

Цитомегаловирусная инфекция у больных, перенесших трансплантацию печени

М.Ш. Хубутия, В.Е. Сюткин, А.А. Салиенко, М.С. Новрузбеков
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва
Контакты: Владимир Евгеньевич Сюткин, vladsyutkin@gmail.com

В статье представлен анализ текущего состояния проблемы противовирусной терапии цитомегаловирусной инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию печени. Ретроспективно проанализирован опыт Московского центра трансплантации печени по предупреждению развития цитомегаловирусной болезни у реципиентов печени. Описаны клинические примеры различного течения цитомегаловирусной инфекции у больных после трансплантации печени и подходы к терапии.

Ключевые слова: трансплантация печени, цитомегаловирусная инфекция, (вал-)ганцикловир.

CMV-infection in patients after liver transplantation

M.Sh. Khubutiya, V.E. Syutkin, A.A. Salienko, M.S. Novruzbekov
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow

The article presents an analysis of the current state of the problem antiviral therapy CMV-infection in patients undergoing liver transplantation. We retrospectively reviewed the experience of the Moscow Center for liver transplantation in the prevention of cytomegalovirus disease in liver recipients. We describe the clinical examples of different flow CMV-infection in patients after liver transplantation and therapy approaches.

Keywords: Transplantation of the liver, CMV-infection, (Val-)ganciclovir.

Цитомегаловирус (ЦМВ) – повсеместно распространенный вирус, принадлежащий к группе вирусов герпеса человека. В США серологические признаки перенесенной инфекции ЦМВ наблюдаются у 60% популяции; в развивающихся странах распространенность этой инфекции выше [1, 2]. Все представители семейства Herpesviridae длительно сохраняются в организме человека и способны к реактивации в условиях снижения иммунитета. Так, ЦМВ сохраняется преимущественно в лимфоидных органах и миелоидных клетках [3, 4]. Развитие этой инфекции после трансплантации солидных органов возможно также вследствие первичного заражения через трансплантируемые органы [3]. Инфекция ЦМВ продолжает оставаться серьезной проблемой в трансплантологии и может приводить к потере трансплантата и смерти реципиента [5]. Наиболее важными факторами риска развития инфекции ЦМВ после трансплантации органов являются соотношение серологического статуса донора (D) и реципиента (R), а также глубина иммуносупрессии [1].

Согласно рекомендациям международных экспертных сообществ, разграничивают понятия «инфекция ЦМВ», которая определяется как присутствие белков и ДНК вируса в биологических жидкостях и тканях независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений, и «болезнь ЦМВ», т.е. развитие клинических признаков на фоне репликации вируса [6]. В свою очередь, клинические проявления болезни, вызванной ЦМВ, могут быть прямыми и непрямыми. К прямым относят лихорадку, слабость, угнетение костномозгового кроветворения. Комплекс этих проявлений принято называть ЦМВ-синдромом [6, 8]. Последний наблюдается в большинстве случаев развития ЦМВ-болезни. К более тяжелым ее проявлениям относят поражение внутренних органов, прежде всего трансплантата и органов желудочно-кишечного тракта. Непрямыми признаками инфекции ЦМВ являются увеличение частоты отторжения трансплантата, дальнейшее усиление иммуносупрессии, способствующее развитию оппортунистических бактериальных, грибковых, вирусных инфекций, ускорение

прогрессирования гепатита С, а также развитие посттрансплантационной лимфомы.

Для предотвращения возникновения клинических проявлений инфекции ЦМВ после ортотопической трансплантации печени (ОТП) предложены два подхода: универсальная профилактика валганцикловиром в течение 3–6 месяцев после ОТП и упреждающая терапия (мониторинг ДНК ЦМВ или белка рр65 в крови и назначение терапии коротким курсом только в случае их появления). Эти подходы имеют свои достоинства и недостатки. Основным ограничением применения универсальной профилактики является смещение сроков развития болезни ЦМВ на более отдаленный период, когда ее уже перестают ожидать клиницисты. Иными словами, ДНК ЦМВ перестает мониторироваться. Такая отсроченная болезнь ЦМВ ассоциируется с увеличением общей и связанной с инфекционными осложнениями смертности после ОТП. Имеются и другие проблемы профилактики, связанные с кумулятивной токсичностью валганцикловира при его длительном применении. Кроме того, длительное использование валганцикловира в рамках универсальной профилактики способствует появлению вариантов вируса, устойчивых к ганцикловиру, что серьезно затрудняет их последующее лечение. Основным риском стратегии упреждающей терапии оказывается возможность сверхбыстрого развития клинических признаков инфекции ЦМВ – от момента появления ДНК вируса в крови, однако такие случаи не часты. Согласно рекомендациям Всемирного общества трансплантологов (TTS) и Общества трансплантологов США (AST), упреждающая терапия в отношении предотвращения клинических проявлений инфекции ЦМВ не менее эффективна, чем профилактика, в том числе в группах высокого риска (т.е. у тех реципиентов, которые не имеют признаков перенесенной инфекции ЦМВ, а у донора выявлены антитела в крови) [7, 8]. Большинство специалистов предпочитают все же ограничить применение упреждающей терапии только группами реципиентов с умеренным и низким риском развития ЦМВ-болезни (т.е. теми пациентами, у которых или имеются признаки перенесенной инфекции ЦМВ, или в тех случаях, когда и донор, и реципиент серонегативны по антителам к ЦМВ).

В настоящей работе мы ретроспективно проанализировали опыт Московского центра трансплантации печени (МЦТП) в отношении преду-

преждения развития ЦМВ-болезни у реципиентов печени.

В разное время в МЦТП подходы к выявлению инфекции ЦМВ после ОТП были различные.

Цель исследования: уточнить сроки и частоту инфекции ЦМВ у реципиентов печени и оценить эффективность упреждающей терапии (вал-)ганцикловиром в отношении предупреждения развития ее осложнений.

Пациенты и методы

Мы изучили частоту выявления ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в сыворотке крови на основании анализа течения послеоперационного периода у больных, перенесших ОТП в МЦТП, с сентября 2000 по июль 2014 г. (300 операций). Ни в одном случае не проводили профилактику инфекции ЦМВ. В течение этого времени неоднократно менялись наши возможности в проведении рутинного определения ДНК ЦМВ в крови. В соответствии с изменением подходов к диагностике инфекции ЦМВ можно условно выделить три периода. С сентября 2000 по май 2006 г. в МЦТП были выполнены первые 35 ОТП. Определение ДНК ЦМВ в крови проводили регулярно с частотой 1 раз в месяц на протяжении не менее 6 месяцев после ОТП. С июня 2006 по ноябрь 2011 г. были выполнены следующие 165 ОТП (с 36-й по 200-ю операцию). В этот период преобладало редкое (однократно или 2–3 раза в первые 6 месяцев после операции) определение ДНК ЦМВ в крови. У 58 реципиентов ДНК ЦМВ первые полгода после ОТП не исследовали. Наконец, с декабря 2011 по июль 2014 г. выполнены следующие 100 ОТП (с 201-й по 300-ю операцию), исходы которых проанализированы в данной работе. В этот период у подавляющего большинства реципиентов ДНК ЦМВ исследовали регулярно со 2-й недели и до 6-го месяца после операции, обычно интервал между исследованиями не превышал 2 недель. Из анализа исключались реципиенты, не пережившие первые 14 суток после ОТП.

Наличие лейко- и нейтропении трактовалось как проявление ЦМВ-синдрома в тех случаях, когда наблюдалось уменьшение числа лейкоцитов (и/или нейтрофилов на 30% и более от исходного уровня) в первые сутки регистрации ДНК ЦМВ в крови. Под дисфункцией трансплантата (ДТ) мы понимали увеличение активности АЛТ и (или) АСТ выше 1,5-кратного по отношению к верхней

границе референсных значений или нарастание активности аминотрансфераз в 1,5 раза и более по отношению к исходному уровню в случае повышенных значений. Как ДТ не трактовали случаи раннего (в первый месяц после ОТП) выявления ДНК ЦМВ, когда увеличение активности АЛТ и АСТ объяснялось ишемически-реперфузионным повреждением трансплантата, и имелась отчетливо выраженная тенденция к снижению их активности.

Лечение ганцикловиром или валганцикловиром (с мая 2009 г.) назначали при выявлении ДНК ЦМВ в крови в течение 3–8 недель. Общую продолжительность терапии определяли в зависимости от сроков исчезновения ДНК ЦМВ из крови. После первого отрицательного результата противовирусную терапию (ПВТ) продолжали еще в течение недели, и при повторном подтверждении отсутствия ДНК ЦМВ в сыворотке крови лечение прекращали. Под рецидивом (возвратом) инфекции ЦМВ после первоначального курса ПВТ мы понимали выявление ДНК ЦМВ через месяц и более после завершения курса терапии.

Статистическую обработку цифровых величин производили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Результаты вычисления сроков первого выявления ДНК ЦМВ в крови представлены в виде среднего, медианы и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Степень достоверности различий между сравниваемыми величинами определяли по критерию χ^2 (с поправкой Йетса) – для сравнения пропорций. Различия считались статистически значимыми, если значение p было менее 0,05.

Результаты

Частота выявления ДНК ЦМВ в различные периоды работы МЦТП представлена в таблице.

За период с 2000 по май 2006 г. ДНК ЦМВ обнаружена у 15 (58%) из 26 реципиентов, переживших ранний послеоперационный период. У 4 пациентов наблюдались признаки ДТ, однако ДНК ЦМВ определена на фоне острого гепати-

та С, холангита, несостоятельности билиарного анастомоза и после острого клеточного отторжения и пульс-терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Только у 2 реципиентов инфекция ЦМВ являлась единственной причиной ДТ. В 6 случаях ДНК ЦМВ возникала в крови реципиентов после «пульса» ГКС по поводу доказанного или предполагаемого клеточного отторжения.

Наиболее «проблемным» в плане выявления ДНК ЦМВ стал период с июня 2006 по ноябрь 2011 г., когда у 61 (44%) из 140 реципиентов печени, переживших первые 2 недели после ОТП, ДНК ЦМВ не исследовали. В крови ДНК ЦМВ выявлена у 24 (30%) из 79 обследованных (по крайней мере, однократно) реципиентов печени. В этот период мы наблюдали 2 (!) случая ДТ, вызванных только инфекцией ЦМВ, еще в 2 случаях инфекция ЦМВ проявлялась картиной энтерита. У 2 пациентов клиническая картина ограничилась признаками ЦМВ-синдрома без развития инвазивной болезни. В 4 случаях ДНК ЦМВ была обнаружена у больных активным гепатитом С на фоне ДТ. У одного пациента ДНК ЦМВ была выявлена на фоне недостаточности иммуносупрессии, еще у одного – при развитии хронического отторжения после пульс-терапии ГКС.

Наконец, с декабря 2011 по июнь 2014 г. выполнено еще 100 ОТП. ДНК ЦМВ не исследовали только у 7 из 92 реципиентов, проживших после ОТП более 2 недель. ДНК ЦМВ выявлена у 29 (34%) из 85 реципиентов печени, причем клинические признаки инфекции ЦМВ наблюдались у 13 из 29 реципиентов, у которых в крови была определена ДНК ЦМВ. В 1 случае имела место картина энтерита, в 3 – гепатита и в 9 наблюдались только проявления ЦМВ-синдрома. Ни у одного из реципиентов печени не была отмечена ДНК ЦМВ на фоне ДТ, связанной с иными причинами.

В большинстве случаев (36 из 68) обнаружение ДНК ЦМВ не сопровождалось развитием ЦМВ-синдрома, ДТ или других клинических проявлений болезни. Только в одном из 10 наблюдений ДТ, которую можно объяснить отличными от инфекции ЦМВ причинами, инфекция ЦМВ

Таблица. Частота инфекции ЦМВ и развития клинических проявлений у реципиентов печени

Период	Число реципиентов	Умерли в первые 14 суток после ОТП	ДНК ЦМВ не исследована	ДНК ЦМВ обнаружена	ЦМВ-синдром	ЦМВ-дисфункция трансплантата
09.2000–05.2006	35	8	1/27 (4%)	15/26 (58%)	1/15 (7%)	2/15 (13%)
06.2006–11.2011	165	25	61/140 (44%)	24/79 (30%)	2/24 (8%)	2/24 (8%)
12.2011–07.2014	100	8	7/92 (8%)	29/85 (34%)	9/29 (31%)	3/29 (10%)

сопровождалась признаками ЦМВ-синдрома. Частота инфекции ЦМВ и ее некоторые клинические ассоциации представлены в таблице.

Средние сроки первого выявления ДНК ЦМВ в крови составили 1,9 месяца (медиана – 1,5 месяца; 95% ДИ для среднего: 1,2, 2,6 месяца). В большинстве случаев ДНК ЦМВ была впервые зарегистрирована в первый – 23 (33,8%) и второй – 30 (44,1%) месяцы после ОТП. Частота первого выявления ДНК ЦМВ в 3-й, 4-й и последующие месяцы после ОТП составила соответственно 11,8%, 4,4% и 5,9%.

Ганцикловир (5–7 мг/кг) или валганцикловир (900 мг в сутки) с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) назначали всем реципиентам, у которых выявляли ДНК ЦМВ в крови. Продолжительность терапии составляла не менее 21 суток. Лечение отменяли при отрицательных результатах теста на ДНК ЦМВ двукратно с интервалом в неделю. Терапия этими препаратами оказалась эффективной у всех, за исключением одного пациента, у которого развилась резистентная к ганцикловиру инфекция ЦМВ. Приводим это наблюдение.

М., 1961 г.р., перенес ОТП 21 октября 2013 г. по поводу алкогольного цирроза печени. В первые сутки после ОТП развилось кровотечение из артериального анастомоза, потребовавшее релапаротомии с прошиванием зоны кровотечения. Течение послеоперационного периода сопровождалось ишемически-реперфузионным повреждением легкой степени с полной нормализацией активности АЛТ и АСТ к 10-м суткам послеоперационного периода. Больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 18-е сутки после ОТП. Пациент получал стандартную иммуносупрессивную терапию, включавшую базиликсимаб, микофеноловую кислоту (720 мг/сут) и такролимус, концентрация которого в крови на момент выписки из стационара составляла 10 нг/мл. При плановом исследовании 27 ноября 2013 г. выявлена ДНК ЦМВ в крови, что сопровождалось увеличением активности АЛТ до 61 МЕ/мл и снижением числа лейкоцитов с 4000 до 3400/мкл. Учитывая сниженную СКФ (40 мл/мин), пациенту был назначен валганцикловир внутрь в суточной дозе 450 мг. В течение последующих 4 недель ДНК ЦМВ в крови продолжала определяться, однако полностью нормализовалась активность АЛТ и АСТ. Доза такролимуса была постепенно снижена таким образом, чтобы концентрация препарата в крови не превышала 6 нг/мл. Учитывая неэффективность ПВТ

валганцикловиrom, с 20 по 30 декабря 2013 г. пациент получал ганцикловир внутривенно в максимально возможной (при СКФ 30–40 мл/мин) суточной дозе 500 мг. Терапию переносил удовлетворительно, однако ДНК ЦМВ продолжала определяться в крови пациента. Поскольку ситуация явно выходила за рамки стандартной, мы провели количественное определение ДНК ЦМВ 15 января 2014 г. – 10 000 копий/мл. К этому времени у пациента увеличилась СКФ (до 67 мл/мин), и терапия валганцикловиrom в дозе 900 мг/сут была продолжена. После повторного количественного исследования ДНК ЦМВ 5 февраля 2014 г. (38 000 копий/мл) больной был госпитализирован для проведения стационарного лечения ганцикловиrom из расчета 20 мг/кг (1000 мг/сут) в сочетании с антицитомегаловирусным иммуноглобулином человека (Цитотект). Дозу такролимуса вновь уменьшили, а микофеноловую кислоту отменили. В динамике содержание ДНК ЦМВ продолжало нарастать: 119 000 копий/мл (27 февраля); 153 000 копий/мл (27 марта). Следует отметить, что пациент удовлетворительно переносил терапию, при этом выявлена умеренная лейкопения (2300 клеток в мкл), которая могла быть объяснена как инфекцией ЦМВ, так и побочным действием ганцикловира. Иных клинических проявлений инфекции ЦМВ, признаков ДТ или лекарственной токсичности не наблюдалось. К сожалению, мы не имели возможности провести генетические исследования, подтверждающие резистентность ЦМВ к ганцикловиру, однако отсутствие эффекта от лечения на протяжении 4 месяцев позволило нам расценить данный случай как случай инфекции, устойчивой к ганцикловиру. Альтернативой (вал-)ганцикловиру в таком случае является препарат фоскарнет, который был назначен пациенту с 1 апреля 2014 г. из расчета 90 мг/кг 2 раза в сутки под тщательным контролем функции почек и уровня электролитов в крови. Препарат вводили в периферическую вену, с предварительным разведением декстрозой и регидратацией, медленно в течение 21 суток. На 7-е сутки уровень ДНК ЦМВ составил 7900 копий/мл, к 14-м суткам результат теста на ДНК ЦМВ стал отрицательным. Репликация ЦМВ не возобновлялась в течение последующего года наблюдения больного.

У другого нашего пациента, мужчины, постоянно проживающего в Ставропольском крае, который перенес ОТП в возрасте 44 лет по поводу цирроза печени в исходе гепатита В, на 51-е сутки после операции была выявлена ДНК ЦМВ

в крови в отсутствие клинических признаков инфекции или ДТ. Была рекомендована терапия валганцикловиром, которую пациент не получал (!), о чем мы узнали только при его очередном визите в МЦТП через 2 месяца. Исчезновение ДНК ЦМВ из крови наступило спонтанно и носило стойкий характер на протяжении последующих 5 лет.

Частота выявления ДНК ЦМВ не зависела от причины, приведшей к ОТП, и составляла от 19% (у больных с вирусными гепатитами В и С) до 30% (у больных с первичным склерозирующим холангитом и аутоиммунным гепатитом). Мы не обнаружили зависимости развития инфекции ЦМВ от пола больных, типа иммуносупрессивной терапии (ингибитора кальциневрина, наличия эверолимуса).

В 18 (26,5%) из 68 случаев выявления инфекции ЦМВ и ее эффективного лечения наблюдались рецидивы. В основном (у 13 из 18 реципиентов) рецидивы инфекции ЦМВ имели место в первые 6 месяцев после ОТП. Остальные случаи возврата ДНК ЦМВ наблюдались в сроки 7–12 месяцев после ОТП, за исключением одной пациентки, у которой возврат репликации ЦМВ был зафиксирован на 23-м месяце после ОТП, через 2 месяца после родоразрешения здоровым ребенком. У 9 больных возврат ДНК ЦМВ не имел клинических проявлений, у 2 наблюдался ЦМВ-синдром, у 3 – гепатит, вызванный ЦМВ, у остальных 4 – рецидив репликации ЦМВ на фоне ДТ, обусловленной другими причинами (НСВ, билиарные осложнения, аутоиммунный гепатит, лечение ГКС). У одного пациента имели место целых 4 рецидива инфекции ЦМВ после первого успешного курса ее лечения. Приводим это наблюдение.

Мужчина, 59 лет, перенес ОТП 14 декабря 2011 г. по поводу цирроза печени в исходе первичного склерозирующего холангита. Ранний послеоперационный период осложнился двусторонней пневмонией, тяжелым ишемическим повреждением трансплантата с формированием абсцессов в правой доле печени, сепсисом. Получал стандартную иммуносупрессивную терапию базиликсимабом, циклоспорином, микофенолатом мофетилла, а также массивную антибактериальную и противогрибковую терапию. Впервые ДНК ЦМВ выявлена на 5-е сутки после операции, в связи с чем назначен валганцикловир в дозе, адекватной функции почек (450 мг/сут); быстро получен отрицательный результат теста. Валганцикловир отменен 13.01.2012. В течение января и февра-

ля 2012 г. пациент продолжал оставаться в стационаре; проводили лечение абсцессов печени пункционно-дренажным методом, а также лечение пневмонии, течение которой осложнилось отеком легких с необходимостью проведения искусственной вентиляции. В связи с почечной недостаточностью с 26 января в схему иммуносупрессивной терапии включили эверолимус с последующим снижением дозы циклоспорина и отменой микофенолата.

При обследовании 22.03.2012 отмечено повышение активности АЛТ – 357 МЕ/мл, АСТ – 289 МЕ/мл, ЩФ – 1787 МЕ/мл и ГГТП – 424 МЕ/мл. У больного появился частый жидкий стул с примесью крови. В крови обнаружена ДНК ЦМВ. Вновь начата терапия валганцикловиром в суточной дозе 900 мг. Выполнена пункционная биопсия печени: признаков острого клеточного отторжения не найдено, гистологическая картина соответствует активному гепатиту с синдромом холестаза. Нормализация показателей активности АЛТ и АСТ наблюдалась 6 апреля, а отрицательный результат теста на ДНК ЦМВ получен только к 23 апреля. Тогда же был отменен эверолимус в связи с развитием стоматита. Пациент продолжал получать монокомпонентную иммуносупрессивную терапию циклоспорином, концентрация которого поддерживалась на уровне 100–120 нг/мл. Очередной эпизод ДТ, по-видимому, связанный с рецидивом инфекции ЦМВ, наблюдался в начале июня 2012 г., носил нетяжелый характер (максимальное увеличение активности АЛТ до 159 МЕ/мл) и был амбулаторно купирован валганцикловиром, который пациент получал в течение 7 недель. С конца августа 2012 г. развилась диарея до 4 раз в день с примесью крови. ДНК ЦМВ в крови вновь выявлена 3 сентября. Возобновлен прием валганцикловира в дозе 900 мг/сут. На этом фоне получена нормализация стула. Учитывая наличие у пациента в анамнезе первичного склерозирующего холангита, было рекомендовано проведение колоноскопии для исключения язвенного колита или болезни Крона. Эти диагнозы не были гистологически верифицированы, однако назначение месалазина привело к отчетливому клиническому улучшению. Пятый эпизод репликации ЦМВ, которая вновь успешно подавляется валганцикловиром, возник у пациента 12 ноября 2012 г. В последующем и до настоящего времени послеоперационное течение можно считать удовлетворительным, репликация ЦМВ не возобновлялась. На протя-

жении всех рецидивов инфекции ЦМВ у больного отсутствовали признаки ЦМВ-синдрома.

Обсуждение

Инфекция ЦМВ, развивающаяся после трансплантации солидных органов на фоне иммуносупрессивной терапии, считается грозным осложнением, которое в отсутствие своевременной ПВТ может привести к потере трансплантата и смерти реципиента.

За 14-летний период нашей практики мы не наблюдали ни одного смертельного исхода, связанного только с инфекцией ЦМВ. У нескольких реципиентов инфекция ЦМВ была обнаружена на фоне других грозных причин ДТ и могла являться кофактором, вносящим свой вклад в развитие неблагоприятного исхода. Во всех этих случаях удалось зафиксировать отрицательный результат исследования ДНК ЦМВ в крови, и кратковременная репликация ЦМВ, по-видимому, не сказалась на течении и прогнозе основного заболевания. ДНК ЦМВ нами выявлена у трети наших пациентов, причем особенно интересным представляется тот факт, что этот показатель был одинаковым в период, когда у нас не было возможности регулярного мониторинга ЦМВ в раннем посттрансплантационном периоде, и в последние годы, когда стратегия упреждающей терапии инфекции ЦМВ была проведена достаточно педантично у подавляющего большинства больных. Частота развития ДТ, связанной с ЦМВ, в разные годы не превышала 8–13% от числа пациентов с развившейся инфекцией ЦМВ. Из других проявлений вызванной ЦМВ болезни можно отметить 3 случая энтерита без возникновения хирургических осложнений.

Мы привели 3 наблюдения реципиентов, у которых в раннем посттрансплантационном периоде развилась инфекция ЦМВ с принципиально различным течением. Одно из наших наблюдений продемонстрировало возможность спонтанного прекращения репликации ЦМВ без назначения противовирусных препаратов и даже уменьшения иммуносупрессивной терапии. Мы не знаем точную частоту таких случаев, но можно допустить, что этот случай не единичный, поскольку различий в частоте выявления инфекции ЦМВ при тщательном мониторинге (201–300 ОТП) и при эпизодическом определении ЦМВ в крови (36–200 ОТП) нами не отмечено.

В другом наблюдении, напротив, имело место количественное нарастание ДНК ЦМВ без раз-

вития клинических проявлений на фоне терапии препаратами ганцикловира и валганцикловира, что свидетельствовало об устойчивости вируса к этим препаратам. Можно поставить вопрос о целесообразности проведения агрессивной ПВТ у таких пациентов, однако существующие международные рекомендации настоятельно требуют этого, считая риск развития осложнений инфекции ЦМВ высоким, а скорость появления этих признаков непредсказуемой [9]. Для активации ганцикловира против ЦМВ необходимо его фосфорилирование под воздействием киназ, кодирующихся геном вируса UL97. Последующее фосфорилирование клеточными ферментами приводит к появлению активных форм ганцикловир-трифосфата, который конкурентно подавляет полимеразу ДНК ЦМВ, кодируемую геном вируса UL54. Следовательно, мутации UL97 и, менее часто, UL54 способны вызвать устойчивость ЦМВ к ганцикловиру [10]. Степень устойчивости вируса к ганцикловиру зависит от локализации мутации, которая обеспечивает ее низкий или высокий уровень. Сочетание обеих мутаций (UL97 and UL54) часто приводит к высокой степени устойчивости к ганцикловиру. По оценкам А.Р. Limaye (2002), частота устойчивости ЦМВ к ганцикловиру у реципиентов печени составляет около 0,5% случаев [11, 12]. В настоящее время в связи с повсеместным распространением противовирусной профилактики частота выявления резистентности к ганцикловиру увеличилась (особенно у реципиентов почки, легких и поджелудочной железы). Устойчивая к ганцикловиру инфекция ЦМВ обычно приводит к высокой летальности, и возможности ее терапии ограничены [9]. Препаратом выбора в этом случае является фоскарнет, к сожалению, пока не зарегистрированный в РФ для клинического применения. Данный вариант инфекции следует подозревать во всех случаях нарастания уровня ДНК ЦМВ на фоне лечения ганцикловиром. Диагноз подтверждается генетическим анализом локусов генов UL97 и UL54, кодирующих киназу и полимеразу вируса соответственно. К сожалению, нам не удалось найти в Москве лабораторию, которая бы проводила эти исследования.

Наконец, в третьем случае мы наблюдали пациента, у которого репликация ЦМВ на протяжении первого года после ОТП возобновлялась 5 раз, причем дважды приводила к развитию ДТ, при этом наблюдалась кишечная симптоматика, которая также могла быть связана с ЦМВ. Эпизоды ДТ не носили угрожающий жизни

характер, и каждый раз вирус оказывался чувствительным к валганцикловиру, лекарственная устойчивость к которому не сформировалась, несмотря на многократное назначение на протяжении первого года после ОТП. Интересной особенностью случая является также тот факт, что после первого года, прошедшего с момента ОТП, рецидивы инфекции ЦМВ прекратились. Иммуносупрессия и сопутствующая терапия у этого пациента остались прежними. По данным литературы [13], рецидивы инфекции ЦМВ после первого эпизода наблюдаются значительно чаще у больных, перенесших трансплантацию почки, чем ОТП (5/22 vs. 0/20, $p = 0,049$). Даже в этих случаях вторичная профилактика ЦМВ не дает дополнительных преимуществ перед упреждающей терапией.

К недостаткам нашего исследования можно отнести отсутствие исходной характеристики доноров и реципиентов по отношению к инфекции ЦМВ, однако нет оснований предполагать, что в какой-то из периодов наблюдения доля D+/R- ОТП была существенно выше, чем в другие периоды, что минимизирует возможность систематической ошибки, связанной с более высоким риском развития инфекции ЦМВ в этой подгруппе больных.

Заключение

Таким образом, инфекция ЦМВ в первые месяцы после ОТП встречается у трети реципиентов. Упреждающая терапия валганцикловиrom в стандартной дозе 900 мг/сут с поправкой на СКФ у больных, перенесших ОТП, в первые 3–4 месяца после ОТП обеспечивает удовлетворительные клинические результаты в плане предотвращения грозных осложнений инфекции ЦМВ. Более того, есть основания предполагать наличие значительного числа случаев спонтанного прекращения репликации ЦМВ даже без назначения ПВТ. Развитие рецидивирующего течения инфекции ЦМВ наблюдается у четверти реципиентов, у которых была обнаружена репликация ЦМВ, однако повторное назначение валганцикловира обычно так же эффективно, как и при первом эпизоде инфекции, и не приводит к развитию лекарственной резистентности. Развитие инфекции ЦМВ даже при ее рецидивирующем течении обычно ограничивается первыми 6 месяцами, редко – годом после ОТП. Упреждающая терапия валганцикловиrom, а не тотальная профилактика, может являться стратегией выбора при ведении больных, перенесших ОТП.

Литература

1. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994 / S.A. Staras, S.C. Dollard, K.W. Radford [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43, N.9. – P. 1143–1151.
2. Beam, E. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment / E. Beam, R.R. Razonable // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2012. – Vol. 14, N.6. – P. 633–641.
3. Croen, K.D. Latency of the human herpesviruses / K.D. Croen // *Annu. Rev. Med.* – 1991. – Vol. 42. – P. 61–67.
4. Stratta, R.J. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation / R.J. Stratta, C. Pietrangeli, G.M. Baillie // *Pharmacotherapy.* – 2010. – Vol. 30, N.2. – P. 144–157.
5. Razonable, R.R. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients / R.R. Razonable // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2005. – Vol. 62, N.8. – Suppl. 1. – S7–S13.
6. Ljungman, P. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients / P. Ljungman, P. Griffiths, C. Paya // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34, N.8. – P.1094–1097.
7. Razonable, R.R. Cytomegalovirus in solid organ transplantation / R.R. Razonable, A. Humar, Practice A.S.T.I.D.C.O. // *Am. J. Transplant.* – 2013. – Vol. 13, Suppl. 4. – P. 93–106.
8. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation / C.N. Kotton, D. Kumar, A.M. Caliendo [et al.] // *Transplantat.* – 2013. – Vol. 96, N.4. – P. 333–360.
9. Gordon, E. Treatment of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus in Adult Solid Organ Transplant Recipients. Caught Between a Rock and a Hard Place? [Electronic resource] / E. Gordon. – 2013 [cited 2013 November, 1]. – URL: <http://www.utexas.edu/pharmacy/divisions/pharmaco/rounds/gordon11-01-13.pdf>.
10. Lurain, N.S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus / N.S. Lurain, S. Chou // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – Vol. 23, N.4. – P. 689–712.
11. Limaye, A.P. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus in organ transplant recipients / A.P. Limaye // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 35, N.7. – P. 866–872.
12. Limaye, A.P. Antiviral resistance in cytomegalovirus: an emerging problem in organ transplant recipients / A.P. Limaye // *Semin. Respir. Infect.* – 2002. – Vol. 17, N.4. – P. 265–273.
13. The role of secondary cytomegalovirus prophylaxis for kidney and liver transplant recipients / T. Sullivan, A. Brodgerski, G. Patel, S. Huprikar // *Transplant.* – 2015. – Vol. 99, N.4. – P.855–859.

References

1. Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W., et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43 (9): 1143–1151.
2. Beam E., Razonable R.R. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2012; 14 (6): 633–641.
3. Croen K.D. Latency of the human herpesviruses. *Annu. Rev. Med.* 1991; 42: 61–67.
4. Stratta R.J., Pietrangeli C., Baillie G.M. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy.* 2010; 30 (2): 144–157.
5. Razonable R.R. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2005; 62 (8) Suppl. 1: S7–S13.
6. Ljungman P., Griffiths P., Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (8): 1094–1097.
7. Razonable R.R., Humar A.; Practice A.S.T.I.D.C.O. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013; 13 Suppl. 4: 93–106.
8. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M., et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantat.* 2013; 96 (4): 333–360.
9. Gordon E. Treatment of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus in Adult Solid Organ Transplant Recipients. Caught Between a Rock and a Hard Place? Available at: <http://www.utexas.edu/pharmacy/divisions/pharmaco/rounds/gordon11-01-13.pdf>. [Accessed 1 November 2013].
10. Lurain N.S., Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23 (4): 689–712.
11. Limaye A.P. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus in organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35 (7): 866–872.
12. Limaye A.P. Antiviral resistance in cytomegalovirus: an emerging problem in organ transplant recipients. *Semin. Respir. Infect.* 2002; 17 (4): 265–273.
13. Sullivan T., Brodgerski A., Patel G., Huprikar S. The role of secondary cytomegalovirus prophylaxis for kidney and liver transplant recipients. *Transplant.* 2015; 99 (4): 855–859.