

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-4-13-18

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОКОЛОВ ПРОФИЛАКТИКИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

О.М. Цирульникова^{1, 2}, П.М. Гаджиева¹, И.А. Милосердов^{1, 2}, Д.А. Сайдулаев¹,
И.Е. Пашкова¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

ЦМВ-инфекция представляет собой наиболее серьезную вирусную инфекцию у реципиентов почечно-го трансплантата, которая может возникнуть в посттрансплантационном периоде как у взрослых, так и у реципиентов детского возраста. Разработка и применение эффективного протокола профилактики и лечения ЦМВ-инфекции у реципиентов почки детского возраста является приоритетной задачей. **Цель:** провести сравнительный анализ эффективности применяемых протоколов профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов почки детского возраста. **Материалы и методы.** В исследование включено 118 пациентов, перенесших первичную трансплантацию почки в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. На основе ретроспективного анализа все реципиенты были разделены на две группы в зависимости от применяемой у них стратегии профилактики после трансплантации почки. Срок наблюдения реципиентов почки детского возраста составил от 108 до 1803 ($623,5 \pm 379,5$) дней. Контроль активности ЦМВ-инфекции осуществлялся методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Частота эпизодов активации цитомегаловирусной инфекции в периоды 3 и 6 месяцев не зависела от применяемой стратегии профилактики. Частота рецидивов цитомегаловирусной инфекции через год после операции достоверно ниже ($p = 0,037$) при использовании Стратегии 2. Не зафиксировано ни одного случая ЦМВ-синдрома или ЦМВ-заболевания, дисфункции трансплантата или хронического отторжения, связанного с цитомегаловирусной инфекцией. Повышение дозы противовирусных препаратов в рамках Стратегии 1 не увеличивает риск цитотоксичности и нефротоксичности, которые являются обратимыми (уровень креатинина достоверно не отличался в исследуемых группах в 3, 6, 12 месяцев – $p = 0,542$, $p = 0,287$, $p = 0,535$ соответственно). Частота отторжения трансплантированной почки не возрастает у пациентов при снижении дозы иммунодепрессантов в рамках Стратегии 2. **Заключение.** Результаты настоящего исследования подтверждают эффективность использования у реципиентов почки детского возраста обеих стратегий профилактики ЦМВ-инфекции. Однако выбор стратегии профилактики определяется индивидуальными характеристиками пациента и требует персонализированного подхода.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), трансплантация почки, универсальная профилактика, педиатрия, нефрология, иммуносупрессия.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PROPHYLACTIC STRATEGIES FOR CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PEDIATRIC KIDNEY RECIPIENTS

О.М. Tsirulnikova^{1, 2}, P.M. Gadzhieva¹, I.A. Miloserdov^{1, 2}, D.A. Saydulaev¹, I.E. Pashkova¹

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Cytomegalovirus (CMV) infection is the most severe viral infection in renal transplant recipients, which can occur in the post-transplant period in both adult and pediatric recipients. Developing and applying an effective prevention

Для корреспонденции: Гаджиева Патимат Магомедовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (916) 358-16-80. E-mail: gadzhievamd@gmail.com

Corresponding author: Patimat Gadzhieva. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (916) 358-16-80. E-mail: gadzhievamd@gmail.com

and treatment strategy for pediatric renal graft recipients is a priority. **Objective:** to compare the effectiveness of the protocols used for the prevention of CMV infection in pediatric kidney transplant recipients. **Materials and methods.** The study enrolled 118 patients who underwent primary kidney transplantation at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. Based on retrospective analysis, all recipients were divided into two groups, depending on the prophylactic strategy after kidney transplantation. The follow-up period for pediatric kidney recipients ranged from 108 to 1803 (623.5 ± 379.5) days. CMV infection activity was monitored by polymerase chain reaction. **Results.** The frequency of CMV infection activation episodes at 3 and 6 months was independent of the prophylaxis strategy used. The recurrence rate of CMV infection one year after surgery was significantly lower ($p = 0.037$) with Strategy 2. No cases of CMV syndrome or CMV disease, graft dysfunction, or chronic rejection associated with CMV infection were reported. Increasing the dose of antiviral drugs in Strategy 1 did not increase the risk of cytotoxicity and nephrotoxicity, which are reversible (creatinine levels were not significantly different in the study groups at 3, 6, 12 months, $p = 0.542$, $p = 0.287$, $p = 0.535$, respectively). The incidence of kidney graft rejection did not increase in patients with lower doses of immunosuppressants in Strategy 2. **Conclusion.** Both prophylactic strategies are effective in pediatric kidney recipients. However, the choice of a strategy depends on the individual characteristics of the patient and requires a personalized approach.

Keywords: cytomegalovirus (CMV) infection, kidney transplantation, universal prophylaxis, pediatrics, nephrology, immunosuppression.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время протоколы профилактики и лечения ЦМВ-инфекции в различных центрах трансплантации варьируемы, однако в соответствии с международными рекомендациями приемлемы две стратегии: универсальная профилактика и превентивная терапия [1]. Универсальная профилактика предполагает назначение противовирусных препаратов всем пациентам или пациентам из группы риска сразу после трансплантации почки длительностью от 3 до 6 месяцев [2, 6]. Однако все чаще сообщается о резистентности ЦМВ-инфекции к такой проводимой терапии у реципиентов солидных органов [3].

Наличие ЦМВ-инфекции считают прогностическим фактором риска потери трансплантата, ухудшения долгосрочных результатов, а также причиной смертности реципиентов аллотрансплантата почки. Tomas Reischig et al. установили, что вирусемия ЦМВ (≥ 2000 копий/мл) у реципиентов почки является независимым фактором риска потери трансплантата ($OR = 7,62$; $p < 0,001$) [13].

Для проведения превентивной терапии пациентов регулярно направляют на исследование наличия ЦМВ-инфекции и терапию (внутривенно ганцикловир или валганцикловир перорально) начинают при очевидной активной репликации вируса [2]. У каждой из стратегий есть свои недостатки и преимущества. Недостатком превентивной терапии является условие высокой комплаентности реципиентов детского возраста и их родителей. Универсальная профилактика снижает количество эпизодов ЦМВ-событий, частоту рецидивов и тяжесть течения заболевания, однако она ассоциирована с нефро- и цитотоксичностью. Имеются клинические отчеты о возникновении ЦМВ-инфекции в отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов, получавших профилактику валганцикловиром [1, 10, 12, 14]. В ис-

следованиях Andre C. Kalil при оценке безопасности и эффективности универсальной профилактики валганцикловиром среди реципиентов солидных органов у каждого 25-го реципиента ($n = 1831$) имела место ЦМВ-инфекция с поздним началом ($OR = 8,95$, 95% ДИ от 1,07 до 74,83; $p = 0,04$) [4], также было выявлено наиболее часто встречающееся побочное явление валганцикловира – абсолютная нейтропения.

Ряд других исследований посвящен успешному применению ингибиторов пролиферативного сигнала в составе базовой трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии с целью профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции [15]. Пациенты, получавшие эверолимус, демонстрируют значительное увеличение количества ЦМВ-специфических эффекторных CD8+ и CD4+ Т-клеток по сравнению с пациентами, получающими циклоспорин и микофенолата мофетил [5]. Эффективность и безопасность комбинации такролимуса и эверолимуса была недавно подтверждена в исследовании TRANSFORM [5]. Эффективность данного протокола в отношении цитомегаловирусной инфекции также объясняется возможностью снижения концентрации такролимуса при применении эверолимуса, что позволяет обеспечить увеличение количества эффекторных ЦМВ-специфических клеток. Принимая во внимание имеющиеся побочные эффекты валганцикловира, риски нежелательных иммунологических событий при снижении уровня иммуносупрессии, риски применения превентивной терапии у реципиентов детского возраста, в силу невозможности обеспечить высокий комплаенс у данной категории пациентов вопрос разработки оптимального протокола профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов детского возраста все еще остается открытым к обсуждению.

Цель настоящего исследования: провести сравнительный анализ эффективности применяемых про-

токолов профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов почки детского возраста.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 118 пациентов, которым с января 2018-го по июль 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России была выполнена трансплантация почки. Среди них было 63 мальчика (53,3%) и 55 девочек (46,7%) в возрасте от 1 года до 17 лет ($10,6 \pm 5$), с массой тела от 7 до 71 кг ($29,5 \pm 14,7$), получивших трансплантат от посмертного ($n = 37$) и от живого родственного ($n = 81$) донора. Срок наблюдения реципиентов почки детского возраста составил от 108 до 1803 дней ($623,5 \pm 379,5$). Минимальный период наблюдения – 3 месяца.

На основе анализа историй болезни и амбулаторных карт все реципиенты были разделены на две группы, в зависимости от применяемой у них стратегии профилактики после трансплантации почки (Стратегия 1 и Стратегия 2). В группу Стратегии 1 включен 71 реципиент детского возраста после первичной трансплантации почки в период с 2018-го по 2021 г. Среди оперированных детей было 30 девочек (42,3%) и 41 мальчик (57,7%) в возрасте от 1 года до 17 лет (10 ± 5), с массой тела от 8 до 57 кг ($28 \pm 14,7$), получивших трансплантат от посмертного ($n = 23$) и от живого родственного ($n = 48$) донора. Реципиенты получали универсальную профилактику ЦМВ-инфекции, которая представлена валганцикловиром с расчетом дозы по методу Asberg в течение 6 месяцев; при выявлении репликации вируса валганцикловир назначался в лечебной дозе.

В группу Стратегии 2 включено 47 реципиентов детского возраста после первичной трансплантации почки в период с 2018-го по 2021 г. Среди оперированных детей было 25 девочек (53,2%) и 22 мальчика (46,8%) в возрасте от 2 до 17 лет ($11,6 \pm 5$), с массой тела от 7 до 68 кг ($30,9 \pm 14,9$), получивших трансплантат от посмертного ($n = 14$) и от живого родственного ($n = 33$) донора. Реципиенты получали универсальную профилактику ЦМВ-инфекции, которая включала валганцикловир с расчетом дозы по методу Asberg в течение 6 месяцев, при выявлении репликации вируса проводилось снижение уровня иммуносупрессивной терапии (т. е. уменьшение числа компонентов в схеме лечения, снижение дозы иммуносупрессанта и др.).

Мониторинг ЦМВ осуществлялся исследованием ДНК вируса в крови методом количественной полимеразной цепной реакции. В первый месяц после трансплантации почки мониторинг осуществлялся каждую неделю, далее каждый месяц, через 6 месяцев после трансплантации мониторинг ЦМВ осуществлялся каждые 3 месяца.

В исследовании оценивали следующие показатели: клинико-демографические характеристики реципиентов, частота и характеристика ЦМВ-событий, частота острого отторжения аллотрансплантата, функция почек, выживаемость пациента и трансплантата, а также нефротоксичность и цитотоксичность проводимого протокола профилактики. Функция почек после трансплантации оценивалась по формуле Шварца.

Подтвержденное биопсией клеточное и антителопосредованное отторжение были классифицированы в соответствии с классификацией Banff-2017.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ для расчетов IBM STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США) программы StatTech v. 2.2.0 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди наблюдаемых реципиентов почки Стратегия 1 применялась в 60% ($n = 71$) случаев, а Стратегия 2 – в 40% ($n = 47$). При сравнительном анализе демографических данных реципиентов почки в зависимости от выбранной стратегии установлено, что в группе Стратегии 1 возраст детей достоверно ниже, чем в группе Стратегии 2; $p = 0,010$ (табл. 1).

Не было выявлено достоверных различий по полу и массе тела у реципиентов почки детского возраста, что говорит об однородности исследуемых групп.

Сравнительный анализ показал отсутствие различий между группами по варианту трансплантата, совместимости по гаплотипу, локусу DR и количеству несовпадений ($p \geq 0,05$), хотя доля родственных трансплантаций, совместимых по гаплотипу и локусу DR, выше в группе Стратегии 2.

Таблица 1

Сравнительный анализ демографических данных реципиентов почки Comparative analysis of the demographic data of kidney recipients

Показатель	Стратегия 1 ($n = 71$)	Стратегия 2 ($n = 47$)	p
Пол:			
мальчики, n (%)	41 (57,7)	22 (46,8)	0,256
девочки, n (%)	30 (42,3)	25 (53,2)	
Возраст, лет	от 1 до 17 (10 ± 5)	от 2 до 17 ($11,6 \pm 5$)	0,010*
Масса тела, кг	от 8 до 57 ($28 \pm 14,7$)	от 7 до 68 ($30,9 \pm 14,9$)	0,420

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

* – differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

При применении Стратегии 1 и Стратегии 2 профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов почки детского возраста клинических проявлений ЦМВ-инфекции как в виде ЦМВ-синдрома (0%), так и в виде ЦМВ-заболевания (0%) зарегистрировано не было.

Активация ЦМВ-инфекции в виде бессимптомной виремии у детей-реципиентов через 3 месяца после трансплантации почки при Стратегии 1 была выявлена у 37 реципиентов. При Стратегии 2 у 18 реципиентов через 3 месяца была выявлена бессимптомная ЦМВ-виремия (табл. 2).

В группе Стратегии 1 медиана концентрации ДНК ЦМВ составила 1700 [600; 11 000] копий/мл, в группе Стратегии 2 медиана концентрации ДНК ЦМВ составила 800 [600; 1875] копий/мл. Сравнительный

анализ показал, что при Стратегии 1 медиана концентрации ДНК ЦМВ выше, чем при Стратегии 2 ($p = 0,037$) (рис. 1).

У большей части реципиентов почки эпизод активной ЦМВ-инфекции пришелся на ранний послеоперационный срок, т. е. развился в течение 14 дней после трансплантации почки. Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в частоте встречаемости ЦМВ-инфекции через 3 месяца после трансплантации почки ($p = 0,141$).

К моменту завершения исследования срока наблюдения 6 месяцев достигли 103 реципиента, что составило 87,3% от общего количества пациентов, включенных в исследование. Через 6 месяцев после трансплантации при Стратегии 1 у 26 (41,9%) из 62 реципиентов возникла бессимптомная ЦМВ-виремия. При Стратегии 2 – у 12 (29,3%) из 41 реципиента через 6 месяцев также была зафиксирована ЦМВ-виремия. В группе Стратегии 1 медиана концентрации ДНК ЦМВ составила 0 [0; 615] копий/мл, в группе Стратегии 2 медиана концентрации ДНК ЦМВ составила 0 [0; 508] копий/мл ($p = 0,178$). Проведен сравнительный анализ частоты активации ЦМВ-инфекции у реципиентов детского возраста через шесть месяцев после трансплантации почки в исследуемых группах. Хотя сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий между группами ($p = 0,191$), частота репликации ЦМВ в группе Стратегии 1 почти вдвое превышала таковую в группе Стратегии 2 (табл. 2).

К моменту завершения исследования срока наблюдения 12 месяцев достигли 78 реципиентов почки, что составило 66,1% от общего количества пациентов, включенных в исследование. Через 12 месяцев после трансплантации при Стратегии 1 у 14 (27,5%) из 51 реципиента возникла ЦМВ-инфекция. При Стратегии 2 – у 2 (7,4%) из 27 реципиентов через 12 месяцев также была зафиксирована ЦМВ-инфекция. В группе Стратегии 1 медиана концентрации ЦМВ составила 0 [0; 600] копий/мл, в группе Стратегии 2 медиана концентрации ЦМВ составила 0 [0; 0] копий/мл ($p = 0,028$). Проведен сравнительный анализ частоты активации ЦМВ-инфекции у реципиентов детского возраста через 12 месяцев после трансплантации почки в исследуемых группах.

Сравнительный анализ показал, что активация ЦМВ-инфекции у реципиентов детского возраста через 12 месяцев после трансплантации возникает чаще при использовании Стратегии 1 ($p = 0,037$) (рис. 2).

Выполнен анализ количества рецидивов ЦМВ-инфекции в зависимости от выбранной стратегии профилактики ЦМВ-инфекции у детей после трансплантации почки за весь период наблюдения (табл. 3).

Не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,281$) по количеству эпизодов реак-

Таблица 2

Активация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) у реципиентов детского возраста через 3, 6 месяцев после трансплантации почки
Activation of cytomegalovirus infection (CMV infection) in pediatric recipients 3, 6 months after kidney transplantation

Срок выявления, мес.	ЦМВ-инфекция, n (%)	Категория		p
		Стратегия 1	Стратегия 2	
3	отсутствие репликации	34 (54,0)	29 (46,0)	0,141
	выявление репликации	37 (67,3)	18 (32,7)	
6	отсутствие репликации	36 (55,4)	29 (44,6)	0,191
	выявление репликации	26 (68,4)	12 (31,6)	

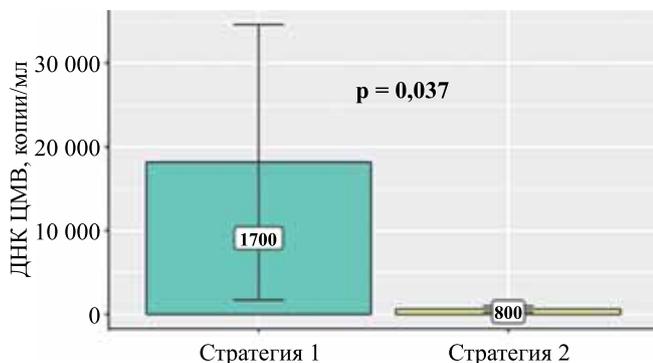


Рис. 1. Сравнительный анализ медианы концентраций ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) у реципиентов почки детского возраста при применении Стратегии 1 и Стратегии 2 через 3 месяца после трансплантации

Fig. 1. Comparative analysis of the median DNA concentrations of cytomegalovirus (CMV) in pediatric kidney recipients using Strategy 1 and Strategy 2 3 months after transplantation

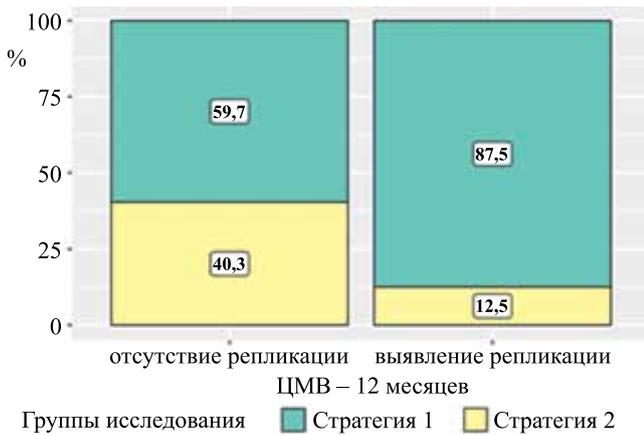


Рис. 2. Активация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) у реципиентов детского возраста через 12 месяцев после трансплантации почки

Fig. 2. Activation of cytomegalovirus infection (CMV infection) in pediatric recipients 12 months after kidney transplantation

Таблица 3

Анализ количества рецидивов цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) в зависимости от выбранной стратегии

Analysis of the number of relapses of cytomegalovirus infection (CMV infection) depending on the chosen strategy

Категория	Количество рецидивов ЦМВ-инфекции, n						p
	0	1	2	3	4	6	
Стратегия 1	37	8	6	5	5	1	0,281
Стратегия 2	31	6	4	1	0	0	

тивации ЦМВ-инфекции между двумя стратегиями. Однако, как видно из табл. 3, у реципиентов, у которых применялась Стратегия 1, общее количество рецидивов было больше.

Оценка нежелательных побочных явлений

При анализе наличия цитопении (лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении) через 3 и 6 месяцев между группами не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,396$, $p = 0,738$ соответственно). Через 12 месяцев после трансплантации цитопения не наблюдалась ни в одной из исследуемых групп. Уровень креатинина в сыворотке крови у реципиентов почки статистически не различался в различные сроки после трансплантации (3, 6, 12 месяцев) вне зависимости от стратегии профилактики ЦМВ-инфекции ($p = 0,542$, $p = 0,287$, $p = 0,535$ соответственно).

Оценка нежелательных иммунологических событий

У реципиентов отсутствовали случаи отторжения трансплантата, связанного с активацией ЦМВ-инфекции, при проведении профилактики.

На рис. 3 представлено сравнение выживаемости без нежелательных событий (летальность, отторжение, возврат на гемодиализ) у реципиентов почки в зависимости от стратегии профилактики цитомегаловирусной инфекции.

Сравнительный анализ одногодичной выживаемости без нежелательных событий (летальность, отторжение, возврат на гемодиализ) у реципиентов почки в зависимости от стратегии профилактики ЦМВ-инфекции не показал статистических различий ($p = 0,537$).

ОБСУЖДЕНИЕ

ЦМВ-инфекция остается одним из наиболее частых инфекционных осложнений вирусной этиологии у реципиентов солидных органов, влияющих на течение посттрансплантационного периода [9, 10, 14]. Доказано, что ЦМВ-инфекция у реципиентов почки детского возраста ассоциирована с косвенными эффектами. ЦМВ-инфекция может вызывать острое и/или хроническое повреждение, отторжение трансплантата, и как следствие, приводит к плохой его выживаемости, что относят к непрямым эффектам. Предотвращение ЦМВ-инфекции поможет улучшить долгосрочные результаты. Первой вехой в борьбе с ЦМВ-инфекцией стало появление противовирусных препаратов и использование профилактических стратегий. По настоящий день они являются крае-

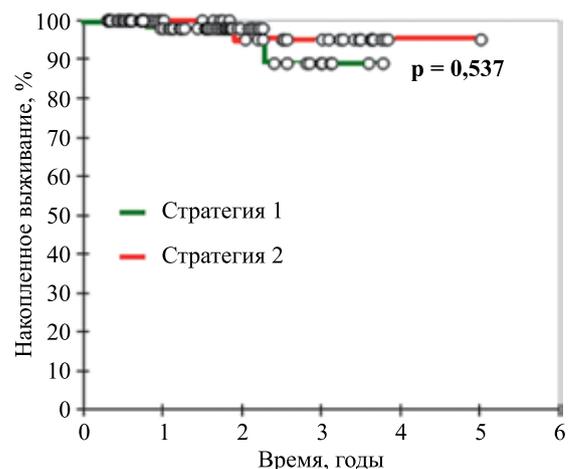


Рис. 3. Сравнение выживаемости без нежелательных событий (летальность, отторжение, возврат на гемодиализ) у реципиентов почки в зависимости от стратегии профилактики ЦМВ

Fig. 3. Comparison of survival without adverse events (mortality, rejection, return to hemodialysis) in kidney recipients, depending on the strategy for the prevention of CMV

угольными камнями профилактики ЦМВ-инфекции, однако их недостаточно для предотвращения репликации вируса [11].

За последние два десятилетия стало ясно, что как врожденный, так и специфический иммунитет имеют большое значение в контроле ЦМВ, что потребовало оптимизации протоколов иммуносупрессивной терапии. В настоящем исследовании проведен сравнительный ретроспективный анализ клинических результатов трансплантации почки у 118 реципиентов почки детского возраста с целью разработки индивидуальной стратегии профилактики ЦМВ. По результатам работы выявлено, что вирусная нагрузка отличалась в группах только через 12 месяцев после трансплантации, в другие сроки различий выявлено не было.

Сравнительный анализ показал, что активация ЦМВ-инфекции через год после трансплантации возникала чаще при использовании Стратегии 1, т. е., когда профилактика уже не проводилась. Риск рецидива был существенно ниже при Стратегии 2, что вполне логично на фоне редуцированной иммуносупрессии.

Однако при применении Стратегии 2 необходимо учитывать ограничительные критерии приемлемости снижения уровня иммуносупрессивной терапии, как в виде снижения концентрации ингибиторов кальциневрина, так и использования ингибиторов mTOR, допустимого у реципиентов с низким или умеренным иммунологическим риском, что ограничивает широкое использование этого подхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный опыт профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов почки показал, что применяемые алгоритмы диагностики и профилактики ЦМВ-инфекции, а в случае необходимости алгоритмы лечения эпизодов активной ЦМВ-инфекции, демонстрируют хорошие клинические результаты не только в виде купирования рецидива ЦМВ-инфекции и профилактики ЦМВ-заболевания и ЦМВ-синдрома, но и в виде снижения вероятности развития косвенных эффектов ЦМВ, влияющих на функцию и выживание трансплантата, а также выживание реципиента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Witzke O, Nitschke M, Bartels M et al. Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients Long-term Results After 7 Years of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation*. 2018; 102 (5): 876–882.
2. Прокопенко ЕИ. Цитомегаловирусная инфекция после трансплантации почки: реальные достижения и перспективы изучения патогенеза, профилактики и лечения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (3): 151–165. Prokopenko EI. Citomegalovirusnaya infekciya posle transplantacii pochki: real'nye dostizheniya i perspektivy izucheniya patogeneza, profilaktiki i lecheniya. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2019; 21 (3): 151–165.
3. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED et al. Risk factors and outcomes of ganciclovir resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: 57–63.
4. Kalil AC, Freifeld AG, Lyden ER, Stoner JA. Valganciclovir for Cytomegalovirus Prevention in Solid Organ Transplant Patients: An Evidence-Based Reassessment of Safety and Efficacy. *Plos one*. 2009; 4 (5): e5512.
5. Pascual J, Berger SP, Witzke O et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018; 29 (7): 1979–1991.
6. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplan*. 2019; 33 (9): e13512.
7. Maksimowicz-McKinnon K, Zhou J, Hudy J et al. Hudy Subclinical CMV viremia is associated with increased nosocomial infections and prolonged hospitalization in patients with systemic autoimmune diseases. *Journal of Clinical virology*. 2021; 140: 104849.
8. Chemaly RF, Chou S, Einsele H et al. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2019; 68 (8): 1420–1426.
9. Burgan H, Gosteli G, Giovannini M et al. Very-late-onset cytomegalovirus disease: a case-report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2017; 10: 210.
10. Lopez-Oliva MO, Flores J, Madero R et al. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. *Nefrologia*. 2017; 37 (5): 515–525.
11. Khan SF, Yong MK, Slavin MA et al. Very late-onset cytomegalovirus disease with ganciclovir resistance >15 years following renal transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2021; 23: e13441.
12. Reischig T, Kacer M, Hrubá P et al. The impact of viral load and time to onset of cytomegalovirus replication on long-term graft survival after kidney transplantation. *Antivir Ther*. 2017; 22 (6): 503–513.
13. Lollinga WT, Rurenga-Gard L, van Doesum W et al. High human cytomegalovirus DNAemia early post-transplantation associates with irreversible and progressive loss of renal function – a retrospective study. *Transpl Int*. 2017; 30: 817–826.
14. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS et al. CMV and BKPyV infections in Renal Transplant recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (8): 1321–1326.

*Статья поступила в редакцию 7.07.2021 г.
The article was submitted to the journal on 7.07.2021*