

# Белодробни *Cytomegalovirus* инфекции при пациенти след бъбречна трансплантация

Д-р Венцислава Пенчева, доц. Огнян Георгиев, доц. Даниела Петрова  
КПВБ, Белодробно отделение, УМБАЛ „Александровска“, МУ, София

## Резюме

Солидната органна трансплантация като лечение на крайна степен на бъбречна недостатъчност придобива все по-голямо значение в последните години. Най-важният вирусен патоген, отговорен за развитието на инфекции при пациенти след бъбречна трансплантация, е *Cytomegalovirus* (CMV). Първичната инфекция, реактивацията или вирусната суперинфекция могат да протекат като носителство без клинична изява, „грипоподобен синдром“ или активно заболяване. Един от таргетните органи в случаите с активно заболяване са белите дробове. Симптомите на CMV пневмония са неспецифични – кашлица, диспнея, хипоксемия, температура, гадене и повръщане. Установяват се различни отклонения в лабораторните показатели и три основни вида рентгенологични промени. В някои случаи рентгенографията на белите дробове може да бъде без промяна въпреки наличието на респираторни оплаквания, докато при компютъртомографското изследване (СТ) се регистрират многобройни промени. Освен образните изследвания за диагностицирането на CMV-пневмонията се използват различни количествени и качествени методи, доказващи CMV-вируса в кръв, телесни течности или тъкани. В диференциалната диагноза на CMV-пневмонията влизат в съображение бактериални, вирусни и гъбични инфекции, както и някои неинфекциозни белодробни заболявания. За лечение и профилактика на CMV намират приложение няколко антивирусни препарата – Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir, Foscarnet, хиперимунен CMV имуноглобулин. Разбира се, основната цел в борбата с CMV-инфекцията е нейното предотвратяване чрез профилактика или превенция на превантивно лечение.

**Ключови думи:** *Cytomegalovirus*, бъбречна трансплантация, CMV-пневмония, антивирусни препарати, профилактика, превантивно лечение.

## Pulmonary Cytomegalovirus infections in patients after renal transplantation

Vencislava Pencheva, Ognyan Georgiev, Daniela Petrova  
Department of Pulmology- UMHAT „Alexandrovskia“- Sofia – Bulgaria

## Abstract

The solid organ transplantation as a treatment for terminal renal insufficiency is increasingly important in recent

years. The most important viral pathogen responsible for the development of infections in patients after renal transplantation is Cytomegalovirus (CMV). Primary infection, reactivation or viral superinfection may be without clinical symptoms, like flu-like syndrome or active disease. One of the target organs in the cases of active disease are the lungs. The symptoms of CMV pneumonia are not specific-cough, dyspnea, hypoxemia, fever, nausea and vomiting. Different abnormalities in laboratory data and three basic types of radiological changes can be found. In some cases X-ray of the lungs may be unchanged despite the presence of respiratory complaints, while Computed tomography images different changes. Besides images tests for the diagnosis of CMV-pneumonia there are various quantitative and qualitative methods proving CMV-virus in blood, body fluids or tissues. The differential diagnosis of the CMV pneumonia includes bacterial, viral and fungal infections and some non-infection pulmonary diseases. Several antiviral drugs are used for CMV- treatment and prevention-Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir, Foscarnet, hyper-CMV immunoglobulin. Of course, the primary objective in the fight against CMV-infection is its prevention by prophylactic and preemptive care.

**Keywords:** Cytomegalovirus, renal transplantation, CMV-pneumonia, antiviral drugs, prophylactic, preemptive care.

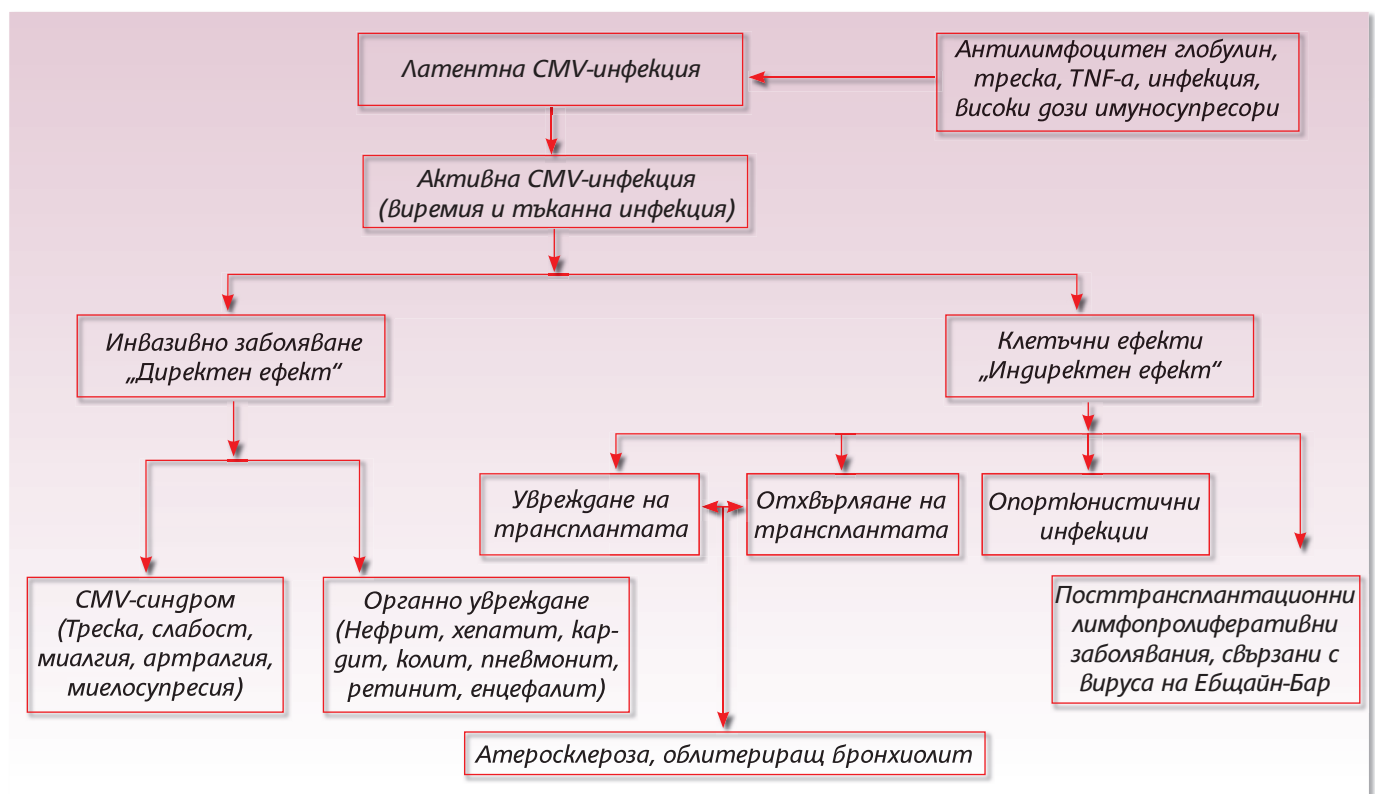
Солидната органна трансплантация като лечение на крайна степен на бъбречна недостатъчност придобива все по-голямо значение в последните години. Новите подобрени хирургични техники, имunosупресиращи агенти и грижи след трансплантацията спомагат за удължаване на продължителността и качеството на живот при тези пациенти. Бъбречната трансплантация е най-често извършваната органна трансплантация, в около 60% от всички случаи. Хроничната имunosупресия е от особена важност за преживяването на алографта, но от друга страна тя увеличава риска от развитие на летални инфекциозни усложнения, особено пневмонии.<sup>2</sup> Най-важният вирусен патоген, отговорен за развитие на пневмонии при пациенти след солидна органна трансплантация,

и в частност след бъбречна трансплантация, е Cytomegalovirus (CMV).<sup>19</sup> За първична CMV-инфекция говорим в случаите на реактивация на вирус, пренесен от донора в серонегативен реципиент.

Вторичната инфекция е в резултат на ендогенно активиране на латентна инфекция в серопозитивен реципиент или на реактивиране на вирус от донора в серопозитивен реципиент. Установено е, че 60–90% от всички кандидати за бъбречна трансплантация са с латентна CMV-инфекция, но само около 20–60% от тях развиват клинично изявено заболяване.<sup>20</sup> Вариациите в развитието на инфекцията зависят от CMV-серостатуса на донора и реципиента. Без профилактика CMV-инфекция се появява в 65,9–88% от случаите серонегативен реципиент – серопозитивен донор и в 50–80% от случаите на позитивни донор и реципиент. Клиничната изява на CMV-инфекцията варира от асимптомно CMV-ДНК-носителство до изявено заболяване, протичащо с грипозни симптоми или със засягане на таргетните органи – некротизиращ ларингит, пневмонит, хепатит, холангит, енцефалит и др. Cytomegalovirus причинява както инвазивно заболяване (директен ефект), така и имунологичен феномен (индиректни ефекти), включващи реакция на отхвърляне на присадката и предразположение към опортюнистични инфекции. Това се дължи на CMV-асоцираната

мононуклеоза, намалената лимфоцитна пролиферация в отговор на митогени и херпесни антигени, намалената продукция на интерферон и преваляване на Т-супресорите пред Т-хелперните клетки (фиг. 1).

След началната инфекция, CMV-вирусът остава да персистира в гостоприемника, като в тези случаи клетките от миелоидната редица представляват важен резервоар. CMV-ДНК се открива в CD34+ миелоидните клетки предшественици, CD14+ моноцитите, гендритните клетки и мезакардиоцитите без видима вирусна репликация.<sup>7</sup> CMV-репликацията може да бъде открита при здрави CMV-серопозитивни индивиди, които са подложени на стрес, водещ до освобождаване на катехоламини, например поради хирургични манипулации. Същите предразполагащи условия се срещат и след аlogenна солидна органна трансплантация.<sup>7</sup> Вирусът може да се реактивира и поради имunosупресия и нарастваща продукция на цитокини и освобождаването им поради сепсис, реакция на отхвърляне или някои медикаменти, например моноклоналното антитяло муромонаб-CD3, известно като ОКТ3.<sup>5</sup> Хроничните заболявания, малнутрицията, метаболитните нарушения при пациентите, на които предстои бъбречна трансплантация, ги поставят в групата на високорисковите за инфекция дори в оперативния период. В първите шест месеца след трансплан-



Фиг. 1. Развитие на CMV-инфекцията

тацията се провежда активна имunosупресивна терапия, целяща да намали риска от реакция на отхвърляне. Основните използвани имunosупресивни агенти, като cyclosporine, tacrolimus и sirolimus, предотвратяват IL-2 продукцията и като резултат потискат Т-лимфоцитите.<sup>2</sup> Тази супресия на клетъчно-медицирания имунитет увеличава риска от развитие на CMV-пневмония, особено в първите 6 месеца след операцията.<sup>19, 9</sup> Основните рискове за развитие на инфекция произтичат от репликацията на CMV, която води до високи вирусни нива. Доказаните рискови фактори, като серопозитивен донор, серонегативен реципиент и пост-трансплантационна виремия, могат да се обяснят с високото вирусно натоварване.<sup>8</sup> Обратната зависимост между вирусното натоварване и риска от развитие на болестта не е линейна, а сигмоидна, което предполага прагова концепция в патогенезата на болестта.<sup>8</sup> Може да се предположи, че с нарастващата вирусна репликация се инфектират все повече нови клетки, като в даден момент от този процес на разпространение се инфектират и ендотелните клетки. Мононуклеарните клетки и полиморфонуклеарните левкоцити поглъщат по инфектирания ендотел и поглъщат вируса заедно с неговия pp65 матриксен протеин. Инфектираните ендотелни клетки се отделят от ендovasкуларната линия и могат да бъдат открити в периферната кръв като цитомегални ендотелни клетки. Тези големи клетки (над 35  $\mu\text{m}$ ) могат да запушат белодробните капилляри и да спомогнат за разпространение на инфекцията в белите дробове. CMV индуцира инфламаторен отговор с локална продукция на цитокини като IL-1, IL-6 и TNF $\alpha$ , които участват в патогенезата на пневмонитите. Друг възможен механизъм на тъканната увреда е активирането на комплемента, което се доказва при активна CMV инфекция.<sup>5</sup>

Според различните проучвания сред пациенти след бъбречна трансплантация CMV-индуцираната пневмония е с честота от 2 до 10%.<sup>3</sup> Описани са и случаи на субклинични пневмонити при реципиенти с CMV-инфекция и липса на клинични изяви.<sup>5</sup> CMV-пневмонията протича с температура и симптоми от страна на дихателната система, наличие на белодробни инфилтрати и откриване на CMV-вирус в белите дробове при липса на други респираторни патогени.<sup>20</sup> Развитие на тази пневмония зависи от нивото на имunosупресията и предшестващия CMV-серостатус. CMV-негативните реципиенти, получаващи бъбрек от CMV-негативни донори, имат ниска честота на CMV-инфекция. В случай че се

появи инфекция в тези пациенти, това може да се дължи на фалшиво-негативни резултати на донора или реципиента, инфекция, придобита в обществото, или периоперативна трансфузия на левкоцит-съдържаща кръв.

В последния случай използването на делевоцитна кръв доказано намалява риска от трансмисия на вируса. В случай на серонегативен реципиент и серопозитивен донор и без провеждане на профилактика в 70–90% от случаите може да се появи първична CMV-инфекция. В 50 до 80% от тези пациенти е възможно развитието на CMV болест и в около 30% – на CMV-пневмония, което определя пневмонията като основна причина за заболяемост и смъртност. При липса на профилактична терапия смъртността е над 15%. Над 70% от CMV-серопозитивните трансплантирани реципиенти показват белези на CMV-реактивация след трансплантацията, но само 20% развиват CMV-болест, включително пневмония.<sup>20</sup> CMV-инфекцията обикновено се появява в първия до шестия месец след трансплантацията, когато не е провеждана профилактика, или първия до четвъртия месец след преустановяване на CMV-профилактиката. Симптомите на CMV-пневмония са неспецифични – кашлица, диспнея, хипоксемия, температура (71%), задене (32%) и повръщане (25%).<sup>19</sup> Лабораторните изследвания показват следните отклонения: повишаване на креатинина (74%), тромбоцитопения (43%), повишена алкална фосфатаза (24%), левкоцитоза (22%) или левкопения (21%).<sup>16</sup> В някои случаи може да се наблюдава нетипична лимфоцитоза или леко повишение на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза и аланин-аминотрансфераза).<sup>20</sup>

По данни на Sarmiento и сътрудници в клинично проучване, обхващащо 29 пациенти след бъбречна трансплантация, е установено, че групата, в която е провеждано имunosупресивно лечение с mycophenolate mofetil, е с по-ниска честота на органно засягане от CMV в сравнение с тази на терапия с azathioprine. Имуносупресивната терапия, съдържаща tacrolimus или mycophenolate mofetil, се асоциира със значително по-висок процент на CMV-инфекции в сравнение с cyclosporine-базираната имунотерапия. Рисковите фактори за CMV-пневмония при пациенти след бъбречна трансплантация са представени в табл. 1.<sup>17</sup>

При пациенти с CMV-пневмония се установяват три основни вида рентгенологични промени, асоциирани с CMV-инфекцията: лобарни засенчвания, фокални паренхимни лезии и гвус-

транни ретикулонодуларни инфилтрати.<sup>19</sup> В някои случаи рентгенографията на белите дробове може да бъде без промяна въпреки наличието на респираторни оплаквания, докато при компютъртомографското изследване (СТ) се регистрират многобройни промени. СТ с висока резолюция показва промени тип „матово стъкло“, малки централобуларни нодули или белези на свръхраздуване на белите дробове.<sup>10</sup> СТ промените при CMV пневмония са неспецифични – чувствителност около 50% и позитивно предсказващо ниво само 26% за диагностициране на CMV пневмония.<sup>6</sup> Освен образните изследвания (рентгенография и компютъртомография), за диагностицирането на CMV-пневмонията се използват различни методи, доказващи CMV-вируса в кръв, телесни течности или тъкани. Това може да стане чрез култивиране на вируса и откриване на CMV-генетичен материал. Методите могат да бъдат както качествени – доказващи наличието или липсата на вируса, така и количествени – измерващи вирусната концентрация.<sup>7</sup>

### Изследване на антитела

Чрез метода ELISA се доказва наличието на IgG или IgM антитела в серум, церебро-спинална течност и плазма. Методите могат да бъдат количествени и качествени. IgM антителата са белег на активна инфекция, като са най-силно повишени обикновено в първите 1–2 седмици от началото на болестта. Възможно е да се повишат и при реактивация на инфекцията. IgG антителата се появяват по време на активната инфекция, но остават да персистират до края на живота. Високите нива на IgG антитела не са от особено клинично значение, но случаите на значителното им повишение при повторно изследване след 2–3-седмичен период говори за активна инфекция или реактивация. Едновременно откриване на CMV IgG и IgM антитела е белег на новопоявила се инфекция или за реактивиране на стара инфекция. Когато се откриват само IgM антитела, се касае за скоршна инфекция.

#### Рискови фактори

1. Серопозитивен донор, серонегативен реципиент
2. Посттрансплантационна вирусемия
3. Лечение с ОКТЗ или антитимусен глобулин (ATG)
4. Имуносупресивна терапия с tacrolimus или mycophenolate mofetil

Табл. 1. Рискови фактори за CMV-пневмония при бъбречно-трансплантирани пациенти

### Диагностика на CMV чрез клетъчни култури

Класическият начин за култивиране на CMV вируса обикновено отнема седмици, затова е заменен от съвременни бързи методи с възможност за позитивиране на резултатите го 24–48 часа. За разлика от класическия метод, тези техники не са зависими от цитопатичните прояви в тъканни култури. При тези методи флуоресцентно маркирани моноклонални антитела се свързват с CMV-антиген, който се експресира в ранните фази на вирусната репликация. Доказването чрез тези методи на CMV в БАЛ е белег на вирусна инфекция, но не и задължително на CMV-пневмония.<sup>20</sup>

### Антигенемия

Чрез използването на моноклонално антитяло към pp65 антиген е възможно извършването на CMV pp65 антигенен анализ. Резултатите се отчитат като брой клетки на 100 000 левкоцита. При симптоматични бъбречно-трансплантирани пациенти позитивна pp65 антигенемия при гранични стойности от 10 позитивни клетки/10<sup>5</sup> гранулоцити е свързана с 86–92% чувствителност и 65–70% специфичност за диагностицирането на CMV болестта.<sup>1, 18</sup> При гранични стойности 100 позитивни клетки/10<sup>5</sup> гранулоцити сензитивността нараства на 100%, а специфичността съответно на 96%. В случаите на предсказване на вероятността от развитие на болестта при асимптомни пациенти с CMV-антигенемия чувствителността е само 46%, а специфичността – 73%.<sup>1</sup>

### Полимеразо-верижна реакция – PCR

Възможни са количествени и качествени CMV-PCR методи при изследване на цяла кръв, левкоцити или плазма.<sup>7</sup> В сравнение с CMV-pp65 антигенемията, CMV-PCR (повече от 130 CMV-ДНК копия/10<sup>5</sup> левкоцити в периферна кръв) е с чувствителност 95% и специфичност 50% при диагностицирането на CMV-болестта. Ниската специфичност се дължи на CMV-ДНК-емията, която се открива при много асимптомни пациенти. Количествените PCR методи могат да се използват и за контрол на антивирусното лечение.<sup>15</sup> Количествения CMV-PCR анализ и количественият анализ на антигенемията не винаги показват паралелни промени в CMV-вирусното натоварване. С помощта на количествен CMV-PCR анализ е доказано, че при трансплантирани, антиген-негативни пациенти без неутропения може да има високи вирусни нива в плазмата. Изглежда двата метода са взаимно допълващи се при диагностиката и лечението на CMV-болест-

та, като CMV-pp65 може да се използва за мониторинг на лечението на CMV-болестта.<sup>15</sup>

### Диагностика на CMV-вируса чрез РНК сонди

РНК-сонди са използвани за откриване на CMV-ДНК. Опититът с тези методи е ограничен, но показва обещаващи резултати.<sup>7</sup>

### Количествен анализ на CMV-матричната РНК

Методът се основава на принципа на амплификация на специфичен за вируса CMV участък от матричната РНК с последващ количествен анализ на pp67.<sup>7</sup> В сравнение с CMV pp65 антигенемията, РНК-количественият анализ има сензитивност около 20% и специфичност около 93%.

### Конвенционална цитология от БАЛ

Ядрените и цитоплазмените включвания, откривани при цитологично изследване на БАЛ, са отличителен белег на CMV-болестта. Въпреки че сензитивността на CMV-включвания от БАЛ е само около 36,3%, специфичността за CMV-болестта е много висока – около 99,3%.<sup>20</sup> Липсата на тези включвания в случаите на позитивна инфекция, доказана чрез културелни или PCR-методи, може да се обясни с ниските нива на вирусна репликация или лоши оцветителни техники. В случаите на напреднала CMV-инфекция пълната вирусна репликация с развитие на цитопатичен ефект довежда до появата на типични включвания. По тази причина конвенционалната цитология не винаги може да открие ранния стадий на CMV-инфекцията, което обяснява ниската сензитивност на този тест при диагностика на CMV-болестта. Сигурната диагноза CMV-пневмония може да се постави след хистологично изследване на белодробна тъкан, получена след трансbronхиална или отворена белодробна биопсия. Характерните промени са наличие на вирусни клетки, възпалителна реакция и тъканна деструкция.<sup>20</sup> Тъй като трансbronхиалната и отворената белодробна биопсия са инвазивни изследвания, свързани с голям брой усложнения, в практиката се предпочитат неинвазивни или по-малко инвазивни изследвания с цел избягване на усложненията.

На първо място в диференциалната диагноза на CMV-пневмонията влизат в съображение всички вирусни пневмонии – HSV, VZV, RSV, Parainfluenza и Influenza. *Pneumocystis jirovecii*, наричана в миналото *Pneumocystis carinii*, като един от основните причинители на пневмонии при пациенти след бъбречна трансплантация, често създава диференциално-диагностични

трудности. В съображение влизат и редица бактериални и гъбични инфекции, както и някои лимфоми с белодробно засягане. В диференциално-диагностичен план не бива да се забравят и неинфекциозните белодробни заболявания, често срещани при имunosупресирани пациенти след бъбречна трансплантация. Най-чести от тях са медикаментозната токсичност и дифузната алвеоларна хеморагия.<sup>2, 9, 20</sup>

Няколко антивирусни препарата намират приложение в лечението и профилактиката на CMV: Ganciclovir – перорален и венозен, Valganciclovir, Cidofovir, Foscarnet, хиперимунен CMV имуноглобулин. Разбира се, основната цел в борбата с CMV-инфекцията е нейното предотвратяване чрез профилактика.

Ganciclovir е нуклеозиден аналог, доказал своята ефективност при лечение на CMV-пневмония при пациенти след бъбречна трансплантация.<sup>4</sup> Ефективността на интравенозно приложен Ganciclovir 5 mg/kg два пъти дневно е 91,5%, докато перорална доза от 1 g Ganciclovir три пъти дневно е 46,5%.<sup>8</sup> Основните странични ефекти на терапията с Ganciclovir са гранулоцитопения, тромбоцитопения, азооспермия и покачване на нивото на серумния креатинин при продължително лечение.<sup>4</sup> Продължителната употреба на Ganciclovir обаче води до развитие на резистентност. Предполага се, че вирусната резистентност се дължи на мутация в UL97 гена, отговорен за синтеза на протеинкиназата или на този, отговорен за синтеза на ДНК-полимеразата. Резистентност се развива в около 7% от донор позитивните/реципиент негативни пациенти, като такава не е отчетена във вирус серонегативните реципиенти.<sup>4, 9</sup> След 1989 г. са описани случаи на CMV-щамове, резистентни на Ganciclovir. В тези случаи средство на избор е Foscarnet (директен инхибитор на вирусната ДНК-полимераза). Страничните ефекти на лечението с Foscarnet са бъбречна недостатъчност, припадъци и хипокалциемия. Cidofovir е нуклеозиден аналог с антивирусна активност, но страничните му ефекти, особено нефротоксичността, ограничават неговото приложение. Комбинирана терапия с Ganciclovir-Foscarnet също е използвана за лечение на CMV-инфекция, но данните са малко. Резултатите от едно рандомизирано проучване при пациенти с аlogenно трансплантирани стволови клетки и такива със солидна органна трансплантация, при което е сравнен ефектът от комбинирано лечение с Ganciclovir и Foscarnet спрямо самостоятелното лечение с Ganciclovir, не потвърждава синергичния ефект при комбинирана терапия.<sup>7</sup>

След започване на антивирусната терапия рр65 антигенемията и PCR остават положителни по-продължително в сравнение с културелните методи на изследване. Valganciclovir е продукт за перорално приложение, производно на ganciclovir с приблизително 10 пъти по-голяма бионаличност в сравнение с пероралния ganciclovir.<sup>13</sup> Valganciclovir е по-безопасен и ефективен в сравнение с ganciclovir, като при лечението с него се наблюдава по-малък риск от развитие на резистентност. В някои контролирани проучвания при пациенти след солидни органични трансплантации е доказано, че пероралният Valganciclovir е със същия добър ефект при лечение на симптоматична CMV инфекция, както и венозно приложение ganciclovir.<sup>11</sup>

Без профилактика симптоматична CMV-инфекция се появява в около 20–40% от бъбречно-трансплантираните пациенти. Не е известен оптималният срок за профилактика. Правени са проучвания с приложение на орален Acyclovir, Ganciclovir и Valganciclovir при пациенти след бъбречна трансплантация. При високорискови реципиенти (донор-позитивни, реципиент-негативни) високи дози Acyclovir (3,200 mg/дневно) намаляват случаите на CMV-болестта. В едно проучване CMV-антигенемията е изследвана три месеца след бъбречната трансплантация, когато пациентите са били на профилактика с перорален Ganciclovir. След този 3-месечен период на профилактика е изследван рецидивът на антигенемията и симптомите на CMV при донор-позитивни, реципиент-негативни пациенти, но не и при донор-позитивни, реципиент-позитивни. В това проучване се предполага, че 3-месечният период на профилактика с перорален Ganciclovir е достатъчен при донор-позитивни, реципиент-позитивни пациенти, но може би в случаите на донор-позитивни, реципиент-негативни пациенти е необходим по-продължителен период на профилактика. В повечето клиници се предпочита тримесечен период на профилактика. Профилактиката с ganciclovir е ефективна по отношение на редуциране на CMV-болестта при високо рискови пациенти, но същевременно може да доведе до продължително, скъпо струващо лечение със значителни странични ефекти и развитие на вирусна резистентност.<sup>12</sup> Пероралният Valganciclovir, използван за профилактика, е със същия клиничен ефект като пероралния ganciclovir, но с по-добра поносимост и по-нисък риск за развитие на резистентност.<sup>14</sup>

Целта на превантивното лечение (preemptive strategy) е да се предотврати развитието на сим-

птоматична инфекция при асимптомни пациенти. В тези случаи, чрез периодичния мониторинг на CMV-ДНК-PCR или рр65-антигенемията е възможна ранна детекция на системната инфекция. Това дава възможност за своевременно лечение, което може да намали заболеваемостта и смъртността. Превантивното лечение с *ganciclovir* показва значителна ефективност по отношение на преживяемостта на графта и реципиента. Същевременно то е икономически по-изгодно в сравнение с профилактиката, тъй като обхваща по-малка група пациенти. Разбира се, този вид терапия изисква често мониториране, като може би не предотвратява риска от отхвърляне или дисфункция на алографта, развитие на опортюнистични инфекции и смъртността, които са по-високи при пациенти с асимптоматична CMV-репликация. По отношение на ефективността на превантивното лечение с пероралния valganciclovir спрямо интравенозния ganciclovir до момента са правени единични, но нерандомизирани проучвания. Същевременно провежданите до момента сравнителни проучвания показват противоречиви резултати по отношение на предимствата на профилактиката или превантивното лечение.<sup>7</sup>

CMV-инфекцията е често срещана сред пациентите след бъбречна трансплантация. Първичната инфекция, реактивацията или вирусната суперинфекция могат да протекат като носителство без клинична изява, „грипоподобен синдром“ или активно заболяване. Един от таргетните органи в тези случаи са белите дробове. CMV-пневмонията остава една от водещите причини за заболеваемост и смъртност сред пациентите след бъбречна трансплантация. Със съвременните диагностични и лечебни средства се наблюдава отчетлив ефект в борбата с CMV-инфекцията, но основна цел си остава предотвратяването ѝ чрез профилактика.

#### Литература

1. Bernabeu-Wittel M, Pachón-Ibáñez J, Cisneros E, et al. Quantitative pp65 antigenemia in the diagnosis of cytomegalovirus disease: Prospective assessment in a cohort of solid organ transplant recipients. *J infect.* 2005; 51:188–194.
2. Chakinala M, Trulock E. Pneumonia in the solid organ transplant patient. *Clin Chest Med.* 2005; 26:113–121.
3. Chang G, Wu C, Pan S, et al. The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and noninvasive procedures. *Chest.* 2004; 125:541–547.
4. Crumacker C. Drug therapy: Ganciclovir. *N Engl J Med.* 1996; 335:721–729.
5. de Maar E, Kas-Deelen A, van der Mark, TW, et al. Cytomegalovirus pneumonitis after kidney transplantation is not caused by plugging of cytomegalic endothelial cells only. *Transpl Int.* 1999; 12:56–62.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.