renal transplant recipients. *Transplantation.* 1993; 56: 103–108. PMID: 8392760.
50. Dioverti MV, Lahr B, Razonable RR. Treatment of cytomegalovirus infection and disease pre- and post-quantitative nucleic acid test standardization: does use of a more sensitive assay lead to longer treatment duration? *Clin Transplant.* 2016; 30 (2): 154–160. doi: 10.1111/ctr.12671.
51. Mills AM, Guo FP, Copland AP, Pai RK, Pinsky BA. A comparison of CMV detection in gastrointestinal mucosal biopsies using immunohistochemistry and PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37 (7): 995–1000. doi: 10.1097/PAS.0b013e31827fcc33.
52. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Razonable RR. Clinical predictors of relapse after treatment of primary gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010; 10: 157–161. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02861.x.
53. Westall GP, Michaelides A, Williams TJ, Snell GI, Kotsimbos TC. Human cytomegalovirus load in plasma and bronchoalveolar lavage fluid: a longitudinal study of lung transplant recipients. *J Infect Dis.* 2004; 190: 1076–1083. doi: 10.1086/422327.
54. Rubin RH, Kemmerly SA, Conti D, Doran M, Murray BM, Neylan JF et al. Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2000; 2: 112–117. PMID: 11429021.
55. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1462–1470. doi: 10.1056/NEJM199905133401903.
56. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, Hauser IA, Vincenti F, Jardine AG et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R– kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation.* 2010; 90 (12): 1427–1431. PMID: 21197713.
57. Večerič-Haler Ž, Bizjak B, Romozi K, Arnol M. Expanded valganciclovir prophylaxis in kidney transplant recipients is associated with lower incidence of cytomegalovirus infection. *Clin Nephrol.* 2017 Suppl 1; 88 (13): 126–130. doi: 10.5414/CNP88FX27.
58. Прокопенко ЕИ, Щербакоева ЕО, Ватазин АВ, Янковой АГ, Пасов СА, Степанов ВА и др. Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции валганцикловиrom у пациентов с трансплантированной почкой. *Клиническая нефрология.* 2013; 5: 37–41. Prokopenko EI, Shcherbakova EO, Vatazin AV, Jankovoj AG, Pasov SA, Stepanov VA i dr. Rezul'taty profilaktiki citomegalovirusnoj infekcii valganciklovirom u pacientov s transplantirovannoj pochkoj. *Klinicheskaja nefrologija.* 2013; 5: 37–41.
59. Садовский ДН, Калачик ОВ, Юнис Н, Лавринюк РП, Амвросьева ТВ, Гринкевич ПИ и др. Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации почки. *Медицинский журнал.* 2012; 4 (42): 85–88. Sadovskij DN, Kalachik OV, Junis N, Lavrinjuk RP, Amvros'eva TV, Grinkevich PI i dr. Citomegalovirusnaja infekcija pri transplantacii pochki. *Medicinskij zhurnal.* 2012; 4 (42): 85–88.
60. Liang X, Famure O, Li Y, Kim SJ. Incidence and risk factors for leukopenia in kidney transplant recipients receiving valganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis.

- laxis. *Prog Transplant*. 2018; 28 (2): 124–133. doi: 10.1177/1526924818765798.
61. Lúcia M, Crespo E, Cruzado JM, Grinyó JM, Bestard O. Human CMV-specific T-cell responses in kidney transplantation; toward changing current risk-stratification paradigm. *Transpl Int*. 2014; 27 (7): 643–656. doi: 10.1111/tri.12318.
 62. Razonable RR, 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: 1461–1464. doi: 10.1086/324516.
 63. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010; 10: 1228–1237. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03074.x.
 64. Jamal AJ, Husain S, Li Y, Famure O, Kim SJ. Risk factors for late-onset cytomegalovirus infection or disease in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2014; 97 (5): 569–575. doi: 10.1097/01.tp.0000438197.38413.f2.
 65. Lisboa LF, Preiksaitis JK, Humar A, Kumar D. Clinical utility of molecular surveillance for cytomegalovirus after antiviral prophylaxis in high-risk solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2011; 92: 1063–1068. doi: 10.1097/TP.0b013e31822fa4b7.
 66. Boillat Blanco N, Pascual M, Venetz JP, Nseir G, Meylan PR, Manuel O. Impact of a preemptive strategy after 3 months of valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011; 91: 251–255. doi: 10.1097/TP.0b013e318200b9f0.
 67. Atabani SF, Smith C, Atkinson C, Aldridge RW, Rodriguez-Perálvarez M, Rolando N et al. Cytomegalovirus replication kinetics in solid organ transplant recipients managed by preemptive therapy. *Am J Transplant*. 2012; 12: 2457–2464. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04087.x.
 68. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation*. 2012; 93: 61–68. doi: 10.1097/TP.0b013e318238dab3.
 69. Rawal BB, Shadrou S, Abubacker F, Ghahramani N. A Systematic Review and Metaanalysis of Prophylactic versus Pre-emptive Strategies for Preventing Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Recipients. *Int J Organ Transplant Med*. 2012; 3 (1): 10–17. PMID: PMC4089275.
 70. Brennan DC, Legendre C, Patel D, Mange K, Wiland A, McCague K, Shihab FS. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in *de novo* renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant*. 2011; 11 (11): 2453–2462. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03674.x.
 71. Su L, Tam N, Deng R, Chen P, Li H, Wu L et al. Everolimus-based calcineurin-inhibitor sparing regimens for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46: 2035–2044. doi: 10.1007/s11255-014-0783-1.
 72. Radtke J, Dietze N, Spetzler VN, Fischer L, Achilles EG, Li J et al. Fewer cytomegalovirus complications after kidney transplantation by *de novo* use of mTOR inhibitors in comparison to mycophenolic acid. *Transpl Infect Dis*. 2016; 18: 79–88. doi: 10.1111/tid.12494.
 73. Sheng L, Jun S, Jianfeng L, Lianghui G. The effect of sirolimus-based immunosuppression vs. conventional prophylaxis therapy on cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2015; 29: 555–559. doi: 10.1111/ctr.12552.
 74. Kobashigawa J, Ross H, Bara C, Delgado JF, Dengler T, Lehmkühl HB et al. Everolimus is associated with a reduced incidence of cytomegalovirus infection following *de novo* cardiac transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013; 15: 150–162. doi: 10.1111/tid.12007.
 75. Rittà M, Costa C, Solidoro P, Sidoti F, Libertucci D, Boffini Mt et al. Everolimus-based immunosuppressive regimens in lung transplant recipients: impact on CMV infection. *Antiviral Res*. 2015; 113: 19–26. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.10.016.
 76. Strueber M, Warnecke G, Fuge J, Simon AR, Zhang R, Welte T et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil *de novo* after lung transplantation: a prospective, randomized, open-label trial. *Am J Transplant*. 2016; 16: 3171–3180. doi: 10.1111/ajt.13835.
 77. Hocker B, Zencke S, Pape L, Krupka K, Köster L, Fichtner A et al. Impact of everolimus and low-dose cyclosporin on cytomegalovirus replication and disease in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2016; 16: 921–929. doi: 10.1111/ajt.13649.
 78. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lofri T, McMullan C, Gabardi S et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (8): 1321–1336. doi: 10.2215/CJN.13221216.
 79. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29 (7): 1979–1991. doi: 10.1681/ASN.2018010009.
 80. Havenith SH, Yong SL, van Donselaar-van der Pant KA, van Lier RA, ten Berge IJ, Bemelman F. Everolimus-treated renal transplant recipients have a more robust CMV-specific CD8+ T-cell response compared with cyclosporine- or mycophenolate-treated patients. *Transplantation*. 2013; 95 (1): 184–191. doi: 10.1097/TP.0b013e318276a1ef.
 81. Andrassy J, Hoffmann VS, Rentsch M, Stangl M, Habicht A, Meiser B et al. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2012; 94 (12): 1208–1217. doi: 10.1097/TP.0b013e3182708e56.
 82. Cervera C, Cofan F, Hernandez C, Soy D, Marcos MA, Sanclemente G et al. Effect of mammalian target of rapamycin inhibitors on cytomegalovirus infection in

- kidney transplant recipients receiving polyclonal antilymphocyte globulins: a propensity score-matching analysis. *Transpl Int*. 2016; 29 (11): 1216–1225. doi: 10.1111/tri.12848.
83. Felipe C, Tedesco-Silva H, Ferreira Brigido A, Bessa A, Ruppel P, Hiramoto L et al. Cost-Effectiveness analysis of everolimus versus mycophenolate in kidney transplant recipients receiving no pharmacological prophylaxis for cytomegalovirus infection: a short-term pharmacoeconomic evaluation (12 months). *Value Health Reg Issues*. 2017; 14: 108–115. doi: 10.1016/j.vhri.2017.08.009.
84. Asberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9: 1205–1213. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02617.x.
85. Официальная инструкция к лекарственному препарату Цимевен® (Cymevene®); https://www.rls-net.ru/tn_index_id_95612.htm.
86. Young PG, Rubin J, Angarone M, Flaherty J, Penugonda S, Stosor V, Ison MG et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: a single-center retrospective cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2016; 18 (3): 390–395. doi: 10.1111/tid.12537.
87. Ar MC, Ozbalak M, Tuzuner N, Bekoz H, Ozer O, Ugurlu K et al. Severe bone marrow failure due to valganciclovir overdose after renal transplantation from cadaveric donors: four consecutive cases. *Transplant Proc*. 2009; 41 (5): 1648–1653. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.02.093.
88. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Kumar D, Aukrust P et al. Lessons learned from a randomized study of oral valganciclovir versus parenteral ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: the VICTOR trial. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: 1154–1160. doi: 10.1093/cid/ciw084.
89. Sullivan T, Brodinski A, Patel G, Huprikar S et al. The role of secondary cytomegalovirus prophylaxis for kidney and liver transplant recipients. *Transplantation*. 2015; 99: 855–859. doi: 10.1097/TP.0000000000000386.
90. Natori Y, Humar A, Husain S, Rotstein C, Renner E, Singer L et al. Recurrence of CMV infection and the effect of prolonged antivirals in organ transplant recipients. *Transplantation*. 2017; 101: 1449–1454. doi: 10.1097/TP.0000000000001338.
91. Gardiner BL, Chow JK, Price LL, Nierenberg NE, Kent DM, Snyderman DR. Role of secondary prophylaxis with valganciclovir in the prevention of recurrent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: 2000–2007. doi: 10.1093/cid/cix696.
92. Myhre HA, Haug Dorenberg D, Kristiansen KI, Rollag H, Leivestad T, Asberg A et al. Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011; 92: 217–223. doi: 10.1097/TP.0b013e31821fad25.
93. Young PG, Rubin J, Angarone M, Flaherty J, Penugonda S, Stosor V et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: a single-center retrospective cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2016; 18: 390–395. doi: 10.1111/tid.12537.
94. Boivin G, Goyette N, Farhan M, Ives J, Elston R. Incidence of cytomegalovirus UL97 and UL54 amino acid substitutions detected after 100 or 200 days of valganciclovir prophylaxis. *J Clin Virol*. 2012; 53: 208–213. doi: 10.1016/j.jcv.2011.12.019.
95. Komatsu TE, Pikiš A, Naeger LK, Harrington PR. Resistance of human cytomegalovirus to ganciclovir/valganciclovir: a comprehensive review of putative resistance pathways. *Antiviral Res*. 2014; 101: 12–25. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.10.011.
96. Campos AB, Ribeiro J, Boutolleau D, Sousa H. Human cytomegalovirus antiviral drug resistance in hematopoietic stem cell transplantation: current state of the art. *Rev Med Virol*. 2016; 26: 161–182. doi: 10.1002/rmv.1873.
97. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M et al. Risk factors and outcomes of ganciclovir resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: 57–63. doi: 10.1093/cid/cix259.
98. Gracia-Ahufinger I, Gutierrez-Aroca J, Cordero E, Vidal E, Cantisán S, del Castillo D et al. Use of high-dose ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus replication in solid organ transplant patients with ganciclovir resistance-inducing mutations. *Transplantation*. 2013; 95: 1015–1020. doi: 10.1097/TP.0b013e31828555ac.
99. Myhre HA, Haug Dorenberg D, Kristiansen KI, Rollag H, Leivestad T, Asberg A et al. Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011; 92: 217–223. doi: 10.1097/TP.0b013e31821fad25.
100. Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L et al. Outcomes in transplant recipients treated with foscarnet for ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Transplantation*. 2016; 100: e74–e80. doi: 10.1097/TP.0000000000001418.
101. Minces LR, Nguyen MH, Mitsani D, Shields RK, Kwak EJ, Silveira FP et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections among lung transplant recipients are associated with poor outcomes despite treatment with foscarnet-containing regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 128–135. doi: 10.1128/AAC.00561-13.
102. Patel SJ, Kuten SA, Knight RJ, Hong DM, Gaber AO et al. Resolution of mild ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease with reduced-dose cidofovir and CMV-hyperimmune globulin. *J Transplant*. 2014; 2014: 342319. doi: 10.1155/2014/342319.
103. Bonatti H, Sifri CD, Larcher C, Schneeberger S, Kotton C, Geltner C et al. Use of cidofovir for cytomegalovirus disease refractory to ganciclovir in solid organ recipients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017; 18 (2): 128–136. doi: 10.1089/sur.2015.266.
104. Strasfeld L, Lee I, Villano S, Villano S, Chou S. Virologic characterization of multi-drug resistant cyto-

- galovirus infection in two transplant recipients treated with maribavir. *J Infect Dis.* 2010; 202: 104–108. doi: 10.1086/653122.
105. Chou S, Ercolani RJ, Sahoo MK, Lefterova MI, Straszfeld LM, Pinsky BA. Improved detection of emerging drug-resistant mutant cytomegalovirus subpopulations by deep sequencing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (8): 4697–4702. doi: 10.1128/AAC.03214-14.
 106. Kaul DR, Stoelben S, Cober E, Ojo T, Sandusky E, Lischka P. First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246. *Am J Transplant.* 2011; 11 (5): 1079–1084. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03530.x.
 107. Macesic N, Langsford D, Nicholls K, Hughes P, Gottlieb DJ, Clancy L et al. Adoptive T cell immunotherapy for treatment of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient. *Am J Transplant.* 2015; 15 (3): 827–832. doi: 10.1111/ajt.13023.
 108. Aiba N, Shiraki A, Yajima M, Oyama Y, Yoshida Y, Ohno A et al. Interaction of Immunoglobulin with Cytomegalovirus-Infected Cells. *Viral Immunol.* 2017; 30 (7): 500–507. doi: 10.1089/vim.2016.0151.
 109. Sabé N, González-Costello J, Rama I, Niubó J, Bodro M, Roca J et al. Successful outcome of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in organ transplant recipients after conversion to mTOR inhibitors. *Transpl Int.* 2012; 25 (7): e78–82. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01489.x.
 110. Morita S, Shinoda K, Tamaki S, Kono H, Asanuma H, Nakagawa K, Oya M. Successful low-dose leflunomide treatment for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection with high-level antigenemia in a kidney transplant: A case report and literature review. *J Clin Virol.* 2016; 82: 133–138. doi: 10.1016/j.jcv.2016.07.015.
 111. Drouot E, Piret J, Boivin G. Artesunate demonstrates in vitro synergism with several antiviral agents against human cytomegalovirus. *Antivir Ther.* 2016; 21 (6): 535–539. doi: 10.3851/IMP3028.
 112. Aguilar C, Husain S, Lortholary O. Recent advances in understanding and managing infectious diseases in solid organ transplant recipients. *F1000Res.* 2018 May 24; 7. pii: F1000 Faculty Rev-661. doi: 10.12688/f1000research.14262.1.
 113. Lee H, Park KH, Ryu JH, Choi AR, Yu JH, Lim J et al. Cytomegalovirus (CMV) immune monitoring with ELISPOT and QuantiFERON-CMV assay in seropositive kidney transplant recipients. *PLoS One.* 2017 Dec 12; 12 (12): e0189488. doi: 10.1371/journal.pone.0189488.
 114. Manuel O, Husain S, Kumar D, Zayas C, Mawhorter S, Levi ME et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013; 56 (6): 817–824. doi: 10.1093/cid/cis993.
 115. Kumar D, Mian M, Singer L, Humar A. An interventional study using cell-mediated immunity to personalize therapy for cytomegalovirus infection after transplantation. *Am J Transplant.* 2017; 17 (9): 2468–2473. doi: 10.1111/ajt.14347.
 116. Vial R, Zandotti C, Alain S, Decourt A, Jourde-Chiche N, Purgus R et al. Brincidofovir use after foscarnet crystal nephropathy in a kidney transplant recipient with multiresistant cytomegalovirus infection. *Case Rep Transplant.* 2017; 2017: 3624146. doi: 10.1155/2017/3624146.
 117. Winston DJ, Saliba F, Blumberg E, Abouljoud M, Garcia-Diaz JB, Goss JA et al. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. *Am J Transplant.* 2012; 12 (11): 3021–3030. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04231.x.
 118. Alain S, Revest M, Veyer D, Essig M, Rerolles JP, Rawlinson W et al. Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers. *Transplant Proc.* 2013; 45 (4): 1603–1607. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.01.082.
 119. 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.* 2018 Oct 16. doi: 10.1093/cid/ciy706.
 120. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017 21; 377 (25): 2433–2444. doi: 10.1056/NEJMoa1706640.
 121. Kaul DR, Stoelben S, Cober E, Ojo T, Sandusky E, Lischka P et al. First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246. *Am J Transplant.* 2011; 11 (5): 1079–1084. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03530.x.
 122. Stoelben S, Arns W, Renders L, Hummel J, Mühlfeld A, Stangl M et al. Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: results of a Phase 2a study. *Transpl Int.* 2014; 27 (1): 77–86. doi: 10.1111/tri.12225.
 123. Lugthart G, Albon SJ, Ricciardelli I, Kester MG, Meij P, Lankester AC, Amrolia PJ. Simultaneous generation of multivirus-specific and regulatory T cells for adoptive immunotherapy. *J Immunother.* 2012; 35 (1): 42–53. doi: 10.1097/CJI.0b013e31823569e2.
 124. Gerdemann U, Katari UL, Papadopoulou A, Keirnan JM, Craddock JA, Liu H et al. Safety and clinical efficacy of rapidly-generated trivirus-directed T cells as treatment for adenovirus, EBV, and CMV infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Mol Ther.* 2013; 21 (11): 2113–2121. doi: 10.1038/mt.2013.151.
 125. McVoy MA. Cytomegalovirus vaccines. *Clin Infect Dis.* 2013; 57 Suppl 4: S196–199. doi: 10.1093/cid/cit587.

Статья поступила в редакцию 10.01.2019 г.
The article was submitted to the journal on 10.01.2019