

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-1-67-77

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

О.М. Цирульникова^{1, 2}, И.В. Жилкин¹, Д.Г. Ахаладзе¹

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Трансплантация печени является единственным возможным путем лечения многих форм хронических заболеваний печени терминальной стадии у детей. Цитомегаловирус – наиболее распространенная и значимая инфекция у детей после трансплантации печени с развитием эпизодов ЦМВ-инфекции (ЦМВИ) или ЦМВ-заболевания. ЦМВИ ассоциирована с повышенным риском потери трансплантата. В обзоре литературы представлены такие аспекты, как этиология и эпидемиология ЦМВИ после трансплантации печени детям, применяемые подходы диагностики и профилактики ЦМВИ, алгоритмы дозирования валганцикловира, а также методы профилактики осложнений течения ЦМВИ. Также представлены последние данные о текущих стратегиях профилактики ЦМВИ в мировой практике.

Ключевые слова: трансплантация печени детям, цитомегаловирусная инфекция, профилактика цитомегаловирусной инфекции.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PEDIATRIC LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS

O.M. Tsiroulnikova^{1, 2}, I.V. Zhilkin¹, D.G. Akhaladze¹

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation

Liver transplantation is a life-saving procedure for many forms of end-stage liver disease in pediatrics. Cytomegalovirus (CMV) is the most common and significant posttransplant infection after pediatric liver transplant (PLT) with developing an episode of CMV infection or disease. It is well known that CMV increases risk of graft loss. The review presents aspects of etiology and epidemiology of CMV after PLT, approaches employed in diagnostics and prophylaxis of CMV, algorithms for valganciclovir dosing and methods to prevent complications associated with CMV. The latest data on current prevention strategies in pediatric liver transplantation centers in the world are also presented.

Key words: pediatric liver transplantation, cytomegalovirus infection, antiviral prophylaxis, preemptive therapy, antiviral therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в трансплантации печени, инфекции занимают одно из ведущих мест среди осложнений, ухудшающих прогноз выживания трансплантата и пациента. Для реципиентов печени характерна предрасположенность к вирусным инфекциям, которые могут поражать как собственные органы реципиента, так и

трансплантат, нарушая его функцию. Наибольшую настороженность вызывает цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), одна из опасностей которой заключается в тропизме к донорской печени с возможным развитием гепатита трансплантата [1].

Несмотря на значительные достижения в области профилактики и лечения, ЦМВИ остается частым осложнением после трансплантации печени и

Для корреспонденции: Жилкин Илья Владимирович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (906) 716-08-16. E-mail: izhilkin@gmail.com.

For correspondence: Ilya Zhilkin. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. +7 (906) 716-08-16. E-mail: izhilkin@gmail.com.

может приводить к ухудшению отдаленных результатов и повышению смертности среди данной группы пациентов [2–4].

Основные направления борьбы с данным инфекционным осложнением широко описаны в мировой литературе, но публикации исследователей в большей степени относятся к трансплантации печени у взрослых, исследования в детской практике носят ограниченный характер. Основы профилактики и лечения ЦМВИ едины для пациентов разных возрастов, а различия касаются алгоритмов дозирования препаратов и особенностей течения инфекционного процесса, обусловленных, в первую очередь, отсутствием специфического иммунитета до проведения трансплантации у большей части педиатрического контингента реципиентов печени.

В настоящее время общепринятой практикой является проведение медикаментозной профилактики ЦМВИ, при этом мировой опыт профилактики ЦМВИ у детей после трансплантации печени носит ограниченный характер, что отражается в неоднозначности используемых протоколов диагностики инфекции, ее профилактики и лечения.

Анализ эффективности и соответствующие изменения в протоколах диагностики, профилактики и лечения ЦМВИ у детей после трансплантации печени являются значимыми задачами исследований.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЦМВИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Инфекционные осложнения после трансплантации печени детям в настоящее время остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности. Так, в исследовании R. Shepherd, включавшем 2291 ребенка после трансплантации печени, частота инфекционных осложнений в первые 15 месяцев после операции составила 52% [5].

Цитомегаловирус является одним из самых часто встречающихся вирусных агентов, который влияет на исход трансплантации печени [6, 7]. ДНК-геномный вирус рода *Cytomegalovirus* (*Cytomegalovirus hominis*) относится к подсемейству *Betaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae*. Особенности ЦМВ по сравнению с другими герпетическими вирусами являются: крупная ДНК, возможность репликации без повреждения клеток, невысокая цитопатогенность, медленная репликация вируса, низкая вирулентность, низкая чувствительность ко многим аналогам нуклеозидов, резкое подавление клеточного иммунитета.

Цитомегаловирус широко распространен как среди пациентов в состоянии длительной медикаментозной иммуносупрессии, так и среди населения в целом, по данным исследования R. Razonable, инфицированность популяции составляет от 60 до 100% [6, 7]. Резервуаром ЦМВ в природе является

только человек. Из зараженного организма вирус выделяется с мочой, слюной и слезной жидкостью.

Серьезной проблемой является возможность заражения ЦМВ реципиентов крови – известно, что при переливании крови от серопозитивных доноров заражается от 15 до 40% детей и 2–3% взрослых. Еще более значимые проблемы инфицирования ЦМВ связаны с трансплантацией органов, поскольку фактором передачи инфекции может быть не только трансфузия компонентов крови, но и пересаженный орган [8].

Частота встречаемости ЦМВИ у детей после трансплантации печени варьирует в широких пределах, что связано с различными схемами профилактики ЦМВИ, степенью иммуносупрессии, различными методиками подтверждения наличия инфекции. В исследовании J. Bowman в 1991 году были получены показатели инфицирования ЦМВ среди детей после трансплантации печени, не получавших профилактической противовирусной терапии, на уровне 40%, при показателях смертности около 19% [9]. По данным японского исследования Y. Kawano, среди детей после родственной трансплантации печени уровень инфицирования ЦМВ был 36,3%, из них частота ЦМВ-заболевания составила 60,6%. Данное исследование включало 93 пациента, у которых противовирусная профилактика не использовалась, а превентивная терапия началась при выявлении ЦМВИ методом диагностики pp65-позитивных лимфоцитов [10]. По данным исследования G. Indolfi (2012), среди детей в течение 21 дня после трансплантации печени показатель реактивации инфекции составил 29%, а вместе с первичной инфекцией частота виремии достигала 44% [11].

В раннем периоде после трансплантации наиболее важными показателями ЦМВИ являются: частота манифестации инфекции, частота рецидивирования ЦМВИ, частота развития клинической картины с развитием ЦМВ-заболевания. При достаточном уровне медикаментозной противовирусной профилактики частота встречаемости данной инфекции среди пациентов после трансплантации печени варьирует, по данным различных исследователей, в диапазоне от 14,3 [12] до 32% [13]. Наименьшие показатели рецидивирования достигаются в центрах, которые придерживаются трех основных принципов: 1 – интенсивность профилактики должна быть тем выше, чем выше степень медикаментозной иммуносупрессии; 2 – профилактика должна быть начата до реактивации цитомегаловируса; 3 – с целью предотвращения возобновления инфекции профилактика должна продолжаться не менее трех месяцев после завершения терапии активного эпизода ЦМВИ.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ТЕЧЕНИЯ ЦМВИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Латентное носительство ЦМВ у донора может стать причиной инфицирования реципиента при трансфузии компонентов крови, трансплантации печени. Фармакологически-индуцированное подавление иммунной системы у реципиента печени также представляет собой серьезный фактор риска реактивации эндогенной инфекции или первичной активации вируса в клетках трансплантата, приводящей в короткие сроки к лихорадке и ткане-инвазивному заболеванию, а в отдаленные сроки – к дисфункции трансплантата и снижению выживаемости пациента [6, 7, 14–16].

Особенности вируса играют большую роль в патогенезе ЦМВИ у реципиентов печени: ЦМВ реактивируется из латентного состояния при активации цитокинового ответа при отторжении трансплантата и при течении процесса системного воспаления, в этой ситуации происходит выработка фактора некроза опухоли и других провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, активируют внутриклеточные факторы репликации (такие как ядерный фактор транскрипции NF-κB), происходит репликация вирусной ДНК и активация латентной ЦМВИ [17].

Характерный патоморфологический признак ЦМВ – гигантские клетки, выявляемые в тканях, слюне, мокроте, осадке мочи и цереброспинальной жидкости. Клетки имеют внутриядерные и цитоплазматические включения и содержат размножающийся вирус. Изменения ядра клетки придают ей морфологическое сходство с свиным глазом. Гигантские клетки локализуются преимущественно в эпителии выводных протоков слюнных желез, в эпителии дистальных отделов нефрона в почках, в эпителии желчных протоков в печени, в эпителии эпендимы желудочков головного мозга.

В ответ на воздействие ЦМВ в окружающей интерстициальной ткани возникают лимфогистиоцитарные инфильтраты, имеющие иногда характер узелков. При генерализованной форме чаще наблюдается поражение легких, почек и кишечника, реже – печени и других органов. Наряду с гигантскими клетками и лимфогистиоцитарными инфильтратами в легких обнаруживают картину интерстициальной пневмонии, в почках – интерстициального нефрита, в кишечнике – язвенного энтероколита, в печени – холестатического гепатита.

Ранний период после трансплантации является наиболее критичным для развития ЦМВИ, рецидивирование чаще всего происходит в первые три месяца после трансплантации, большая часть вирусемий встречается в первые 6 недель после трансплантации, что в первую очередь связано с необходимос-

тью поддержания высокого уровня медикаментозной иммуносупрессии в ранние сроки после трансплантации [15].

У детей после трансплантации печени более высок риск первичного инфицирования ЦМВ и развития ЦМВ-заболевания по сравнению с группой взрослых реципиентов, что обусловлено большей частотой первичного контакта с инфекцией в период максимальной иммуносупрессии.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦМВИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

ЦМВИ является одним из самых частых инфекционных осложнений вирусной этиологии как среди взрослых пациентов, так и среди детей после трансплантации печени. Степень выраженности клинических эффектов варьирует в широком диапазоне от полностью бессимптомного течения до ЦМВ-заболевания.

Классификация [7, 8, 15, 16, 18–20]

1. ЦМВИ: первичная, рецидив латентной инфекции.
2. Последствия течения ЦМВИ: прямые эффекты, непрямые эффекты.
3. Клиническое течение: ЦМВ-носительство (латентное течение); эпизод активной ЦМВИ (без клинических проявлений); ЦМВ-заболевание с инвазией в ткани (с клиническими проявлениями).
4. Сроки возникновения после трансплантации печени: ранняя ЦМВИ (до 90 дней), поздняя ЦМВИ (более 90 дней).

Прямые эффекты

Прямые эффекты ЦМВИ могут включать гриппоподобный или мононуклеозоподобный синдром, часто сопровождающийся нейтропенией, возможны также поражение почек, печени, сердца, легких, поджелудочной железы, кишечника [18]. Обычно прямые эффекты разделяют на ЦМВ-синдром и ЦМВ-заболевание с инвазией вируса в ткани [19]. Неспецифический вирусный синдром характеризуется лихорадкой, гематологическими изменениями в виде лейкопении, атипичного лимфоцитоза, тромбоцитопении. Тканеинвазивное заболевание манифестирует с поражением внутренних органов (желудочно-кишечный тракт, печень, легкие) [7, 20]. Чаще всего ЦМВ поражает желудочно-кишечный тракт: ЦМВ-гастрит, энтерит, эзофагит, колит, что составляет более 70% среди всех ЦМВ-заболеваний среди пациентов после трансплантации [21]. ЦМВ-ретинит является редким осложнением течения ЦМВИ, может протекать без клинических проявлений, особенно если поражение затрагива-

ет периферическую область сетчатки, в некоторых случаях поздней диагностики и неэффективности лечения может приводить к ухудшению зрения [22]. Исследование D. Gotthardt (Германия) продемонстрировало, что ЦМВ может поражать желчные протоки и приводить первично к развитию холангита, а впоследствии к клинически значимым сужениям протоков вне зоны анастомоза и микроповреждениям желчных протоков после трансплантации печени [23].

В целом среди пациентов после трансплантации органа ЦМВ-заболевание развивается в 18–29% случаев [15, 16, 24]. Существенное влияние на тяжесть течения инфекционного процесса оказывает стратегия профилактики ЦМВИ. По результатам ряда исследований, без применения специфической противовирусной профилактики ЦМВИ с характерной клинической картиной развивается у 22–60% пациентов в период 30–90 дней после трансплантации [19, 25, 26].

Также существенным фактором для развития клинических проявлений ЦМВИ является отсутствие специфического иммунитета до проведения трансплантации. По данным исследования R. Desai (2015), десятилетняя выживаемость пациентов после трансплантации печени с сочетанием серостатусов Д+/Р– («Д+» – наличие у донора печени антител к ЦМВ, «Р–» – отсутствие у реципиента антител к ЦМВ) была на 13% ниже по сравнению с пациентами группы Д–/Р– [27].

P. Rebessa и соавт., применяя гибридный подход профилактики ЦМВИ среди 34,4% детей с положительной ПЦР ЦМВ, у 9,8% выявили клинические проявления ЦМВ-заболевания [28].

Непрямые эффекты

Большинство исследователей приходят к выводу, что в дополнение к прямым эффектам инвазивной инфекции ЦМВИ также ассоциирована с непрямymi эффектами: повышение вероятности дисфункции и отторжения трансплантата [17, 20, 29]. У пациентов после трансплантации печени показатели выживаемости трансплантата были ниже в случаях регистрации ЦМВИ, чем у пациентов из группы не перенесших данную инфекцию [30, 31]. В исследовании S. Arthurs, включающем 67 наблюдений, обнаружено, что пациенты с клинической картиной ЦМВИ имели повышенный примерно в 1,5 раза риск смерти или потери трансплантата [14].

По данным исследования P. Gurta, включившим 285 детей после трансплантации печени, была подтверждена значимая взаимосвязь между ЦМВИ и хроническим отторжением трансплантата [32]. Взаимосвязь ЦМВИ с повышенной вероятностью развития хронического отторжения также подтвердило исследование P. Evans, когда продолжительность

виремии более 30 дней достоверно приводила к повышению риска развития хронического отторжения [33].

Воздействие цитомегаловируса приводит к изменениям иммунного ответа, изменяя молекулы, включенные в механизмы иммунного распознавания и воспаления. Как результат, влияния ЦМВ связаны с общей неспецифической иммуносупрессией, что приводит к повышению риска развития оппортунистических инфекций [34]. ЦМВИ у пациентов после трансплантации печени является фактором риска развития бактериальных инфекций, прогрессирования гепатита С, инвазивной грибковой инфекции (включая *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus* и *Candida albicans*) [34, 35]. По данным исследования A. Milan была получена статистически значимая корреляция между наличием ЦМВИ и частотой сопутствующей бактериальной инфекции, среди пациентов с ЦМВИ у 81% была выявлена сопутствующая инфекция, для пациентов без ЦМВИ показатель составил 24% [36]. Также установлено, что наличие ЦМВИ ассоциировано с ростом случаев посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, индуцированного вирусом Эпштейна–Барр [37–41].

ДИАГНОСТИКА

Выявление виремии методом полимеразной цепной реакции

Наиболее надежным методом обнаружения ЦМВИ является количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР), с помощью которой происходит обнаружение вирусной ДНК. Рутинным методом подтверждения диагноза является измерение уровня вирусной нагрузки в периферической крови, данный метод особенно важен для выявления субклинических форм ЦМВИ [42]. Количественная ПЦР является более чувствительным методом оценки степени инфицирования по сравнению с определением белка pp65.

По данным обзора L. Danziger-Isakov, в 2014 году мониторинг вирусной нагрузки использовался при профилактике ЦМВИ в 26 из 29 центров США и Канады [43].

В США в протоколе наблюдения и диагностики для детей после трансплантации печени рекомендовано проведение ПЦР ЦМВ в сыворотке крови каждые две недели в течение первых трех месяцев после трансплантации и ежемесячно в течение года после трансплантации [44].

Выявление антигенемии

Другой используемый в зарубежных исследованиях метод позволяет выявить наличие белка pp65, который является специфичным антигеном цитоме-

галовируса. В течение периода активной репликации вируса данный белок накапливается в основном в гранулоцитах и в меньшей степени в моноцитах. Таким образом, регистрируется количество антиген-положительных клеток на 100 тысяч лейкоцитов. Преимущество количественного обнаружения рр65 заключается в том, что, несмотря на меньшую чувствительность метода, он показывает большую корреляцию с развитием ЦМВ-заболевания [45].

В 2014 году L. Danziger-Isakov было проведено масштабное обзорное исследование, включившее в себя данные о рекомендациях и протоколах, используемых в 29 центрах, проводящих трансплантацию печени у детей (27 центров в США, 2 центра в Канаде). В результате было установлено, что в протоколах скрининга инфекции в периоде до трансплантации во всех центрах используются серологические исследования, в 12 центрах используется ПЦР ЦМВ сыворотки крови, в 3 центрах исследуется ЦМВ-антигенемия. После трансплантации большинство центров использует метод ПЦР для мониторинга вирусной нагрузки, а периодичность диагностики варьирует от еженедельной в ранние сроки до одного раза в 3 месяца в поздние сроки [43].

В настоящее время, по данным мировой литературы, нет единых подходов к методам диагностики ЦМВИ как среди взрослых реципиентов печени, так и в группе реципиентов печени детского возраста. Чаще используется мониторинг наличия вирусной ДНК в крови реципиента методом ПЦР, реже используется определение антигенемии методом обнаружения белка рр65. Вне зависимости от используемого метода обнаружения не существует единообразного и обоснованного подхода к частоте проводимых исследований и зависимости от сроков после трансплантации печени, применяемых протоколов иммуносупрессии и других значимых факторов.

ФАКТОРЫ РИСКА ДЛЯ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЦМВ-ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наиболее серьезным фактором риска развития ЦМВ-заболевания в посттрансплантационном периоде является отсутствие специфического иммунитета к цитомегаловирусу [46]. К группе высокого риска относят реципиентов, у которых не выявлялась ЦМВИ на этапе до трансплантации печени, получивших орган от донора с подтвержденной ЦМВИ [47, 48]. Пациенты с сочетанием серологического статуса D-/P- показали наименьшую вероятность возникновения ЦМВИ – 4,17%, что было значительно меньше, чем у пациентов из групп D+/P+ (24,1%) и D+/P- (35,7%) [45]. Еще одним фактором риска инфицирования ЦМВ и развития ЦМВ-заболевания после трансплантации печени являются

необходимые многочисленные трансфузии компонентов крови [29].

Назначение иммуносупрессивных препаратов детям после трансплантации печени оказывает существенное влияние на возможности эффективного иммунного ответа при возникновении ЦМВИ, тем самым способствуя развитию ЦМВ-заболеваний. Риск возникновения ЦМВИ коррелирует с интенсивностью иммуносупрессии [49].

В ряде исследований подтверждено влияние уровня вирусной нагрузки на степень тяжести клинических проявлений. Манифестация ЦМВ-заболевания с поражением внутренних органов тем более вероятна, чем выше уровень вирусной нагрузки [4, 50].

Таким образом, можно говорить о целом ряде дополнительных факторов риска развития ЦМВИ, что подтверждает необходимость выработки единых подходов профилактического назначения противовирусных препаратов, протоколов диагностики инфекции и коррекции назначаемой комплексной терапии в зависимости от уровня вирусной нагрузки и других значимых факторов с целью снижения вероятности рецидивирования инфекции и развития клинических проявлений ЦМВ у детей после трансплантации печени.

ПРОФИЛАКТИКА ЦМВИ

В настоящее время существует два основных направления в профилактике ЦМВ-заболеваний среди детей после трансплантации печени [51]:

1. Стратегия, основанная на превентивной терапии, когда проводится периодический мониторинг наличия ЦМВИ (ПЦР-определение виремии или рр65-антигенемия) с назначением терапии в случае выявления инфекции с целью профилактики прогрессирования клинических симптомов заболевания.
2. Стратегия универсальной профилактики, когда противовирусные препараты, такие как валганцикловир, ганцикловир назначаются всем пациентам из группы риска развития ЦМВИ после трансплантации печени.

Таким образом, стратегия превентивной терапии не является профилактикой развития репликации вируса ЦМВ, а выступает в роли профилактики клинически значимого ЦМВ-заболевания, тогда как универсальная профилактика призвана предотвратить развитие виремии, тем самым являясь профилактикой ЦМВИ.

Данную проблему следует рассматривать с позиций точек приложения профилактики и лечения:

- 1) профилактика ЦМВИ;
- 2) лечение бессимптомного эпизода активной ЦМВИ = профилактика ЦМВ-заболевания;
- 3) лечение ЦМВ-заболевания.

До начала применения профилактики ЦМВИ данная инфекция была ассоциирована с повышенным риском потери трансплантата и смерти после трансплантации печени [52–55], было продемонстрировано снижение частоты данных осложнений с использованием профилактики в двух метаисследованиях [48, 56]. Также имеются сведения о том, что без применения профилактических противовирусных препаратов примерно в 44–65% случаев развивается ЦМВИ в течение первого года после трансплантации печени [2, 3, 15, 57, 58], а в случае назначения курса профилактической терапии в течение первых трех месяцев после трансплантации заболеваемость снижается до 12–30% [2, 14, 15]. Назначение профилактической терапии привело к снижению частоты не прямых эффектов ЦМВИ – отторжения трансплантата, подтвержденного биопсией [59], а также улучшило показатели выживания пациентов после трансплантации [60]. А. Kalil с соавторами пришли к заключению, что только профилактический подход может вести к снижению частоты ЦМВ-заболеваний с поражением внутренних органов среди пациентов из групп высокого риска [56].

Вопросы выбора стратегии профилактики развития ЦМВ-заболеваний у детей после трансплантации печени были подробно рассмотрены в исследовании А. Campbell, где также предлагались различные методики определения уровня риска развития ЦМВИ, которые в основном касались соотношения серологических статусов донора и реципиента. При высоком уровне риска развития ЦМВИ предлагалось использовать подход универсальной профилактики, при низком уровне – превентивный подход. Кроме того, был использован гибридный подход: профилактическое внутривенное введение ганцикловира в первые две недели после трансплантации с последующим переходом на превентивную стратегию с проведением мониторинга вирусемии [61].

По данным проведенного К. Mumtaz в 2015 году метаанализа, включающего 2456 пациентов после трансплантации печени в 32 исследованиях, опубликованных в базах данных MEDLINE, EMBASE, Cochrane, частота ЦМВ-заболеваний была 10% у пациентов, получающих противовирусные препараты профилактически и 7% – у пациентов, получающих превентивную терапию. При этом частота потери трансплантата была значимо выше в группе получавших превентивную терапию относительно группы с применяемой универсальной профилактикой, вне зависимости от сочетания серостатусов донора/реципиента [62].

Несомненно, что дискуссии о подходах к профилактике возникают из-за существующих проблем всеобщего охвата профилактическим лечением:

ганциклоvir-индуцированная лейкопения, различные типы неврологических нарушений, развитие вирусной резистентности к современным противовирусным препаратам, высокая степень вероятности манифестации ЦМВ-заболевания после завершения курса профилактики [45].

В настоящее время после трансплантации печени общепринятой является следующая профилактика ЦМВИ: профилактическое введение низких доз противовирусных препаратов, как правило, в течение 90 дней всем пациентам [54, 59] или, по крайней мере, пациентам из группы высокого риска («ЦМВ+»-донор в сочетании с «ЦМВ-»-реципиентом) [63].

Среди алгоритмов профилактики ЦМВИ у детей в зависимости от типа используемых препаратов существуют следующие подходы [47]:

- 1) монотерапия ганциклоvirом/валганциклоvirом;
- 2) ганциклоvir/валганциклоvir и иммуноглобулин;
- 3) монотерапия иммуноглобулином.

В ранние сроки после трансплантации чаще всего применяется ганциклоvir внутривенно в течение от 4 до 12 недель [64], с последующим переходом на прием валганцикловира внутрь.

По данным обзорного исследования, дополнительные лечебные мероприятия используются значительно реже у детей после трансплантации печени. Например, введение специфического ЦМВ-иммуноглобулина используется в 6 центрах из 29 опрошенных и только для профилактики в случае максимального риска при серостатусе Д+/Р-, 4 из 29 центров используют специфический иммуноглобулин в случае положительного серостатуса реципиента (Д+/Р+, Д-/Р+), в одном центре используется специфический иммуноглобулин в качестве единственного средства профилактики [43]. Следует отметить, что применение ЦМВ-иммуноглобулина в качестве дополнительного средства в рамках профилактики ЦМВИ в настоящее время не практикуется и не рекомендовано к применению в педиатрической практике [43, 65].

По данным исследования 2014 года L. Danziger-Isakov, в 26 из 29 центров трансплантации печени детям используется профилактика ЦМВ для всех реципиентов, если выявлен положительный серостатус донора или реципиента. Если же серостатус отрицательный и со стороны донора, и со стороны реципиента, то профилактика назначается в 15 центрах из 29. В большинстве центров (16 из 29) используется схема с началом профилактики с помощью внутривенного ганцикловира в течение 1–14 дней с последующим переходом на энтеральный путь введения профилактических препаратов. Сроки профилактики варьируются от 80 до

200 дней, большинство центров (18 из 29) используют профилактику ЦМВ от 80 до 120 дней [43].

Создание возможностей для проведения специфической иммунопрофилактики является одной из важнейших задач, стоящих перед мировым научным сообществом. Несмотря на то что первые клинические испытания вакцины от ЦМВ были проведены более 30 лет назад, вакцины для профилактики цитомегаловирусной инфекции до сих пор недоступны для использования в общей практике [66]. Подходы к разработке вакцин включали использование живой аттенуированной вакцины, убитой и субъединичной вакцины, ДНК-вакцины [67]. В 2008 году было проведено испытание двухкомпонентной альфа-вирусной репликон-вакцины (AVX601), экспрессирующей три белка цитомегаловируса (gB, pp65, IE1), которое показало хорошую безопасность и высокую иммунологическую эффективность в виде высокого титра защитных антител в сочетании с полнофункциональным CD4+ и CD8+ антиген-специфическим Т-клеточным ответом. После трехкратного введения вакцины защитный уровень антител был получен в 93% наблюдений при введении низкой дозы и 100% – в группе с высокой дозой вакцины [66].

Таким образом, в мировой литературе одним из самых дискуссионных вопросов остается сложность выбора стратегии профилактики ЦМВ-заболеваний у детей после трансплантации печени: следует ли начинать профилактику до появления ЦМВ-виремии, следует ли выделять группы повышенного риска развития ЦМВИ для выбора стратегии профилактики, какова эффективность профилактики непосредственных и отдаленных результатов перенесенной ЦМВИ после трансплантации печени, какова экономическая эффективность выбранной стратегии. В настоящее время в данных вопросах нет единых подходов в педиатрической практике, в связи с чем существует необходимость продолжения исследований в этой области для дальнейшего уточнения стратегии профилактики ЦМВИ.

ЛЕЧЕНИЕ ЦМВИ

О начале лечения ЦМВИ можно говорить с момента подтверждения наличия инфекции по данным ПЦР или pp65. Применяемая тактика лечения зависит от нескольких определяющих факторов:

- 1) степень риска развития ЦМВ-заболевания;
- 2) частота выявления ЦМВИ, рецидивирующее течение;
- 3) устойчивость вируса к базовой терапии, длительность виремии;
- 4) степень тяжести клинических проявлений.

Обычно противовирусная терапия назначается на период не менее 14 дней при выявлении положительной ПЦР ЦМВ, отменяется при получении

двух отрицательных ПЦР ЦМВ. В терапии обычно используется ганцикловир внутривенно или валганцикловир внутрь [45], клинические результаты применения которых имеют схожие результаты [68].

Золотым стандартом профилактической и превентивной терапии является ганцикловир [3, 65]. При мониторинге концентрации ганцикловира в крови терапевтическим окном считается от 40 до 60 мг/л/час, AUC (T 0–24) для профилактики и AUC (T 0–12) для лечения активного заболевания, где AUC T (area under the plasma concentration vs. Time curve) – площадь под частью фармакокинетической кривой, от начала исследования (t = 0) до некоторого времени t = T (в часах). Валганцикловир является пролекарством ганцикловира с высоким уровнем биодоступности (около 60%) при приеме внутрь, соответственно, обладает близким клиническим эффектом при поддержании необходимой концентрации в плазме крови. Следует отметить, что данные сравнения клинической эффективности ограничены среди педиатрической группы пациентов после трансплантации [69].

Ганцикловир является малой молекулой (255,23 дальтон) с низким уровнем связывания с белками плазмы (3%), выводимой в основном через почки [1]. В связи с этим при расчете дозировки валганцикловира для поддержания необходимой концентрации ганцикловира необходимо учитывать функцию почек пациента. В настоящее время наиболее широко в педиатрической практике применяется алгоритм расчета дозировки Pescovitz [70]: дозировка валганцикловира (мг) = $7 \times BSA (m^2) \times \text{клиренс креатинина (мл/мин/1,73 } m^2, \text{ по формуле Schwartz)}$, где BSA – body surface area (площадь поверхности тела) [71].

Недавно D. Villeneuve и соавторы предложили новый алгоритм расчета дозировки валганцикловира (SCH-алгоритм) с целью поддержания лучшего уровня концентрации в плазме у детей от 6 месяцев до 3 лет. Эта стратегия основана на расчете 14–16 мг/кг веса пациента с корректировкой на почечную функцию по стандартам для взрослых пациентов [72].

Далее A. Asberg был предложен еще один алгоритм расчета дозировки валганцикловира, который показал лучшие результаты по достижению необходимого уровня концентрации ганцикловира в плазме крови. Формула для расчета по Asberg (2013) [69]: дозировка валганцикловира (мг): $\text{вес (кг)} \times (0,07 \times \text{скорость клубочковой фильтрации [мл/мин]} + k)$, где k = 5 для СКФ ≤ 30 мл/мин; k = 10 для СКФ > 30 мл/мин при весе > 30 кг; k = 15 для СКФ > 30 мл/мин при весе ≤ 30 кг.

При выявлении резистентности к внутривенной терапии ганцикловиром в сочетании с наличием клинических проявлений ЦМВИ или у детей с со-

храняющейся или возрастающей ЦМВ-нагрузкой в течение не менее 14 дней на фоне противовирусной терапии рекомендуется дополнительное исследование генотипа резистентного вируса и назначение препаратов второй линии – фоскарнета и цидофовира [20].

К настоящему времени общепринятой является базовая терапия ЦМВИ такими препаратами, как ганцикловир, валганцикловир. В РФ фоскарнет и цидофовир не зарегистрированы, в связи с чем возможность их применения ограничена. Также остаются вопросы алгоритмов дозирования препаратов для максимально адекватного поддержания терапевтической концентрации, кроме того, в настоящее время нет единых общепринятых стандартов по срокам курса лечения, оценкам его эффективности, методикам перехода на профилактические дозировки препаратов, а также срокам необходимой профилактики после элиминации вируса. Данные вопросы требуют дальнейшего изучения в программах трансплантации печени детям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция у детей после трансплантации печени является причиной различных состояний: дисфункция трансплантата, снижение показателей выживаемости реципиентов, увеличение предрасположенности к оппортунистическим инфекциям, злокачественным заболеваниями.

Большинство авторов отмечают преимущество профилактики ЦМВИ. Профилактика последствий ЦМВИ возможна двумя путями: лечение противовирусными препаратами при выявлении положительных результатов исследований на вирусы, другой путь – предупреждающая профилактика у всех реципиентов печени из групп риска.

Каждый подход имеет свои преимущества и недостатки с точки зрения эффективности, стоимости и побочных эффектов, в настоящее время стандарты оказания помощи для профилактики ЦМВИ у детей после трансплантации печени не установлены.

Преимущества профилактики включают в себя подавление виремии и бессимптомное предотвращение прямых и косвенных последствий инфицирования ЦМВ. Проводимые ранее исследования показали снижение смертности среди пациентов, получавших препараты для профилактики ЦМВИ.

Оптимальная продолжительность профилактического курса противовирусных препаратов остается неопределенной. Увеличение длительности профилактики может улучшить клинический результат в группе пациентов наиболее высокого риска.

Таким образом, в настоящее время выполнено большое количество исследований в области изучения ЦМВИ после трансплантации печени у взрос-

лых пациентов. В педиатрических программах трансплантации печени ЦМВИ является менее изученной. Уже намечены основные тенденции, но нет однозначных подходов к диагностике, профилактике и лечению ЦМВИ у детей после трансплантации печени, в связи с чем необходимо продолжение исследований в этих направлениях, с особым вниманием к осложнениям, ассоциированным с ЦМВИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА, 2008. *Gautier SV, Konstantinov BA, Tzirulnikova OM. Transplantatsiya pecheni. M.: MIA, 2008.*
2. Åsberg A, Rollag H, Hartmann A. Valganciclovir for the prevention and treatment of CMV in solid organ transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother.* April 2010. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656561003742954?journalCode=ieop20>. Accessed November 24, 2015.
3. Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr Infect Dis Rep.* 2012; 14 (6): 633–641. doi:10.1007/s11908-012-0292-2.
4. Fishman J, Emery V, Freeman R et al. Cytomegalovirus in transplantation – Challenging the status quo. *Clin Transplant.* 2007; 21 (2): 149–158. doi:10.1111/j.1399-0012.2006.00618.x.
5. Shepherd RW, Turmelle Y, Nadler M et al. Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008; 8 (2): 396–403. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.02068.x.
6. Razonable RR, Paya CV. Herpesvirus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein–Barr virus infections. *Herpes.* 2003; 10 (3): 60–65. <http://europepmc.org/abstract/med/14759337>. Accessed November 25, 2015.
7. Razonable RR, Emery VC. Management of CMV infection and disease in transplant patients. 27–29 February 2004. *Herpes.* 2004; 11 (3): 77–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15960905>. Accessed November 25, 2015.
8. Цирульникова ОМ, Цирульникова ИЕ. Инфекции в трансплантологии; под ред. С.В. Готье. 2009; 223–246. *Tsirulnikova OM, Tzirulnikova IE. Infekcii v transplantologii; pod red. Gautier S.V. 2009; 223–246.*
9. Bowman JS, Green M, Scantlebury VP et al. OKT3 and viral disease in pediatric liver transplant recipients. *Clin Transplant.* 1991; 5 (4): 294–300. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3002137&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 26, 2015.
10. Kawano Y, Mizuta K, Sanada Y et al. Risk Factors of Cytomegalovirus Infection After Pediatric Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2014; 46 (10): 3543–3547. doi:10.1016/j.transproceed.2014.09.150.
11. Indolfi G, Heaton N, Smith M, Mieli-Vergani G, Zuckerman M. Effect of early EBV and/or CMV viremia on

- graft function and acute cellular rejection in pediatric liver transplantation. *Clin Transpl.* 2012; 26 (1): E55–E61. doi:10.1111/j.1399-0012.2011.01535.x.
12. Jain A, Orloff M, Kashyap R et al. Does valganciclovir hydrochloride (valcyte) provide effective prophylaxis against cytomegalovirus infection in liver transplant recipients? *Transplant Proc.* 2005; 37 (7): 3182–3186. doi:10.1016/j.transproceed.2005.07.032.
 13. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Wagener MM, Gayowski T, Cacciarelli TV. Indirect outcomes associated with cytomegalovirus (opportunistic infections, hepatitis C virus sequelae, and mortality) in liver-transplant recipients with the use of preemptive therapy for 13 years. *Transplantation.* 2005; 79 (10): 1428–1434. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15912115>. Accessed November 26, 2015.
 14. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007; 13 (12): 1703–1709. doi:10.1002/lt.21280.
 15. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet.* 1997; 350 (9093): 1729–1733. doi:10.1016/S0140-6736(97)05535-9.
 16. Paya C, Humar A, Dominguez E et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004; 4 (4): 611–620. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x.
 17. Fishman JA, Emery V, Freeman R et al. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. *Clin Transplant.* 21 (2): 149–158. doi:10.1111/j.1399-0012.2006.00618.x.
 18. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998; 338 (24): 1741–1751. doi:10.1056/NEJM199806113382407.
 19. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002; 34 (8): 1094–1097. doi:10.1086/339329.
 20. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19 (8): 798–825. doi:10.1002/lt.23697.
 21. Fica A, Cervera C, Pérez N et al. Immunohistochemically proven cytomegalovirus end-organ disease in solid organ transplant patients: clinical features and usefulness of conventional diagnostic tests. *Transpl Infect Dis.* 2007; 9 (3): 203–210. doi:10.1111/j.1399-3062.2007.00220.x.
 22. Squires JE, Sisk RA, Balistreri WF, Kohli R. Isolated unilateral cytomegalovirus retinitis: a rare long-term complication after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2013; 17 (1): E16–E19. doi:10.1111/j.1399-3046.2012.01752.x.
 23. Gotthardt DN, Senft J, Sauer P et al. Occult cytomegalovirus cholangitis as a potential cause of cholestatic complications after orthotopic liver transplantation? A study of cytomegalovirus DNA in bile. *Liver Transpl.* 2013; 19 (10): 1142–1150. doi:10.1002/lt.23713.
 24. Hoppe L, Marroni CA, Bressane R et al. Impact of cytomegalovirus infection on long-term survival after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006; 38 (6): 1924–1925. doi:10.1016/j.transproceed.2006.06.074.
 25. Sun H-Y, Wagener MM, Singh N. Prevention of post-transplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. *Am J Transplant.* 2008; 8 (10): 2111–2118. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02369.x.
 26. Kullberg-Lindh C, Ascher H, Krantz M, Lindh M. Quantitative analysis of CMV DNA in children the first year after liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2003; 7 (4): 296–301. doi:10.1034/j.1399-3046.2003.00086.x.
 27. Kanj SS, Sharara AI, Clavien P-A, Hamilton JD. Cytomegalovirus Infection Following Liver Transplantation: Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 1996; 22 (3): 537–549. doi:10.1093/clinids/22.3.537.
 28. Madan RP, Campbell AL, Shust GF et al. A hybrid strategy for the prevention of cytomegalovirus-related complications in pediatric liver transplantation recipients. *Transplantation.* 2009; 87 (9): 1318–1324. doi:10.1097/TP.0b013e3181a19cda.
 29. John LR. Forsythe. *Transplantation.* Elsevier Science; 2013.
 30. Falagas ME, Arbo M, Ruthazer R et al. Cytomegalovirus disease is associated with increased cost and hospital length of stay among orthotopic liver transplant recipients. *Transplantation.* 1997; 63 (11): 1595–1601. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9197352>. Accessed November 25, 2015.
 31. Hardinger KL, Schnitzler MA, Brennan DC. Cytomegalovirus increases the rate of graft loss after liver transplantation. *Am J Transpl.* 2003; 5: 523.
 32. Gupta P, Hart J, Cronin D, Kelly S, Millis JM, Brady L. Risk factors for chronic rejection after pediatric liver transplantation. *Transplantation.* 2001; 72 (6): 1098–1102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579307>. Accessed November 26, 2015.
 33. Evans PC, Soin A, Wreghitt TG, Taylor CJ, Wight DG, Alexander GJ. An association between cytomegalovirus infection and chronic rejection after liver transplantation. *Transplantation.* 2000; 69 (1): 30–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653376>. Accessed November 26, 2015.
 34. Rubin RH. Importance of CMV in the transplant population. *Transpl Infect Dis.* 1999; 1 (Suppl. 1): 3–7. <http://europepmc.org/abstract/med/11565584>. Accessed November 26, 2015.
 35. Paya CV. Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. *Transpl Infect Dis.* 1999; 1 (Suppl. 1): 8–12. <http://europepmc.org/abstract/med/11565588>. Accessed November 26, 2015.
 36. Milan A, Sampaio AM, Guardia AC et al. Identification of Bacterial Infections and Clinical Manifestation Associated With Cytomegalovirus in Liver Transplantation Patients. *Transplant Proc.* 2013; 45 (3): 1130–1132. doi:10.1016/j.transproceed.2013.02.016.

37. Harkins L, Volk AL, Samanta M et al. Specific localisation of human cytomegalovirus nucleic acids and proteins in human colorectal cancer. *Lancet (London, England)*. 2002; 360 (9345): 1557–1563. doi:10.1016/S0140-6736(02)11524-8.
38. Samanta M, Harkins L, Klemm K, Britt WJ, Cobbs CS. High prevalence of human cytomegalovirus in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *J Urol*. 2003; 170 (3): 998–1002. doi:10.1097/01.ju.0000080263.46164.97.
39. Basgoz N, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Infect Dis Clin North Am*. 1995; 9 (4): 901–923. <http://europepmc.org/abstract/med/8747772>. Accessed November 26, 2015.
40. Mañez R, Breinig MC, Linden P et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Primary Epstein–Barr Virus Infection after Liver Transplantation: The Role of Cytomegalovirus Disease. *J Infect Dis*. 1997; 176 (6): 1462–1467. doi:10.1086/514142.
41. Cobbs CS, Harkins L, Samanta M et al. Human Cytomegalovirus Infection and Expression in Human Malignant Glioma. *Cancer Res*. 2002; 62 (12): 3347–3350. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/62/12/3347.short>. Accessed November 26, 2015.
42. Smith BA, Shuchman M. Problem of nonadherence in chronically ill adolescents: strategies for assessment and intervention. *Curr Opin Pediatr*. 2005; 17 (5): 613–618. doi:10.1097/01.mop.0000176443.26872.6e.
43. Danziger-Isakov L, Bucavalas J. Current prevention strategies against cytomegalovirus in the studies in pediatric liver transplantation (SPLIT) centers. *Am J Transplant*. 2014; 14 (8): 1908–1911. doi:10.1111/ajt.12755.
44. Bedel AN, Hemmelgarn TS, Kohli R. Retrospective review of the incidence of cytomegalovirus infection and diseases post liver transplantation in pediatric patients: comparison of prophylactic oral ganciclovir versus oral valganciclovir. *Liver Transpl*. 2012; 18 (3): 347–354. doi:10.1002/lt.22471.Retrospective.
45. Müller V, Perrakis A, Meyer J et al. The value of preemptive therapy for cytomegalovirus after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012; 44 (5): 1357–1361. doi:10.1016/j.transproceed.2011.11.067.
46. Lee S, Razonable R. Current concepts on cytomegalovirus infection after liver transplantation. *World j hepatol*. 2010; 2 (9): 325–336. doi:10.4254/wjh.v2.i9.325.
47. Krampe K, Briem-Richter A, Fischer L, Nashan B, Ganschow R. The value of immunoprophylaxis for cytomegalovirus infection with intravenous immunoglobulin in pediatric liver transplant recipients receiving a low-dose immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant*. 2010; 14 (3): 67–71. doi:10.1111/j.1399-3046.2008.01120.x.
48. Hodson EM, Jones CA, Webster AC et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2005; 365 (9477): 2105–2115. doi:10.1016/S0140-6736(05)66553-1.
49. Sester U, Gärtner BC, Wilkens H et al. Differences in CMV-specific T-cell levels and long-term susceptibility to CMV infection after kidney, heart and lung transplantation. *Am J Transplant*. 2005; 5 (6): 1483–1489. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00871.x.
50. Cope AV, Sabin C, Burroughs A, Rolles K, Griffiths PD, Emery VC. Interrelationships among Quantity of Human Cytomegalovirus (HCMV) DNA in Blood, Donor–Recipient Serostatus, and Administration of Methylprednisolone as Risk Factors for HCMV Disease following Liver Transplantation. *J Infect Dis*. 1997; 176 (6): 1484–1490. doi:10.1086/514145.
51. Razonable A. Cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: advances lead to new challenges and opportunities. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008; 2 (1): 610–617. <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-cytomegalovirus-disease-in-solid-organ-transplant-recipients-advances-lead-to-new-challenges-and-opportunities-56994.html>. Accessed November 26, 2015.
52. Falagas ME. Effect of Cytomegalovirus Infection Status on First-Year Mortality Rates among Orthotopic Liver Transplant Recipients. *Ann Intern Med*. 1997; 126 (4): 275. doi:10.7326/0003-4819-126-4-199702150-00003.
53. Falagas ME, Paya C, Ruthazer R et al. Significance of Cytomegalovirus for Long-Term Survival after Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation*. 1998; 66 (8): 1020–1028. doi:10.1097/00007890-199810270-00010.
54. Seehofer D, Rayes N, Neumann UP et al. Changing impact of cytomegalovirus in liver transplantation – a single centre experience of more than 1000 transplantations without ganciclovir prophylaxis. *Transpl Int*. 2005; 18 (8): 941–948. doi:10.1111/j.1432-2277.2005.00162.x.
55. de Otero J, Gavaldà J, Murio E et al. Cytomegalovirus Disease as a Risk Factor for Graft Loss and Death After Orthotopic Liver Transplantation. *Clin Infect Dis*. 1998; 26 (4): 865–870. doi:10.1086/513949.
56. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med*. 2005; 143 (12): 870–880. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365468>. Accessed November 24, 2015.
57. Razonable RR. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (31): 4849–4860. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2739936&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 24, 2015.
58. Paya CV, Wilson JA, Espy MJ et al. Preemptive Use of Oral Ganciclovir to Prevent Cytomegalovirus Infection in Liver Transplant Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Infect Dis*. 2002; 185 (7): 854–860. doi:10.1086/339449.
59. Slifkin M, Ruthazer R, Freeman R et al. Impact of cytomegalovirus prophylaxis on rejection following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005; 11 (12): 1597–1602. doi:10.1002/lt.20523.
60. Falagas ME, Snyderman DR, Ruthazer R et al. Cytomegalovirus immune globulin (CMVIG) prophylaxis is associated with increased survival after orthotopic liver transplantation. The Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Clin Transplant*. 1997;

- 11 (5 Pt 1): 432–437. <http://europepmc.org/abstract/med/9361936>. Accessed November 26, 2015.
61. Campbell AL, Herold BC. Strategies for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in pediatric liver transplantation recipients. *Pediatr Transplant*. 2004; 8 (6): 619–627. doi:10.1111/j.1399-3046.2004.00242.x.
62. Mumtaz K, Faisal N, Husain S, Morillo A, Renner EL, Shah PS. Universal prophylaxis or preemptive strategy for cytomegalovirus disease after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2015; 15 (2): 472–481. doi:10.1111/ajt.13044.
63. Park JM, Lake KD, Arenas JD, Fontana RJ. Efficacy and safety of low-dose valganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2006; 12 (1): 112–116. doi:10.1002/lt.20562.
64. Strippoli GFM, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2006; 81 (2): 139–145. doi:10.1097/01.tp.0000183970.71366.da.
65. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013; 96 (4): 333–360. doi:10.1097/TP.0b013e31829df29d.
66. Wloch MK, Smith LR, Boutsaboualoy S et al. Safety and immunogenicity of a bivalent cytomegalovirus DNA vaccine in healthy adult subjects. *J Infect Dis*. 2008; 197 (12): 1634–1642. doi:10.1086/588385.
67. Modlin JF, Arvin AM, Fast P, Myers M, Plotkin S, Rabinovich R. Vaccine Development to Prevent Cytomegalovirus Disease: Report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (2): 233–239. doi:10.1086/421999.
68. Togashi J, Sugawara Y, Hashimoto M et al. Oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir as preemptive treatment for cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation: A randomized trial. *Biosci Trends*. 2011; 5 (5): 217–222. doi:10.5582/bst.2011.v5.5.217.
69. Asberg A, Bjerre A, Neely M. New algorithm for valganciclovir dosing in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2014; 18 (1): 103–111. doi:10.1111/ptr.12179.
70. Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF et al. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010; 12 (3): 195–203. doi:10.1111/j.1399-3062.2009.00478.x.
71. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr*. 1984; 104 (6): 849–854. doi:10.1016/S0022-3476(84)80479-5.
72. Villeneuve D, Brothers A, Harvey E et al. Valganciclovir dosing using area under the curve calculations in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2013; 17 (1): 80–85. doi:10.1111/ptr.12030.

Статья поступила в редакцию 14.01.2016 г.
The article was submitted to the journal on 14.01.2016