
УДК 616.98:578.825.12]:616.15-018-089.843

Романова О.Н.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Romanova O.
Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

Цитомегаловирусная болезнь у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: клиника, диагностика, лечение и профилактика

Cytomegalovirus infection in recipients after allogeneic
hematopoietic stem cell transplantation: clinics, diagnosis,
treatment and prevention

Резюме

Цитомегаловирусная инфекция является частой причиной осложнений у реципиентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В статье подробно рассматриваются клинические формы течения, диагностики, лечения и профилактики на основании анализа литературных данных.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, цитомегаловирусная болезнь, иммуносупрессивные пациенты.

Abstract

Cytomegalovirus infection is a common cause of complications in recipients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The paper discusses in detail the clinical forms, diagnosis, treatment and prevention based on the analysis of literature are given.

Keywords: allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells, cytomegalovirus disease, immunocompromised patients.

■ ВВЕДЕНИЕ

Тяжелые инфекционные осложнения являются частой причиной осложнений у реципиентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) занимает первое место среди инфекционных осложнений

у иммуносупрессивных пациентов с нарушением прежде всего клеточного звена иммунитета [32]. Несмотря на успехи в сопровождающей терапии, ЦМВИ остается тяжелым осложнением лечения после алло-ТГСК. В настоящее время профилактика и упреждающая терапия развития ЦМВИ определены рядом исследований и методическими рекомендациями по профилактике и лечению инфекционных заболеваний у реципиентов алло-ТГСК [32, 49]. Профилактические подходы у пациентов с риском развития этой инфекции определяются в назначении противовирусной терапии, стимулировании приживления трансплантата и поддержании его до минимального 100-го дня после алло-ТГСК. Упреждающая стратегия заключается в еженедельном определении ПЦР-анализом маркеров активной репликации ЦМВ в крови, используя антиген pp65 ЦМВ и ДНК вируса, и, при их обнаружении, назначение противовирусной терапии [9, 34].

ЦМВ может быть причиной опасных заболеваний для жизни у иммуносупрессивных пациентов, включая пневмонии, поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС), ретинитов и поражения ряда других органов и систем, что представлено в табл. 1.

Таблица 1
Смертельно опасные ЦМВ-заболевания у реципиентов алло-ТГСК

Заболевание	Клиническая симптоматика	Диагностические методы	Лечение
ЦМВ-пневмония	Легочная недостаточность, сухой кашель	ЦМВ ДНК методом ПЦР или АГ ЦМВ, КТ грудной клетки для исключения признаков матового стекла, анализ БАЛ для определения ЦМВ, биопсия легкого	Индукционная терапия с фоскарнетом или GCV 2–3 недели и IVIG в дозе 0,2–0,5 мг/кг
Поражения ЖКТ	Боли в животе, расстройства глотания, ЖКТ кровотечения, диарея	КТ брюшной полости для исключения энтерита или колита + эндоскопическое исследование для исключения язвенно-некротического поражения с иммуногистохимическим исследованием на маркеры ЦМВ	Фоскарнет или GCV 2–3 недели с последующей поддерживающей терапией
ЦНС-заболевания	Изменение ментального статуса, когнитивные дисфункции, нистагм, отсутствие речевого общения	МРТ для исключения вентрикулита и повышения внутричерепного давления + исследование ликвора: плеоцитоз с позитивной ПЦР ДНК ЦМВ	Фоскарнет или GCV 2 недели
ЦМВ-ретинит	Размывание или снижение центрального зрения, фотоопсия	Офтальмологическое обследование, ПЦР-анализ внутриглазной жидкости с исследованием ДНК ЦМВ	Системная терапия в течение 6–8 недель

Примечания:

ПЦР – полимеразная цепная реакция;
БАЛ – бронхо альвеолярный лаваж;
GCV – ганцикловир;
IVIG – внутривенный иммуноглобулин;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ЦНС – центральная нервная система;
МРТ – магнитно-резонансная томография.

Как и другие представители семейства герпес-вирусов, ЦМВ никогда не элиминируется после перенесенной острой инфекции, а переходит в латентное состояние, в котором он чаще всего пожизненно удерживается сформированным ЦМВ-специфическим иммунитетом. Клеточным «домом» латентного ЦМВ является строма различных органов (почки, печень, костный мозг, кишечник). Этим и объясняется более эффективная передача ЦМВ посредством трансплантации солидных органов, чем при переливании клеточных компонентов крови. Риск развития ЦМВ-заболевания у реципиентов алло-ТГСК возрастает после применения антилимфоцитарного глобулина (АТГ), анти-CD 3 и анти-CD 52 антител и после не полностью совместимых или неродственных алло-ТГСК.

Очень часто пораженное анатомическое место меняется в популяции иммуносупрессивных пациентов, например ЦМВ-ретиниты наиболее часто встречаются у ВИЧ/СПИД-инфицированных пациентов, в то время как ЦМВ-пневмония наиболее характерна для реципиентов алло-ТГСК. В дополнение к наличию этих смертельно опасных заболеваний, ЦМВИ является причиной отторжения органов после органной трансплантации или фактором риска развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у реципиентов алло-ТГСК [16, 34]. Очень часто ЦМВИ у иммуносупрессивных пациентов осложняется вторичными бактериальными или грибковыми инфекциями, что на фоне РТПХ рассматривается как косвенное иммуномодулирующее воздействие этого вируса [42].

ЦМВИ у реципиентов после алло-ТГСК может развиваться в течение первых 3 мес. и классифицируется как раннее заболевание, а после 3 мес. – как поздняя инфекция [8].

Характеристика вируса

Цитомегаловирус (Cytomegalovirus hominis, ЦМВ) относится к подсемейству Betaherpesvirinae семейства Herpesviridae. Другое название ЦМВ – вирус герпеса человека 5-го типа.

Выделяют 3 штамма вируса: Davis, AD-169 и Kerr. ЦМВ имеет самый большой геном – около 180 нм среди вирусов группы герпеса, представлен двухцепочечной ДНК, заключен в белковый капсид и окружен внешней липопротеидной оболочкой. Вирус имеет 5 гликопротеидов (оА, оВ, оС, оD и оЕ), расположенных на наружной поверхности липопротеидной оболочки. Как и другие герпес-вирусы, он имеет икосаэдрический тип симметрии, репродуцируется в ядрах клеток и способен к переходу в латентное состояние. ЦМВ способен инфицировать некоторые типы клеток, такие как эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, включая клетки сетчатки глаза, гладкомышечные клетки, фибробласты, лейкоциты и дендритные клетки. Поражение эндотелиальных и гемопоэтических клеток может быть результатом системного распространения вируса внутри хозяина, поскольку инфекция, повсеместно поражая разные типы клеток, предоставляет платформу для эффективной вирусной пролиферации [40, 48].

Патофизиология ЦМВИ у реципиентов алло-ТГСК

Патогенез ЦМВИ чрезвычайно сложный, с индивидуальными взаимодействиями между самим вирусом и иммунной системой, который

включает несколько механизмов: 1) действие вируса на экспрессию человеческого лейкоцитарного антигена; 2) продукцию цитокинов и адгезию молекул. Это взаимодействие может объяснять повышенный риск вторичной бактериальной и грибковой инфекции у ЦМВ-инфицированных пациентов и связь между ЦМВИ и острой или хронической РТПХ [42].

Когда ЦМВ, попадая в клетки пациента, вызывает инфекцию, иммунная система хозяина начинает узнавать вирионы и активирует несколько механизмов и путей: врожденный иммунный ответ, включая гуморальную иммунную систему, воспалительные цитокины с преобладанием Th-1-индуцированного цитокинового ответа и выработку γ -интерферона. Некоторые исследования продемонстрировали, что CD4+ Т-хелперы медленно восстанавливаются у пациентов после алло-ТГСК с более поздним восстановлением CD8+ Т-клеток, контролирующих репликацию ЦМВ. Определение ЦМВ-специфических CD8+ Т-клеток, секретирующих гамма-интерферон, используется в QuantiFERON-ЦМВ-тесте, позволяющем клинически прогнозировать риск развития поздней ЦМВИ у пациентов с органной трансплантацией и фактором развития ЦМВИ у пациентов после алло-ТГСК [20, 39, 53].

ЦМВ кодирует гликопротеины, связывающие IgG через Fc-фрагмент, т.е. обладают Fc γ R-активностью, которая нарушает активацию комплемента и блокирует действие противовирусных антител. Одновременно ЦМВ кодирует белки, ингибирующие перенос молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I на плазматическую мембрану, что дает вирусу преимущество, помогая избежать распознавания цитотоксическими Т-клетками. Вирус способен длительно и латентно персистировать в органах, богатых лимфоидной тканью, будучи защищенным от воздействия антител и интерферонов. В то же время он может подавлять клеточный иммунитет прямым воздействием на Т-лимфоциты. Таким образом, при применении иммуносупрессивной терапии и у пациентов с глубоким иммунодефицитом и прежде всего при нарушениях клеточного иммунитета, дополнительно усугубленного прямым воздействием вируса, возможны реактивация возбудителя и его гематогенная генерализация с поражением практически всех органов и систем. Некоторые исследования продемонстрировали, что CD4+ Т-хелперные клетки восстанавливаются сравнительно медленно после проведенной алло-ТГСК с более поздней ограниченной способностью для CD8+ контролировать ЦМВ-репликацию. Ряд исследователей наблюдали снижение числа ЦМВ-специфических CD8+ Т-клеток в период вирусной репликации [29]. Интересно, что подсчет ЦМВ-специфических CD8+Т-клеток, секретирующих цитокины, в особенности γ -интерферон, в перспективе может быть использован для оценки риска развития позднего ЦМВ, смертельно опасного заболевания у реципиентов, перенесших трансплантацию органов, а также для прогноза ЦМВИ у реципиентов алло-ТГСК [13, 21].

Активную ЦМВИ у пациентов рассматривают как индикатор дефектов клеточного иммунитета.

Факторы риска для реактивации или развития заболевания

Группами риска в отношении развития тяжелой ЦМВИ являются:

- 1) реципиенты алло-ТГСК;
- 2) реципиенты солидных органов;

3) дети с тяжелыми комбинированными врожденными иммунодефицитами.

Все кандидаты на алло-ТГСК должны быть обследованы на наличие в сыворотке антител класса иммуноглобулинов G (IgG) до проведения трансплантации с целью определения риска развития первичной инфекции или ее реактивации после ее проведения (AI). ЦМВ-серопозитивность у реципиента до алло-ТГСК является не только главным фактором риска ее реактивации и заболевания, но, как указывают многие исследования, является суррогатным маркером летальности после алло-ТГСК [57]. Без проведения профилактики приблизительно 80% серопозитивных пациентов могут развить ЦМВИ после алло-ТГСК [34]. Так, по данным исследования Ljungman и соавт. доказано, что если проводится отбор неродственного ЦМВ-позитивного донора для ЦМВ-позитивного реципиента, это приводит к увеличению 5-летней выживаемости (35% против 27%; HR=0,8; p=0,006) и снижению трансплантационно связанной летальности (49% против 62%; HR=0,7; p<0,001) [33]. Напротив, ЦМВ-серопозитивный пациент, который получил трансплантат от серонегативного донора по ЦМВ-статусу, имеет высокий риск развития реактивации инфекции или ЦМВ-болезни [6]. С другой стороны, ЦМВ-серонегативный реципиент, который получил трансплантат от ЦМВ-серопозитивного донора, имеет низкий риск ЦМВИ и также очень низкую частоту ЦМВ-заболевания [57]. При назначении правильной сопроводительной терапии ЦМВ-негативные пациенты имеют низкий риск развития ЦМВИ. Для снижения риска ЦМВ-передачи ЦМВ-негативным реципиентам алло-ТГСК необходимо переливать продукты крови от ЦМВ-серонегативных доноров или использовать лейкодеплементированные продукты крови (AI). В некоторых центрах обязательным является использование лейкоцитарных фильтров при переливании продуктов крови.

Другими факторами риска ЦМВИ у реципиентов алло-ТГСК являются более старший возраст, трансплантация пуповинной крови, тотальное облучение тела в кондиционировании, химиотерапия с флударабином или антитимоцитарным глобулином, трансплантация с T-деплецией, РТПХ, низкий уровень CD4+ клеток и отсутствие ЦМВ-специфического T-клеточного иммунитета [14, 18, 38, 43].

Доказано, что реципиенты с немиелооблитивным режимом кондиционирования при алло-ТГСК имеют низкий риск ранней ЦМВ-болезни, однако у них повышается риск развития поздней ЦМВ-болезни, которая часто связана с использованием антитимоцитарного иммуноглобулина или алемтузумаба в режиме кондиционирования [43]. Другим фактором поздней ЦМВ-болезни является ЦМВ-реактивация в первые 100 дней после алло-ТГСК [43].

ЦМВ-пневмония у реципиентов алло-ТГСК

Излюбленной локализацией инфекций в промежуточном посттрансплантационном периоде являются легкие, что связано с поражением функции ресничек респираторного тракта, реактивацией эндогенных вирусов и контактом с банальными инфекционными агентами. Поэтому самым грозным клиническим проявлением ЦМВИ является пневмония, которая наиболее часто наблюдается у пациентов после

алло-ТГСК, особенно после кондиционирования с включением тотального облучения тела. Значительно реже среди этиологических вирусных агентов пневмоний выделяют аденовирус, респираторно-синтициальный вирус, вирус парагриппа и гриппа. ЦМВ-пневмония потенциально фатальное заболевание, но в последнее время частота и тяжесть ее снижаются, что связано с назначением рутинной противовирусной профилактики или упреждающей терапии у реципиентов после алло-ТГСК [8]. По данным ряда авторов, частота ЦМВ-пневмоний у пациентов при аутологичных ТГСК колеблется в пределах от 1 до 6%, при алло-ТГСК – от 10 до 30% случаев. В ряде исследований наблюдается бимодальное распределение ЦМВ-пневмоний, так в 69% случаев она диагностируется в ранние сроки в интервале от 5 до 26 дней после алло-ТГСК, в среднем развивается на 17-й день. В 31% случаев она наблюдается в поздние сроки после алло-ТГСК с медианой на 209-й день в интервале от 138 до 329 дней [28].

Клиническая симптоматика ЦМВ-пневмонии не всегда специфична или патогномична и проявляется температурной реакцией, сухим надсадным кашлем, гипоксией, и очень часто возникает дыхательная недостаточность, что требует проведения ИВЛ [52]. Рентгенологически у многих пациентов с ЦМВ-пневмонией типично выявление билатерального, диффузного мутного стекловидного тела. Другими характерными признаками являются малые, объединенные центрально-долевые затемнения (узелково-подобные), ретикулярные затемнения и плевральный выпот, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики с другими вирусными пневмониями [23]. Диагноз ЦМВ-пневмонии подтверждается на основании клиники и рентгенологических признаков легочной инфекции с подтверждением выявления ЦМВ-вируса в крови, бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) или в ткани легкого при отсутствии других причин поражения легких. Идентификация ЦМВ в БАЛ проводится на культуре клеток с выделением вируса методом ПЦР и определения вирусной нагрузки, однако последний метод еще не сертифицирован и может давать ложно-положительные результаты [10].

Золотым стандартом диагностики ЦМВ-пневмонии является выделение ЦМВ в культуре клеток или во внутриклеточной жидкости (1) и/или выделение ЦМВ при использовании иммуногистохимического метода или метода гибридизации ткани легких после биопсии (2). Однако биопсия легких не всегда возможна у реципиентов алло-ТГСК, так как является небезопасным методом диагностики [56].

Шкала тяжести ЦМВ-пневмонии основывается на исследовании, проведенном у реципиентов после трансплантации почек, у которых она была впервые описана [17]. Однако в практической работе врачей эта шкала широко не применяется, хотя она выделяет важные факторы риска, которые приводят к летальному исходу пневмонии. К этим факторам относятся такие, как использование ИВЛ, почечная и печеночная недостаточность, наличие коинфекции бактерий, других респираторных вирусов, *Pneumocystis jirovecii*, которая описана и встречается в трети случаев данной категории пациентов.

В эпоху до назначения противовирусных препаратов летальность при ЦМВ-пневмонии достигала 100% у реципиентов алло-ТГСК.

Специфическими факторами развития тяжелой ЦМВ-пневмонии у пациентов после трансплантации являются лимфоцитопения, мужской пол и наличие 3–4-й стадии острой РТПХ [51].

Но в настоящее время при назначении упреждающей противовирусной терапии, которая включает противцитомегаловирусные лекарственные средства в сочетании с поликлональным иммуноглобулином в высоких дозах (0,2–0,5 мг/кг массы тела в день), отмечается снижение летальности до 50% [30].

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ЦМВИ

Учитывая, что ЦМВ-пневмония в последние годы изучалась в связи с ее высокой частотой встречаемости и летальности, частота поражения ЖКТ ЦМВ у реципиентов алло-ТГСК в настоящее время точно неизвестна [50]. Так, по данным ряда исследований, частота ЦМВ-поражения ЖКТ приблизительно составляет 2% (доверительный интервал 95%) и в среднем 1–3% в первые 2 года после проведенной алло-ТГСК. Медиана начала приходится в среднем на 88-й день в интервале от 17-го до 1099-го дня. Поражение ЖКТ чаще встречается у пациентов алло-ТГСК, чем при ауто-ТГСК (608 случаев против 58 случаев на 100 тыс. пациентов ретроспективно). Факторы, которые способствуют развитию, включают алло-ТГСК и применение глюкокортикостероидов (ГКС) [50].

ЦМВ-поражение ЖКТ клинически проявляется эрозиями и/или язвами на протяжении всего ЖКТ, включая прямую кишку. В ретроспективном исследовании пациентов со злокачественными новообразованиями поражение верхних отделов ЖКТ характерно для пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями и после алло-ТГСК, в отличие от пациентов с солидными опухолями, у которых чаще наблюдается колоректальное поражение ЖКТ [50].

Клиническая симптоматика ЦМВ-заболевания ЖКТ зависит от участка поражения. Пациенты с эзофагитом предъявляют жалобы на расстройство глотания и постоянные загрудинные боли, которые связаны с болезненными вторичными изъязвлениями. В случае гастрита классическим симптомом являются боли в эпигастральной области и рвота. Клинические признаки поражения ЦМВ тонкого кишечника, как правило, характеризуются асимптоматическим течением, и при эндоскопическом исследовании отмечается нормальная 12-перстная кишка с кровотоком из верхних путей ЖКТ или обструкцией вследствие тяжелого язвенного поражения и воспаления слизистой [26]. Пациенты с поражением ЦМВ толстого кишечника имеют диарею, кровавый стул, острую боль в животе и тенезмы. Однако ни один из этих симптомов не является патогномичным и может быть важным клиническим признаком РТПХ с поражением кишечника как органа-мишени, так и признаком других кишечных инфекций. Необходимо четко разделять ЦМВ-поражение кишечника и кишечную форму РТПХ, хотя это достаточно сложно, когда у некоторых пациентов наблюдаются оба эти заболевания. Клиническая оценка антигенемии для диагностики ЦМВ-поражения ЖКТ остается до сих пор дискуссионной. Исследования реципиентов после алло-ТГСК установили ограничения ценности ЦМВ-антигенемии при поражении ЖКТ и выявили, что только 21% пациентов с антигенемией имел доказанное его поражение ЦМВ по сравнению с результатами ПЦР, когда выявление ДНК вируса у 50% пациентов подтвердило ЦМВ-поражение ЖКТ [41].

Золотым стандартом диагностики ЦМВ-поражения ЖКТ является проведение эндоскопического исследования с биопсией. Макроскопический уровень воспалительных изменений в кишечнике, черепашкоподобные изменения, глубокие язвы и геморрагические изменения слизистой, отдельно или в сочетании друг с другом, наиболее характерны для ЦМВ-поражения ЖКТ. Но некоторые из этих морфологических признаков характерны и для кишечной формы РТПХ. Таким образом, гистологические различия между ЦМВ-поражением и кишечной формой РТПХ в кишечнике основываются на поиске как вирусных включений и положительных маркеров ЦМВ при иммуногистохимическом исследовании биоптата, так и морфологических особенностей этих двух заболеваний. Во многих случаях ЦМВ-поражение кишечника основывается на морфологическом исследовании нисходящей ободочной кишки, однако предпочтительно исследовать весь кишечник вплоть до подвздошной кишки [26]. Среди большой когорты пациентов с ЦМВ-энтеритом после алло-ТГСК у 31 (67%) наблюдался летальный исход с медианой на 70-й день, амплитуда колебаний составила от 0,1–7,1 года после диагностики ЦМВ-энтерита [26]. Девятнадцать из этих пациентов подверглись аутопсии, и у 10 из них выявлены признаки активной ЦМВИ.

Поражение центральной нервной системы при ЦМВ

ЦМВ-инфекция с поражением центральной нервной системы (ЦНС) наиболее часто встречается у пациентов с прогрессированием ВИЧ-инфекции на фоне глубокого истощения CD4⁺-клеток в отличие от других иммуносупрессивных пациентов, включая реципиентов алло-ТГСК. Реальная частота ЦМВ ЦНС не известна, и потенциальными факторами риска ее развития являются отсроченное восстановление иммунной системы, гаплоидентичная алло-ТГСК, Т-клеточная деплеция и тяжелые 3-я и 4-я стадии РТПХ с глубоким Т-клеточным иммунодефицитом [32].

Патогенез развития ЦМВ ЦНС-заболевания после алло-ТГСК неизвестен. Предполагают, что, с одной стороны, вирус может мигрировать в головной мозг в период эпизода виремии, а с другой стороны, сам головной мозг является большим резервуаром латентной ЦМВИ у серопозитивных пациентов алло-ТГСК [55]. У ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-ЦНС-заболеванием вирус имеет тенденцию локализоваться в эпиндемальных клетках вдоль латеральных желудочков, в пятом желудочке, своде головного мозга, прозрачной перегородке и мозолистом теле. В последующем патологические особенности включают фокальное или диффузное разрушение эпиндемальной выстилки и некроз перивентрикулярных паренхиматозных тканей, связанных с массивным скоплением цитомегаловирусных клеток в эпиндемальных и периепиндемальных зонах [55].

ЦМВ-ЦНС-заболевание у пациентов после алло-ТГСК описано как позднее заболевание, которое диагностируется в период от 155-го дня до 285 дней после трансплантации [25, 55]. Обычно оно манифестирует с энцефалитом с быстрым прогрессированием познавательной дисфункции, спутанностью сознания, часто с развитием паралича краниальных нервов и нистагмом [46]. Сочетание лабораторных и компьютерных признаков, снижение уровня глюкозы в спинно-

мозговой жидкости говорит в пользу развития энцефалита и демонстрирует нарушение перивентрикулярной гиперинтенсивности [2, 31]. Использование ПЦР-анализа с определением ДНК ЦМВ в спинномозговой жидкости является диагностическим критерием для подтверждения этиологии заболевания [55].

ЦМВ-ретинит

Хотя ЦМВ-ретинит – очень частое клиническое осложнение реактивации ЦМВИ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, он описан у реципиентов алло-ТГСК с предполагаемой частотой 1,4% случаев [16]. Эта частота преуменьшена, что связано с медленным прогрессированием и минимальной клинической симптоматикой. ЦМВ-реактивация и ЦМВ-заболевание возникают до начала ЦМВ-ретинита и более чем у 80% пациентов имеют клинику РТПХ [16]. Период от алло-ТГСК до развития и диагностики ЦМВ-ретинита в среднем составляет от 106 до 365 дней [30]. Как и при других ЦМВ-заболеваниях, важными факторами развития являются наличие лимфопении и серопозитивный статус донора [24, 30]. Диагноз основан на клинических симптомах, заключающихся в нечеткости или снижении центрального зрения, дефектах полей зрения, предъявляемых жалобах на плавающий объект, появлении в полях зрения пятен, которые зависят от анатомического места разрушения или отслойки сетчатки. Гистологическими признаками ЦМВ-ретинита являются некроз сетчатки и отек с появлением в дальнейшем атрофии и рубцовых изменений тканей, что приводит к слезотечению и к отслойке сетчатки. Диагноз подтверждается с помощью ПЦР-анализа образцов тканевой жидкости или стекловидного тела на наличие ДНК ЦМВ [2].

Ретиниты, как при РТПХ, так и при ЦМВ, хорошо отвечают на системную терапию с использованием внутривенного ганцикловира или других виростатиков [16].

ЦМВ-синдром

Нечастым, но достаточно типичным проявлением реактивации ЦМВИ является ЦМВ-синдром, для которого характерны лихорадка, панцитопения, умеренное увеличение печени, селезенки, незначительный цитолиз. Это синдром может стать причиной длительной необъяснимой цитопении у гематологических больных.

ЦМВ-поражение печени

ЦМВ-гепатит у пациентов алло-ТГСК характеризуется лихорадкой, небольшой гепатомегалией и незначительным повышением активности трансаминаз. Желтуха и гипербилирубинемия встречаются редко.

Другие редкие ЦМВ-заболевания

Из других редких заболеваний описаны цистит, миокардит, гемофагocитарный синдром и вовлечение надпочечников у пациентов с ЦМВИ после алло-ТГСК. Хотя многие из этих спорадических случаев описаны в виду редкости встречаемости.

Принципы диагностики ЦМВ-инфекции

Трудности в клинической диагностике ЦМВ являются объективными, что связано с абсолютно неспецифическими симптомами и лабораторными признаками этой инфекции у пациентов алло-ТГСК. Сходные клинические симптомы наблюдаются при разнообразных инфекциях,

начиная от вирусов и заканчивая простейшими и микозами. Трудности усугубляются также возможностью сосуществования ЦМВ-поражения и других инфекций, например ЦМВ-пневмония и легочной аспергиллез, ЦМВ и пневмоцистная пневмония, с другой стороны, наличием у пациентов алло-ТГСК комбинированных висцеральных поражений ЦМВ и иммунопатологическим процессом таких, как ЦМВ-колит и кишечная форма РТПХ. ЦМВ-гепатит и реакция отторжения после трансплантации печени.

Первым очень важным условием в диагностике ЦМВ является необходимость проведения дифференциальной диагностики между ЦМВИ, которая распознается путем выделения Ag ЦМВ в культуре, определения вирусного белка (pp65) или нуклеиновой кислоты в крови. Диагностика ЦМВ зависит от определения маркеров ЦМВ в одном или более соответствующих диагностических тестов, включая культуру клеток, иммуногистохимическое окрашивание гистологического материала, гистологическое исследование или метод гибридизации, сопровождаемый документированными признаками или симптомами поражения органов, наряду с тем, что ЦМВИ может протекать асимптоматично.

За последние годы развились множественные диагностические тесты для подтверждения ЦМВИ. Наиболее часто используемыми методами подтверждения ЦМВ являются определение ЦМВ-фосфопротеина 65 (pp65) антигена, используемого для подтверждения антигенемии, и количественное определение ДНК ЦМВ методом ПЦР [45]. Антигенемия ЦМВ состоит в определении pp65 антигена в нейтрофилах и коррелирует с количеством вирусной репликации. Этот тест сравнительно легкий в определении и не требует дорогостоящего оборудования, хотя он ограничен в стандартизации, включая интерпретацию результата и необходимость адекватного количества нейтрофилов (более 1000 клеток/мл). Важно, что определение антигена pp65 очень важно в течение 1-й недели терапии ЦМВИ. Кроме того, использование количественного ДНК ЦМВ увеличивается в последние годы, потому что это высокочувствительный метод и определяет количество вирусной нагрузки, что обладает очень важной прогностической информацией [19, 35]. ДНК ЦМВ определяется как в плазме, так и в цельной крови [52]. Результаты ДНК ЦМВ могут варьировать в зависимости от типа образца материала (плазма в сравнении с цельной кровью), только один из этих двух специальных типов образцов может быть использован для определения вирусной нагрузки и выявления ЦМВ ДНКемии.

Определение ЦМВ антигенемии или ДНК методом ПЦР является предиктором ЦМВ смертельно опасного заболевания, исключая только реципиентов после алло-ТГСК с ЦМВ-пневмонией [22, 47]. По литературным данным, ЦМВ-заболевание имеет высокий риск развития летального исхода у пациентов с высокой вирусной нагрузкой и/или персистирующей виремией на фоне выраженной клинической симптоматики [22].

Терапевтические принципы лечения ЦМВ-заболевания

В настоящее время для лечения ЦМВ-заболевания используется широкий список доступных лекарственных средств, включая ганцикловир, фоскарнет, цидофовир, которые обычно вводятся отдельно,

Серологические маркеры ЦМВИ малонадежны, так как у пациентов алло-ТГСК способность к синтезу антител резко угнетена, и отсутствие антител класса иммуноглобулинов М не свидетельствует об отсутствии инфекции.

и иногда применяется их комбинированное сочетание. Эффективное лечение ЦМВИ сопряжено с определенными трудностями как в диагностике, так и в выборе лекарственных средств. В арсенале сегодня имеются несколько терапевтических средств – противовирусные препараты (ганцикловир, фоскарнет, валганцикловир) и человеческие иммуноглобулины, оказывающие как антиинфекционное, так и иммуномодулирующее действие. Упреждающая противовирусная терапия, основанная на выявлении антигена ЦМВ или нуклеиновой кислоты, является эффективной для профилактики ЦМВИ у пациентов после алло-ТГСК с уровнем доказательности А1.

В 1-й линии терапии рекомендуется внутривенное использование двух противовирусных лекарственных средств – ганцикловира или фоскарнета (фоскавир) с уровнем доказательности А1. Валганцикловир может быть использован вместо внутривенного лекарственного средства у пациентов с низкой группой риска (ВII), но исключением являются пациенты с тяжелой кишечной РТПХ. Комбинированная терапия ганцикловира и фоскарнета может быть рекомендована во 2-й линии терапии, но уровень доказательности СII. Цидофовир используется как 3-я линия терапии в дозе 3–5 мг/кг массы тела под тщательным ведением мониторинга функции почек, уровень доказательности ВII. Маравирир (ВII), лефлуномид (ВII) и артезулат (СIII) используются также как 3-я линия терапии у пациентов, резистентных или нечувствительных к другим противовирусным лекарственным средствам.

Таким образом, существуют 2 стратегии предупреждения ЦМВИ в трансплантологии: профилактика и упреждающая терапия.

Стратегия профилактики. Профилактика заключается в использовании противовирусных лекарственных средств или антицитомегаловирусных иммуноглобулинов (анти-ЦМВ-иммуноглобулины) сразу же после проведения алло-ТГСК всем пациентам. Но она менее популярна у пациентов с алло-ТГСК в отличие от реципиентов солидных трансплантаций. В рандомизированном клиническом исследовании среди ЦМВ-серопозитивных реципиентов алло-ТГСК использовали ганцикловир длительностью от 3 до 4 мес. в качестве профилактики со стимуляцией приживления трансплантата. Выявлена эффективность подавления ранней ЦМВИ у пациентов до 100-го дня после трансплантации, но наблюдалось увеличение частоты бактериальных и грибковых инфекций и развитие поздней ЦМВИ. Эти результаты и присоединение побочных эффектов ганцикловира при профилактике после алло-ТГСК привели к низкому использованию ганцикловира с целью профилактики. И напротив, упреждающая стратегия широко применяется во многих трансплантационных центрах, которая заключается в использовании одного из двух методов исследования антигенемии (pp65) или ПЦР с началом назначения терапии с целью прицельного действия на вирусную нагрузку. Терапия зависит от факторов риска ЦМВИ, таких как иммуносупрессивная терапия на момент реактивации ЦМВИ и применяемой стратегии лечения в данном центре трансплантации. Специфические анти-ЦМВ-иммуноглобулины в отличие от противовирусных лекарственных средств способствуют нейтрализации свободного и внутриклеточного вируса, тем самым предотвращая инфицирование других клеток. Для нейтрализации антигена ЦМВ и ограничения его размножения в организме

используется и нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения (титр антител к цитомегаловирусу в иммуноферментном анализе 1:640 000). Однако результаты использования этих препаратов противоречивы. Доказана их эффективность только у серонегативных реципиентов, но как монотерапия не рекомендуется.

При упреждающей терапии противовирусные лекарственные средства назначаются только при появлении лабораторно доказанных признаков активной репликации ЦМВ. Наилучшие результаты достигаются при назначении ганцикловира («цимевен») (5–10 мг/кг/сут в/в или 3,0 гр/сут внутрь). Аналог ацикловира ганцикловир, или 9-((1,3-дигидрокси-2-пропокси) метил) гуанин, значительно активнее в лечении ЦМВИ, чем его предшественник ацикловир. Это лекарственное средство действует не только на ЦМВ, но и на другие виды герпес-вирусов. В зараженных вирусом клетках ганцикловир фосфорилируется с участием вирусной протеинкиназы, кодируемой геном UL97, превращается в трифосфат, избирательно подавляющий вирусную ДНК-полимеразу. Ганцикловир подавляет синтез ДНК вируса при активной фазе болезни. При лечении ганцикловиром может возникать устойчивость к нему цитомегаловируса. Ее механизм связан с развитием мутации в генах UL97 или UL54 ДНК-полимеразы. Штаммы, устойчивые к ганцикловиру, обычно чувствительны к фоскарнету. Показания для его применения очень строгие: наличие вируса в культуре клеток, определение ЦМВ-антигена в биологических жидкостях или обнаружение ДНК методом молекулярной гибридизации. В клинических испытаниях ганцикловир был эффективен в 70–90% случаев ЦМВ-ретинита и колита у пациентов со СПИДом. У реципиентов после алло-ТГСК с ЦМВ-пневмонией ганцикловир в сочетании с ЦМВ-иммуноглобулином показал эффективность в 50–70% случаев. Длительность применения следует подбирать индивидуально, в зависимости от вида трансплантации, ЦМВ-статуса реципиента и донора. Однако она должна составлять не менее 3 мес. для предупреждения поздних ЦМВИ. Но с другой стороны, у пациентов, получающих препарат более 3 мес., вирус часто становится устойчивым к ганцикловиру вследствие мутации гена UL97. Начальная доза ганцикловира для внутривенного введения составляет 5 мг/кг 1 раз в сут. ежедневно или 6 мг/кг 1 раз в сут. 5 раз в неделю. Поддерживающая доза может достигать до 3 гр/сут. Преимущества приема ганцикловира внутрь – удобство для пациентов и меньшая токсичность. Использование ганцикловира иногда ограничено в связи с возникновением гематологических побочных эффектов, главным образом нейтропении и тромбоцитопении, преимущественно в ранней фазе алло-ТГСК. Нейтропенические эпизоды развиваются в 16–29% случаев, но поддаются лечению назначением колонийстимулирующих факторов (Г-КСФ и ГМ-КСФ).

Валганцикловир – L-валил сложный эфир ганцикловира и пролекарство этого вещества, применяемое внутрь. Однако оно не рекомендуется для лечения реципиентов с ЦМВ-заболеванием, но может применяться для поддерживающей терапии у пациентов с низким риском развития ЦМВ-заболевания, которые очень хорошо отвечают на индукционную терапию [8].

Преимущества использования индукционной терапии ганцикловиром внутривенно в течение первых 2 недель, а также в комбинации

Показано, что профилактический прием ацикловира снижает также частоту ЦМВИ у серонегативных реципиентов, однако для лечения инфекции он неэффективен.

с ЦМВ-иммуноглобулином не доказаны. Однако упреждающая терапия ганцикловиром имеет ряд недостатков. Во-первых, она не может полностью предупредить развитие ЦМВИ, а ее значение для профилактики других посттрансплантационных осложнений не изучено. Во-вторых, первые 2–3 мес. после алло-ТГСК необходим тщательный мониторинг пациентов с еженедельным контролем маркеров ЦМВ в крови. В-третьих, необходимо иметь диагностические тесты для своевременного выявления маркеров активной репликации ЦМВ. При этом до сих отсутствуют общепризнанные значения уровня репликации вируса, при котором следует начинать упреждающую терапию.

Фоскарнет является аналогом неорганического пирофосфата, ингибирует пирофосфатную связь вирусспецифической ДНК-полимеразы. Фоскарнет тоже подавляет ДНК-полимеразу ЦМВ. Для проявления противовирусного действия ему не требуется фосфорилирование, поэтому он активен и в отношении штаммов, устойчивых к ганцикловиру. Фоскарнет пациентами переносится хуже, чем ганцикловир, более нефротоксичен, вызывает гипомagneмию, гипокалиемию, гипокальциемию, расстройства мочеиспускания, парестезии. Кроме того, фоскарнет можно вводить только в виде инфузии под наблюдением врача с постоянной коррекцией дозы. В настоящее время доказана эффективность комбинированного лечения ганцикловиром и фоскарнетом. В связи с развитием побочных эффектов фоскарнет рекомендуется во 2-й линии терапии ЦМВИ, но он предпочтителен у пациентов с миелосупрессией, с низкой клеточностью трансплантата после алло-ТГСК и ЦМВ-штаммом, резистентным к ганцикловиру.

В основном лечение ЦМВИ состоит из назначения ганцикловира или фоскарнета в индукционных дозах, вводимых приблизительно в течение 2 недель. Как правило, лечение продолжается до разрешения клинических симптомов и отрицательных тестов на маркеры активной репликации ЦМВ, если у пациента вирусная нагрузка или антигенемия изначально были положительными, или до снижения ЦМВ-нагрузки или исчезновения антигенемии с последующим назначением поддерживающей терапии. Продолжительность поддерживающей терапии зависит как от факторов самого пациента, таких как ответ на лечение, факторы риска развития рецидива, побочные эффекты проводимой терапии, так и от данного центра. Длительность ее составляет в среднем от 0 до 6 недель [9, 49]. При поражении органов лечение длительное, курс индукционной терапии составляет 3–4 недели с последующей поддерживающей терапией [30, 52].

Цидофовир [(S)-1-(3-окси-2-phosphonylmethoxypropyl) цитозина, НРМРС] является ациклическим аналоговым нуклеозидом, утвержденным с 1996 г. для клинического применения при лечении ЦМВ-ретинита у пациентов со СПИДом. Цидофовир имеет широкий спектр активности в отношении ДНК-вирусов, в том числе герпес-группы, аденовирусы, полиомы, папилломы и рохвирусы. Цидофовир – фосфонометилловый эфир цитозина, эффективный против цитомегаловируса, в том числе штаммов, устойчивых к ганцикловиру и фоскарнету. По данным некоторых исследователей установлено, что 66% пациентов, у которых была неэффективна первичная терапия или отмечалась реактивация ЦМВИ, имели хороший ответ на цидофовир, а также

имели хороший ответ 62%, которым он назначался в 1-й линии терапии. Из этих исследований также установлено, что цидофовир в лечении ЦМВИ у пациентов после алло-ТГСК эффективен и имеет допустимую токсичность. Но рекомендуется применять его только во 2-й линии терапии, он не является альтернативой ганцикловира и фоскавира в 1-й линии терапии. В другом исследовании показано, что у 2 пациентов с отсутствием ответа на ганцикловир в связи с развитием мутации в геноме U97L вируса, отвечающего за резистентность к ганцикловиру, ЦМВИ была пролечена комбинированной терапией цидофовиром и ганцикловиrom. У обоих пациентов ДНК ЦМВ методом ПЦР после 3 недель комбинированной терапии не определялась и продолжала оставаться негативной в течение 3 недель после окончания комбинированной терапии. Ljungman et al. [32] описали результаты анкетирования Европейской группы трансплантации (ЕВМТ) по относительной эффективности и безопасности цидофовира у пациентов после проведения алло-ТГСК. Ответ на терапию цидофовиром наблюдался у 50% пролеченных пациентов с ЦМВИ, из них плохой ответ на 1-ю линию терапии или отсутствие ответа выявлен у 66% пациентов, и из них 62% получали лечение цидофовиром как 1-ю линию терапии. Сделан вывод, что цидофовир эффективен при лечении ЦМВИ у пациентов после алло-ТГСК и связан с допустимой токсичностью. К тому же они пришли к выводу, что цидофовир показан пациентам с ЦМВИ как 2-я линия терапии. Максимальная длительность терапии составляет 4 недели. Побочными эффектами препарата являются генерализованная нефротоксичность и миелосупрессия, в связи с этим рекомендуется использовать его в 3-й линии терапии ЦМВИ.

Ациклический нуклеозидный фосфат цидофовир действует как конкурентный ингибитор ДНК-полимеразы

До сих пор идет дискуссия о присоединении к антивирусной терапии внутривенного поликлонального иммуноглобулина, нет рандомизированных исследований об увеличении частоты ремиссий при комбинированном лечении. Применение используемого внутривенного иммуноглобулина ограничено побочными эффектами. Но учитывая высокую летальность ЦМВ-пневмонии, он рекомендуется в данной ситуации как адъювантная терапия [1]. Нет рандомизированных исследований по использованию внутривенного иммуноглобулина для лечения других типов ЦМВ-органоного заболевания [1]. Ключевым решающим моментом в лечении ЦМВ-заболевания является необходимость как можно раньше снизить иммуносупрессивную терапию, что повышает риск развития РТПХ.

Противовирусная лекарственная резистентность встречается редко у реципиентов алло-ТГСК с ЦМВИ, которую можно заподозрить в таких ситуациях, когда пациент получает антивирусную терапию и наблюдается повышение вирусной нагрузки или антигенемия через 2 недели от начала терапии или ухудшение ЦМВ-органоного заболевания при адекватной терапии. Повышение вирусной нагрузки от начала антивирусной терапии возникает у одной трети первичных пациентов, и вероятной причиной в большинстве случаев является сопутствующая иммуносупрессия, нежели наличие лекарственной резистентности в результате лечения используемыми таргетными противовирусными лекарственными препаратами [1]. Много имеется примеров лекарственной резистентности у реципиентов алло-ТГСК с ЦМВИ, описанных

у тех, которые долго получали ганцикловир или валганцикловир в качестве терапии или профилактики.

Для диагностики резистентного штамма используется генотипический метод. Ганцикловир-резистентные формы вызывают мутации в фосфотрансферазе UL97, вирусной ДНК-полимеразе UL54 или одновременно в двух генах, тогда как цидофовир и фоскарнет вызывают резистентность мутации в гене UL54. Выявляемая мутация в гене UL54 может приводить к перекрестной резистентности как к ганцикловиру, так и к цидофовиру [12].

В настоящее время испытываются новые лекарственные средства, которые проходят испытания во II и в III фазах клинических исследований или начинают тестироваться. Они включают анти-ЦМВ-препарат, применяемый внутрь, мирабавир, бензимидазол, которые являются конкурентным ингибитором UL97-белка и по результатам предварительных исследований снижают частоту ЦМВИ во II фазе клинических испытаний [37, 54], но еще недостаточны для предотвращения ЦМВ-заболевания в III фазе клинических испытаний, когда они назначаются реципиентам после алло-ТГСК [37]. Это объясняется неадекватным режимом дозирования и излишне низкой частотой ЦМВ заболевания в исследованиях (4,8%) [36].

Лекарственное средство CMX001, которое является бивалентным аналогом сложного эфира для применения внутрь лекарственного средства цидофовира, характеризуется аналогичным действием, но оказывает менее токсичное действие на почки. Главным преимуществом этого лекарственного средства является наличие широкого спектра действия на многие ДНК-вирусы, такие как ЦМВ, аденовирус и другие. В настоящее время проводятся клинические исследования по использованию CMX001 для профилактики ЦМВИ у пациентов после алло-ТГСК [7].

Лекарственное средство летермовир (AIC246) взаимодействует с вирусной единицей UL54 терминального комплекса с вовлечением в процессинг вирусной ДНК. II фаза клинического исследования летермовира в качестве профилактики ЦМВИ после алло-ТГСК, завершенная в настоящее время, показала многообещающую эффективность и безопасность его применения, что предвещает преуспевающие результаты III фазы клинических испытаний в будущем [11].

Нетрадиционные режимы включают лефлуномид, который утвержден USFDA для лечения ревматоидного артрита и описан как альтернативное лечение лекарственно резистентного ЦМВ [4,5]. Среди положительных потенциальных механизмов действия лефлуномида возможно воздействие на оболочки вирусного нуклеокапсида на поздних стадиях вирусной репликации. Лефлуномид не действует на ДНК-полимеразу или другие поверхностные части ЦМВ ДНК-репликации. Но до сих пор не выявлена перекрещивающаяся лекарственная резистентность между лефлуномидом и другими доступными противовирусными лекарственными средствами, хотя эффективность контролируемой ЦМВ-репликации остается стойкой [3].

В настоящее время изучаются различные стратегии адаптивных передач ЦМВ-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов от донора к реципиенту. После переливания ЦМВ-специфических

Т-лимфоцитов временно увеличивается вирусная репликация. Эта популяция Т-лимфоцитов поддерживает функциональную способность, стимулируя восстановление длительного функционального ЦМВ-специфического иммунитета, и в дальнейшем может способствовать предотвращению рецидива вирусной инфекции или позднего ЦМВ-заболевания. Это представляется как многообещающее для профилактики и стратегии лечения, особенно у пациентов с ЦМВ-резистентной инфекцией к имеющимся противовирусным лекарственным средствам. К сожалению, обеспечение продукцией вирусспецифических Т-клеток и риск возникновения РТПХ являются ограничением для их использования [15, 44].

В настоящее время новая профилактическая стратегия (результаты II фазы клинических испытаний с применением ЦМВ-вакцины (TransVax), состоящей из плазмидного неcodируемого ЦМВ-гликопротеина В и pp65 назначается до проведения кондиционирования и через 1, 3 и 6 мес. после трансплантации. Результаты всего периода наблюдения продемонстрировали значительное снижение возникновения и рецидивирования ЦМВ-виремии или короткое время эпизодов виремии с введением TransVax по сравнению с плацебо. Не описано выраженных побочных эффектов, и скоро начнется III фаза клинических исследований [27].

Таким образом, своевременное назначение лечения ЦМВИ у пациентов после алло-ТГСК позволяет добиться хороших результатов и увеличить выживаемость данной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Alexander, B.T., Hladnik, L.M., Augustin, K.M., Casabar, E., McKinnon, P.S., Reichley, R.M., Ritchie, D.J., Westervelt, P., Dubberke, E.R. Use of cytomegalovirus intravenous immune globulin for the adjunctive treatment of cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipient // *Pharmacother. J. Human Pharmacol. Drug Ther.* 30 (2010) 554–561.
2. Ando, T., Mitani, N., Yamashita, K., Takahashi, T., Ohama, E., Miyata, H., Yujiri, T., Tanizawa, Y. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in a reduced-intensity conditioning cord blood transplant recipient // *Transpl. Infect. Dis.* 12 (2010) 441–445.
3. Avery, R.K. Update in management of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection // *Curr. Opin. Infect Dis.* 21 (2008) 433–437.
4. Avery, R.K., Mossad, S.B., Poggio, E., Lard, M., Budev, M., Bolwell, B., Waldman, W.J., Braun, W., Mawhorter, S.D., Fatica, R., Krishnamurthi, V., Young, J.B., Shrestha, R., Stephany, B., Lurain, N., Yen-Lieberman, B. Utility of leflunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes // *Transplantation* 90 (2010) 419–426.
5. Battiwalla, M., Paplham, P., Almyroudis, N.G., McCarthy, A., Abdelhalim, A., Elefante, A., Smith, P., Becker, J., McCarthy, P.L., Segal, B.H. Leflunomide failure to control recurrent cytomegalovirus infection in the setting of renal failure after allogeneic stem cell transplantation // *Transplant Infectious Dis.* 9 (2007) 28–32.
6. Beck, J.C., Wagner, J.E., DeFor, T.E., Brunstein, C.G., Schleiss, M.R., Young, J.A., Weisdorf, D.H., Cooley, S., Miller, J.S., Verneris, M.R. Impact of cytomegalovirus (CMV) reactivation after umbilical cord blood transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 16 (2010) 215–222.

7. Biron, K.K. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases // *Antiviral Res.* 71 (2006) 154–163.
8. Boeckh, M., Ljungman, P. How to treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients // *Blood* 113 (2009) 5711–5719.
9. Boeckh, M., Geballe, A.P. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle // *J. Clin. Invest.* 121 (2011) 1673–1680.
10. Chemaly, R.F., Yen-Lieberman, B., Chapman, J., Reilly, A., Bekele, B.N., Gordon, S.M., Procop, G.W., Shrestha, N., Isada, C.M., Decamp, M., Avery, R.K. Clinical utility of cytomegalovirus viral load in bronchoalveolar lavage in lung transplant recipients // *Am. J. Transplant.* 5 (2005) 544–548.
11. Chemaly, R., Ehninger, G., Champlin, R., Richard, M., Zimmermann, H., Soelben, S., Lischka, P., McCormick, D., Rubsamen-Schaeff, H. Letermovir (AIC246) for the prevention of CMV infections meets primary endpoint in phase 2b trial in human blood precursor cell hematopoietic stem cell transplant recipients (HBPCT), in Inter science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2012.
12. Chou, S., Lurain, N.S., Thompson, K.D., Miner, R.C., Drew, W.L. Viral DNA polymerase mutations associated with drug resistance in human cytomegalovirus // *J. Infect. Dis.* 188 (2003) 32–39.
13. Clari, M.A., Munoz-Cobo, B., Solano, C., Benet, I., Costa, E., Remigia, M.J., Bravo, D., Amat, P., Navarro, D. Performance of the QuantiFERON-cytomegalovirus (CMV) assay for detection and estimation of the magnitude and functionality of the CMV-specific gamma interferon-producing CD8(+) T-cell response in allogeneic stem cell transplant recipients // *Clin. Vaccine Immunol.* 19 (2012) 791–796.
14. Cummins, N.W., Deziel, P.J., Abraham, R.S., Razonable, R.R. Deficiency of cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cells in patients presenting with late-onset CMV disease several years after transplantation // *Transpl. Infect. Dis.* 11 (2009) 20–27.
15. Cwynarski, K., Ainsworth, J., Cobbold, M., Wagner, S., Mahendra, P., Apperley, J., Goldman, J., Craddock, C., Moss, P.A. Direct visualization of cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution after allogeneic stem cell transplantation // *Blood* 97 (2001) 1232–1240.
16. Eid, A.J., Bakri, S.J., Kijpittayarit, S., Razonable, R.R. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation // *Transpl. Infect. Dis.* 10 (2008) 13–18.
17. Gentile, G., Donati, P.P., Capobianchi, A., Rolli, M., Iori, A.P., Martino, P. Evaluation of a score system for the severity and outcome of cytomegalovirus interstitial pneumonia in allogeneic bone marrow recipients // *J. Infect.* 35 (1997) 117–123.
18. George, B., Pati, N., Gilroy, N., Ratnamohan, M., Huang, G., Kerridge, I., Hertzberg, M., Gottlieb, D., Bradstock, K. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy // *Transpl. Infect. Dis.* 12 (2010) 322–329.
19. Gerna, G., Lilleri, D., Caldera, D., Furione, M., Zenone Bragotti, L., Alessandrino, E.P. Validation of a DNAemia cutoff for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients // *Bone Marrow Transplant.* 41 (2008) 873–879.
20. Gerna, G., Sarasini, A., Patrone, M., Percivalle, E., Fiorina, L., Campanini, G., Gallina, A., Baldanti, F., Revello, M.G. Human cytomegalovirus serum neutralizing antibodies block virus infection of endothelial / epithelial cells, but not fibroblasts, early during primary infection // *J. Gen. Virol.* 89 (2008) 853–865.
21. Giulieri, S., Manuel, O. QuantiFERON(R)-CMV assay for the assessment of cytomegalovirus cell-mediated immunity // *Expert Rev. Mol. Diagn.* 11 (2011) 17–25.
22. Green, M.L., Leisenring, W., Stachel, D., Pergam, S.A., Sandmaier, B.M., Wald, A., Corey, L., Boeckh, M. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplantation* 18 (2012) 1687–1699.
23. Horger, M.S., Pfannenberger, C., Einsele, H., Beck, R., Hebart, H., Lengerke, C., Vonthein, R., Wehrmann, M., Faul, C., Claussen, C. Cytomegalovirus pneumonia after stem cell transplantation: correlation of CT findings with clinical outcome in 30 patients // *AJR Am. J. Roentgenol.* 187 (2006) W636–W643.

24. Hubacek, P., Keslova, P., Formankova, R., Pochop, P., Cinek, O., Zajac, M., Lochmanova, J., Stary, J., Sedlacek, P. Cytomegalo virus encephalitis/retinitis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipient treated successfully with combination of cidofovir and foscarnet // *Pediatr Transplant* 13 (2009) 919–922.
25. Jeong, T.-D., Sung, H., Choi, S.-H., Lee, S.-O., Yoon, H.-K., Kim, M.-N., Im, H.J. Cytomegalovirus ventriculo encephalitis with compartmentalization of antiviral-resistant cytomegalovirus in a Tcell-depleted haploidentical peripheral blood stem cell transplant recipient // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 74 (2012) 307–310.
26. Kakugawa, Y. et al. Endoscopic evaluation for cytomegalovirus enterocolitis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation // *Gut* 55 (2006) 895–896.
27. Kharfan-Dabaja, M.A. et al. A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet Infect Dis.* 12(2012)290–299.
28. Kotloff, R.M., Ahya, V.N., Bone, S.W. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170 (2004) 22–48.
29. La Rosa, C., Diamond, D.J. The immune response to human CMV // *Future Virol.* 7 (2012) 279–293.
30. Larsson, K., Lonnqvist, B., Ringden, O., Hedquist, B., Ljungman, P. CMV retinitis after allogeneic bone marrow transplantation: a report of five cases // *Transplant Infectious Dis.* 4(2002)75–79.
31. Lee, S., Kim, S.H., Choi, S.M., Lee, D.G., Kim, S.Y., Lee, J.W., Min, W.S., Shin, W.S., Kim, C.C. Cytomegalo virus ventriculoencephalitis after unrelated double cord blood stem cell transplantation with an alemtuzumab-containing preparative regimen for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia // *J. Korean Med. Sci.* 25(2010) 630–633.
32. Ljungman, P., Griffiths, P., Paya, C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients // *Clin. Infect. Dis.* 34(2002)1094–1097.
33. Ljungman, P., Brand, R., Einsele, H., Frasson, F., Niederwieser, D., Cordonnier, C., Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis // *Blood* 102 (2003) 4255–4260.
34. Ljungman, P., Hakki, M., Boeckh, M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 25(2011)151–169.
35. Lisboa, L.F., et al. The clinical utility of whole blood versus plasma cytomegalovirus viral load assays for monitoring therapeutic response // *Transplantation* 91 (2011) 231–236.
36. Marty, F.M., Boeckh, M. Maribavir and human cytomegalovirus – what happened in the clinical trials and why might the drug have failed? // *Curr Opin. Virol.* 1 (2011) 555–562.
37. Marty, F.M. et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized trial // *Lancet Infect. Dis.* 11 (2011) 284–292.
38. Matsumura, T., Narimatsu, H., Kami, M., Yuji, K., Kusumi, E., Hori, A., Murashige, N., Tanaka, Y., Masuoka, K., Wake, A., Miyakoshi, S., Kanda, Y., Taniguchi, S. Cytomegalovirus infections following umbilical cord blood transplantation using reduced intensity conditioning regimens for adult patients // *Biol. Blood Marrow Transplantation* 13 (2007) 577–583.
39. Meyers, J.D., Flournoy, N., Thomas, E.D. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation // *J. Infect. Dis.* 153 (1986) 478–488.
40. Minton, K. Viral immunity: How CMV bypasses immune memory // *Nat. Rev. Immunol.* 10 (2010) 288.
41. Mori, T. et al. Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* 33(2004)431–434.
42. Nichols, W.G., Corey, L., Gooley, T., Davis, C., Boeckh, M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection // *J. Infect. Dis.* 185 (2002) 273–282.

43. Ozdemir, E., Saliba, R.M., Champlin, R.E., Couriel, D.R., Giral, S.A., Lima, M. de, Khouri, I.F., Hosing, C., Kornblau, S.M., Anderlini, P., Shpall, E.J., Qazilbash, M.H., Mouldrem, J.J., Chemaly, R.F., Komanduri, K.V. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies // *Bone Marrow Transplant.* 40 (2007) 125–136.
44. Peggs, K.S., Mackinnon, S. Augmentation of virus-specific immunity after hematopoietic stem cell transplantation by adoptive T-cell therapy // *Hum. Immunol.* 65 (2004) 550–557.
45. Pollack, M., Heugel, J., Xie, H., Leisenring, W., Storek, J., Young, J.A., Kukreja, M., Gress, R., Tomblyn, M., Boeckh, M. An international comparison of current strategies to prevent herpesvirus and fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients // *Biol. Blood Marrow Transplantation* 17 (2011) 664–673.
46. Reddy, S.M., Winston, D.J., Territo, M.C., Schiller, G.J. CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immune deficiency // *Bone Marrow Transplant.* 45(2010)979–984.
47. Ruell, J., Barnes, C., Mutton, K., Foulkes, B., Chang, J., Cavet, J., Guiver, M., Menasce, L., Dougal, M., Chopra, R. Active CMV disease does not always correlate with viral load detection // *Bone Marrow Transplant.* 40 (2007) 55–61.
48. Sinzger, C., Digel, M., Jahn, G. Cytomegalovirus cell tropism // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 325 (2008) 63–83.
49. Torre-Cisneros, J. et al. Consensus document from GESITRA– SEIMC on the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in transplanted patients // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 23 (2005) 424–437.
50. Torres, H.A., Kontoyiannis, D.P., Bodey, G.P., Adachi, J.A., Luna, M.A., Tarrand, J.J., Noguera, G.M., Raad, I.I., Chemaly, R.F. Gastrointestinal cytomegalovirus disease in patients with cancer: a two decade experience in a tertiary care cancer center // *Eur. J. Cancer* 41 (2005) 2268–2279.
51. Torres, H.A., Aguilera, E., Safdar, A., Rohatgi, N., Raad, I.I., Sepulveda, C., Luna, M., Kontoyiannis, D.P., Chemaly, R.F. Fatal cytomegalovirus pneumonia in patients with haematological malignancies: an autopsy-based case-control study // *Clin. Microbiol. Infect.* 14 (2008) 1160–1166.
52. Vigil, K.J., Adachi, J.A., Chemaly, R.F. Viral pneumonias in immune compromised adult hosts // *J. Intensive Care Med.* 25 (2010) 307–326.
53. Waldman, W.J., Knight, D.A. Cytokine-mediated induction of endothelial adhesion molecule and histocompatibility leukocyte antigen expression by cytomegalovirus-activated T cells // *Am. J. Pathol.* 148 (1996) 105–119.
54. Winston, D.J. et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study // *Blood* 111 (2008) 5403–5410.
55. Wolf, D.G. et al. Emergence of late cytomegalovirus central nervous system disease in hematopoietic stem cell transplant recipients // *Blood* 101(2003)463–465.
56. Zhao, X.S. et al. Clinical features of cytomegalovirus pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Beijing Da Xue Xue Bao* 41 (2009) 548–553.
57. Zhou, W. et al. Diamond, Impact of donor CMV status on viral infection and reconstitution of multifunction CMV-specific T cells in CMV-positive transplant recipients // *Blood* 113 (2009) 6465–6476.

УДК 616.36-002.2-022.7:578.891]-085.281

Рябоконе Е.В.
Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Ryabokon E.
Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

Хронический гепатит В: современные подходы к противовирусной терапии

Chronic hepatitis B: current approaches to antiviral therapy

Резюме

В статье проанализированы основные подходы к противовирусной терапии хронического гепатита В. Показано, что мониторинг пациентов с хроническим гепатитом В и решение вопроса противовирусной терапии на сегодняшний день остается достаточно сложной проблемой и не имеет однозначных подходов к своему решению. Основными рекомендациями и протоколами по лечению хронического гепатита В являются AASLD, 2009; EASL, 2012; NICE, 2013. Препаратом первой линии лечения больных хроническим гепатитом В является пегилированный интерферон-α2а.

Ключевые слова: хронический гепатит В, противовирусное лечение.

Abstract

The article analyzes the main approaches to antiviral therapy of chronic hepatitis B. It is shown that monitoring of patients with chronic hepatitis B and the solution to the problem of antiviral therapy to date is quite a challenge and has uniquely suited to its decision. The main recommendations and protocols for the treatment of chronic hepatitis B are AASLD, 2009; EASL, 2012; NICE, 2013. The first-line treatment of patients with chronic hepatitis B is a pegylated interferon-α2A.

Keywords: chronic hepatitis B, antiviral treatment.

Гепатит В остается одной из наиболее актуальных проблем современной инфектологии. Изучение клинико-эпидемиологических особенностей данной инфекции, разработка профилактических программ с внедрением вакцинации не дали возможности ликвидировать заболевание. Критерием распространенности HBV-инфекции является частота выявления HBsAg среди доноров (WHO, 2011):

- низкий уровень – менее 2% (страны Северной, Западной и Центральной Европы, Северной Америки);
- средний уровень – от 2 до 7% (страны Южной и Восточной Европы);
- высокий уровень – более 7%, может достигать 15–20% (в странах Восточной и Юго-Восточной Азии, Экваториальной Африки).