



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А.
Загадочный *Achromobacter*
- 14 Диникина Ю.В., Шагдилеева Е.В., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Авдеенко Ю.Л., Волкова А.Г., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Колбин А.С., Белогурова М.Б., Бойченко Э.Г., Клишко Н.Н.
Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукормикоза у детей: описание клинического случая и результаты многоцентрового исследования

Антимикробные препараты

- 23 Гомон Ю.М., Колбин А.С.
Проблемы оценки экономической эффективности антимикробных препаратов: опыт Российской Федерации

Антибиотикорезистентность

- 31 Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Козлов Р.С.
Практика локального мониторинга антибиотикорезистентности в стационарах различных регионов РФ
- 39 Петрова Л.В., Кузьменков А.Ю., Камышова Д.А., Виноградова А.Г., Гусаров В.Г., Замятин М.Н.
Опыт внедрения онлайн-платформы AMRcloud для локального мониторинга антибиотикорезистентности в многопрофильном стационаре
- 47 Кожушная О.С., Солопова Г.Г., Маркелов М.И., Орил А.Р., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н., Новичкова Г.А.
Мониторинг мутаций в гене *UL97* цитомегаловируса, ассоциированных с резистентностью к ганцикловиру, у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- 52 Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В., Зубарева Л.М., Кузьменков А.Ю., Колесникова Е.А., Трушин И.В., Борисов И.В., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Новикова О.П., Козлов Р.С.
Mycoplasma genitalium: мониторинг распространения мутаций, связанных с резистентностью к макролидам в России

Микробиологическая диагностика

- 61 Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Миронов К.О., Муравьев А.А.
Современные методы капсульного типирования *Streptococcus pneumoniae*: возможности и доступность для практической лаборатории
- 67 Ивойлов О.О., Кочетов А.Г., Тирских К.А.
Современный подход к хронометражу рабочих мест микробиологической лаборатории

Опыт работы

- 77 Черкасова Ю.И., Кремлева Е.А., Щетинина Ю.С., Сгибнев А.В.
Влияние местного применения раствора, содержащего ионы железа двухвалентного, на эффективность терапии рецидивирующего урогенитального трихомониаза у женщин
- 83 Степанов Н.А., Рукоусева Т.В., Бочанова Е.Н., Боровлева А.В., Ганжа А.В., Носов А.С., Еремина К.И., Соболева В.О.
Оценка микробного загрязнения смартфонов медицинских работников

Мониторинг мутаций в гене UL97 цитомегаловируса, ассоциированных с резистентностью к ганцикловиру, у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Кожушная О.С., Солопова Г.Г., Маркелов М.И., Орил А.Р., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н., Новичкова Г.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Олеся Сайдашевна Кожушная
Эл. почта: olesia.kozhushnaia@
fccho-moscow.ru

Ключевые слова: цитомегаловирус, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ганцикловир, резистентность, мутации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Провести генотипирование фосфотрансферазы UL97 цитомегаловируса (ЦМВ) с изучением мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ганцикловиру/валганцикловиру (ГЦВ/ВГЦВ), у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с подтвержденной ЦМВ-инфекцией.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное исследование в период 2020–2021 гг. были включены реципиенты аллогенной ТГСК в возрасте до 18 лет с подтвержденной ЦМВ-инфекцией, у которых при появлении критериев возможной лекарственной резистентности к ГЦВ/ВГЦВ проводили методом секвенирования по Сэнгеру с исследованием участка гена UL97, кодирующего аминокислоты фосфотрансферазы UL97 в пределах 425–670 кодонов.

Результаты. Из 168 пациентов с подтвержденной ЦМВ-инфекцией у 72 отмечались критерии возможной резистентности к ГЦВ/ВГЦВ. В результате секвенирования нуклеотидных последовательностей гена UL97 ЦМВ у 19 пациентов (11,3% от общего числа пациентов и 26,4% от пациентов с критериями резистентности) было идентифицировано 11 генотипов со следующими мутациями: H520Q, C592G, A594V, L595S, D605E, C603W, C607Y, C607F, M615V, M460V и E655K. Из них мутации, ассоциированные с устойчивостью ЦМВ к ГЦВ/ВГЦВ (H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, C607Y, C607F, M460V), были обнаружены у 12 пациентов (7% от общего числа пациентов и 9,7% от пациентов с критериями резистентности).

Выводы. В связи с высокой частотой выявления мутантной формы фосфотрансферазы UL97 у реципиентов аллогенной ТГСК с подтвержденной ЦМВ-инфекцией крайне актуальным является внедрение алгоритма по мониторингу резистентности к ГЦВ/ВГЦВ с целью своевременной модификации противовирусной терапии.

Original Article

Monitoring of resistance-associated mutations in UL97 gene of cytomegalovirus in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Kozhushnaya O.S., Solopova G.G., Markelov M.I., Oril A.R., Balashov D.N., Shelikhova L.N., Novichkova G.A.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Contacts:

Olesya S. Kozhushnaya
E-mail: olesia.kozhushnaia@
fccho-moscow.ru

Key words: cytomegalovirus, allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells, ganciclovir, resistance, mutations.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To perform genotyping of cytomegalovirus (CMV) phosphotransferase UL97 and investigate mutations associated with ganciclovir/valganciclovir (GCV/VGCV) resistance in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with confirmed CMV infection.

Materials and methods. This single-center prospective study was conducted from January 2020 to December 2021 and enrolled allogeneic HSCT recipients under 18 years of age with confirmed CMV infection. In case of possible GCV resistance, molecular genotyping with Sanger sequencing was performed. The search for mutations in the UL97 gene was carried out in the range of 425–670 codons.

Results. Out of 168 patients with confirmed CMV infection, 72 patients met the criteria for possible resistance to GCV/VGCV. As a result of nucleotide sequencing of the CMV UL97 gene in 19 patients (11.3% of a total number of patients and 26.4% of patients meeting the resistance criteria) 11 genotypes of the following mutations were identified: H520Q, C592G, A594V, L595S, D605E, C603W, C607Y, C607F, M615V, M460V and E655K. The following mutations associated with resistance to HCV/VHCV: H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, C607Y, C607F, M460V were found in 12 patients (7% of a total number of patients and 9.7% of patients meeting the resistance criteria).

Conclusions. Due to a high frequency of detection of the mutant form of phosphotransferase UL97 in allogeneic HSCT recipients with confirmed CMV infection, it is important to implement monitoring of resistant-associated mutations in order to administer appropriate antiviral therapy.

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция – это вирусное инфекционное заболевание человека, возбудителем которого является ДНК-содержащий цитомегаловирус из семейства герпесвирусов. Наиболее часто инфицирование ЦМВ происходит среди новорожденных детей и пациентов с иммунодефицитными состояниями, в том числе реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и солидных органов. Активация латентного вируса, высокая вирусная нагрузка, длительная противовирусная терапия и, как следствие, появление резистентности к противовирусным препаратам являются серьезной проблемой у иммунокомпрометированных пациентов и могут приводить к увеличению заболеваемости и смертности [1–3].

Ганцикловир (ГЦВ) и валганцикловир (ВГЦВ) являются препаратами первого выбора и широко используются для профилактики и лечения ЦМВ-инфекции. Проникая в инфицированные ЦМВ клетки, ГЦВ/ВГЦВ фосфорилируется фосфотрансферазой UL97 и другими клеточными киназами в ганцикловир трифосфат, который конкурентно ингибирует репликацию вируса [4]. При проведении длительной терапии, а также в ходе естественного мутационного процесса, ЦМВ может приобрести устойчивость к противовирусным препаратам. У 85–95% пациентов резистентность к ГЦВ/ВГЦВ первоначально возникает в результате мутаций в гене *UL97*, реже – за счет мутаций в гене ДНК-полимеразы *UL54* [5].

В ряде исследований было установлено, что нуклеотидные замены, связанные с устойчивостью к ГЦВ/ВГЦВ, сгруппированы в консервативных областях гена *UL97*, преимущественно в кодонах 460, 520 и 590–607, и приводят к образованию неактивного в отношении ГЦВ фермента UL97 или фермента с низким уровнем активности [6–8]. При появлении данных мутаций необходима коррекция терапии: либо увеличение дозы препарата (мутации С603S, С607F, С592G), либо замена альтернативными препаратами (мутации Н520Q, А594V, С603W и др.) [6, 7].

Цель исследования – разработать алгоритм генотипирования *UL97*, изучить мутации *UL97* ЦМВ, ассоциированные с устойчивостью к ГЦВ/ВГЦВ у детей после аллогенной ТГСК с подтвержденной ЦМВ-инфекцией, а также сопоставить полученные результаты с течением инфекции и проводимой терапией.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование были включены реципиенты аллогенной ТГСК в возрасте до 18 лет с подтвержденной ЦМВ-инфекцией, находящиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» в период 2020–2021 гг. Диагноз ЦМВ-инфекции у пациентов устанавливали при обнаружении ЦМВ в цельной крови в количестве > 500 копий/мл на фоне ежедневного мониторинга с помощью качественной и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). При развитии критериев возможной лекарственной резистентности – прогрессивного или волнообразного

роста вирусной нагрузки ЦМВ на фоне противовирусной терапии – проводили поиск мутаций в гене *UL97*.

Выделение ДНК из крови пациентов осуществляли с использованием набора реагентов «Магно-Сорб» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия), определение вирусной нагрузки ЦМВ – «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия), в соответствии с инструкциями производителя. Поиск мутаций в гене *UL97* ЦМВ проводили методом секвенирования по Сенгеру. Амплификацию фрагмента гена *UL97* ЦМВ проводили с помощью двух реакций ПЦР (ПЦР I, ПЦР II) с использованием реагентов «Евроген» (Россия) с модификацией описанной ранее методики [9]. В расчете на одну пробирку использовали следующие смеси для амплификации: 5x qPCRmix-HS реакционная смесь 5 мкл, 50x dNTPs 0,1 мкл, праймеры для ПЦР I CMV-fov acaacgtcacgggtacatcga (10мкМ), CMV-rew gtcgtagtccaactcgaga (10мкМ) по 1 мкл, праймеры для ПЦР II CMV-fov acaacgtcacgggtacatcga (10мкМ), CMV-rew2 cgaacagaggacatcttgg (10мкМ) по 1 мкл. В ПЦР I в качестве матрицы вносили 10 мкл ДНК ЦМВ исследуемого образца. В ПЦР II вносили 1 мкл продукта амплификации ПЦР I. В качестве отрицательного контроля использовали dH₂O. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл. ПЦР проводили в амплификаторе C1000 Touch 96 (Bio-Rad, США) при температурных режимах: 95°C 5 мин.; 32 цикла: 95°C 10 с., 55°C 40 с., 72°C 60 с. и 72°C 5 мин. для ПЦР I и 95°C 5 мин.; 5 циклов: 95°C 10 с., 64°C 10 с., 72°C 30 с.; 25 циклов: 95°C 10 с., 60°C 15 с., 72°C 30 с. и 72°C 5 мин. для ПЦР II. Полученные продукты ПЦР II детектировали в 1% агарозном геле с последующей очисткой ферментами ExoSAP-IT (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя. Постановку реакций секвенирования осуществляли с применением реагентов Big Dye (Thermo Fisher Scientific, США). В качестве праймеров для секвенирования использовали праймеры CMVfov и CMVrew2. После завершения секвенирования на автоматическом секвенаторе ABI 3500XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) полученные данные анализировали с помощью программ Sequencing Analysis 7 и nucleotide BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). На втором этапе анализа сравнивали последовательности нуклеотидов с референсной последовательностью гена *UL97* штамма Merlin на платформе MRA ulm Ульского университета (Германия) (www.informatik.uni-ulm.de/ni/mitarbeiter/HKestler/mra/app/index.php?plugin=form).

Результаты

В период 2020–2021 гг. в исследование было включено 168 пациентов после аллогенной ТГСК с доказанной ЦМВ-инфекцией и значением ЦМВ > 500 копий/мл. Критерии возможной резистентности к ГЦВ/ВГЦВ (прогрессивное или волнообразное увеличение вирусной нагрузки > 1000 копий/мл) с необходимостью поиска мутаций в гене *UL97* были зафиксированы у 72 пациентов с медианой возраста 8,5 лет (0–17 лет) и соотношением мальчиков и девочек 2:1.

Таблица 1. Обнаруженные нуклеотидные замены в гене *UL97*, приводящие к аминокислотным изменениям в белковой цепи *UL97* ЦМВ

№ пациента	Номер кодона	Мутация	Замена нуклеотидов (в контексте триплетного кодона)	Замена аминокислот
29	460	M460V	ATG→ATC	Met→Ile
35, 62	520	H520Q	CAT→CAA	His→Gln
3, 37	592	C592G	TGC→GGC	Cys→Gly
10, 28, 30, 5, 62	594	A594V	GCG→GTG	Ala→Val
29	595	L595S	TTG→AGT	Leu→Ser
12	603	C603W	TGT→TGG	Cys→Trp
3, 6, 20, 24, 26, 47, 56, 66	605	D605E	GAC→GAG	Asp→Glu
5	607	C607F	TGT→TTT	Cys→Phe
44	607	C607Y	TGT→TAT	Cys→Tyr
56	615	M615V	ATG→GTG	Met→Val
50	655	E655K	GAA→AAA	Glu→Lys

Таблица 2. Типы комплексных мутаций у пациентов

№ пациента	Тип мутации <i>UL97</i>
3	C592G, D605E
29	L595S, M460V
56	A594V, D605E и M615V
62	H520Q, A594V

В результате секвенирования нуклеотидных последовательностей гена *UL97* у 19 пациентов (26,4%) было обнаружено 11 генотипов ЦМВ со следующими мутациями *UL97*: H520Q, C592G, A594V, L595S, D605E, C603W, C607Y, C607F, M615V, M460V и E655K (Таблица 1). Самыми распространенными оказались мутации D605E и A594V, с частотой встречаемости 11% и 7% соответственно. У четырех пациентов были выявлены комплексные мутации (Таблица 2).

Обсуждение

Реципиенты аллогенной ТГСК с течением ЦМВ-инфекции подвержены более высокому риску формирования устойчивости к противовирусным препаратам. Проведение генотипического анализа образцов ДНК ЦМВ очень актуально для своевременного обнаружения мутаций и подбора эффективной противовирусной терапии [2]. Исследования показали, что у данной когорты пациентов развитие лекарственной устойчивости ЦМВ к ГЦВ/ВГЦВ наиболее часто ассоциировано с мутациями гена *UL97* и реже – гена ДНК-полимеразы *UL54* [10–12].

Описаны множественные мутации *UL97*, однако «каноническими» и составляющими > 85% всех определяемых мутаций являются M460V, C592G, H520Q, A594V, L595S, C603S [13]. Практически все они приводят к 5–15-кратному увеличению фенотипического

потенциала устойчивости [14]. Фенотипический потенциал устойчивости вычисляется опытным путем как отношение половины ингибирующей концентрации (ИК₅₀) противовирусного препарата для мутантного типа к ИК₅₀ для дикого типа и известен для многих мутаций [4, 15–18]. Пациентам, у которых фенотипический потенциал устойчивости обнаруженных мутаций равен 5 и более, рекомендуется перейти на другой препарат и избегать монотерапии ГЦВ/ВГЦВ [14, 19].

В нашем исследовании в результате генотипирования ЦМВ были обнаружены следующие мутации *UL97*: H520Q, C592G, A594V, L595S, D605E, C603W, C607Y, C607F, M615V, M460V и E655K. В соответствии с данными научной литературы, значения фенотипического потенциала устойчивости выявленных мутаций соответствовали следующим: 1) менее 5, из которых D605E, M615V и E655K являлись полиморфизмами без необходимости коррекции терапии, а C592G и C607F требовали повышения доз ГЦВ; 2) более 5 – H520Q, A594V, L595S, C603W, C607Y и M460V и требовали смены терапии на фоскарнет (ФОС) или сидофовир (СИД) [10, 14, 16, 19, 20]. Таким образом, у пациентов с увеличением вирусной нагрузки ЦМВ в крови > 1000 копий/мл на фоне проводимой терапии ГЦВ в 17% случаев были обнаружены мутации гена *UL97*, что требовало проведения коррекции терапии – увеличения дозы ГЦВ (n = 2), назначения ФОС или СИД (n = 10). В двух случаях (пациенты 35 и 28) на фоне замены терапии мутации гена *UL97* не определялись, однако при возобновлении терапии ГЦВ наблюдались повторные подъемы вирусной нагрузки и идентификация мутантных форм ЦМВ.

Клинический пример №1.

Пациент 12 – мальчик 5 лет с диагнозом «острый нелимфобластный лейкоз», М4-иммуновариант, t (9;11). Состояние после аллогенной ТГСК от гаплоидентичного донора с проведением TCRab/CD19 деплеции, по-

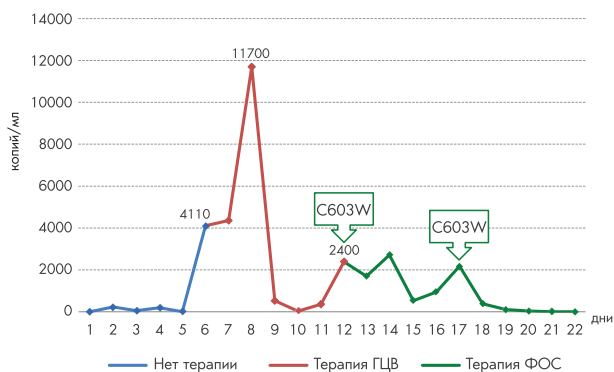


Рисунок 1. Динамика вирусной нагрузки у Пациента 12 на фоне еженедельного мониторинга ЦМВ

Выявленная мутация С603W и виды проводимой терапии обозначены цветом.

вторной аллогенной ТГСК от HLA-совместимого неродственного донора. При проведении еженедельного ЦМВ мониторинга отмечалось развитие виремии до 4110 копий/мл. После назначения терапии ГЦВ отмечался рост вирусной нагрузки ЦМВ до 11700 копий/мл. В соответствии с критериями исследования было проведено генотипирование, мутации гена *UL97* обнаружены не были, поэтому была продолжена терапия ГЦВ, на фоне которой отмечалось снижение вирусной нагрузки. В связи с дальнейшим ростом числа копий ЦМВ неоднократно проводили повторное генотипирование, по результатам которого выявлена мутация С603W. Принимая во внимание высокий фенотипический потенциал резистентности к ГЦВ, терапия была модифицирована на ФОС. На фоне терапии ФОС вирусная нагрузка имела волнообразный характер с достижением клиренса в течение 5 недель и дальнейшей отменой противовирусной терапии.

Клинический пример №2.

Пациент 29 – мальчик 9 лет с диагнозом «анемия Фанкони». Состояние после аллогенной ТГСК с проведением TCRab/CD19-деплеции от гаплоидентичного донора. При еженедельном мониторинге ЦМВ отмечено развитие виремии с уровнем ЦМВ в крови 1970 копий/мл, по поводу чего пациенту была назначена терапия ГЦВ (Рисунок 2). На фоне проводимой терапии отмечался волнообразный подъем вирусной нагрузки с последующим достижением отрицательных значений ЦМВ в крови и отменой терапии. В связи с повторным подъемом вирусной нагрузки ЦМВ было проведено генотипирование *UL97*, по результатам которого выявлена мутация L595S, ассоциированная с резистентностью к ГЦВ. Для дальнейшей терапии был назначен ФОС, на фоне

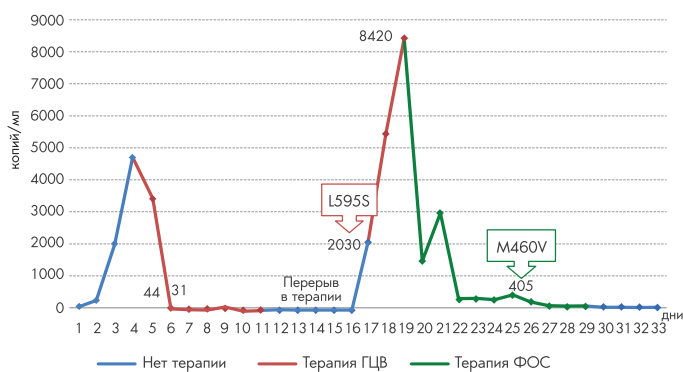


Рисунок 2. Динамика вирусной нагрузки у Пациента 29 на фоне еженедельного мониторинга ЦМВ

Выявленные мутации L595S, M460V и виды проводимой терапии обозначены цветом.

которого отмечалось значимое снижение количества копий ЦМВ в крови. Повторное проведение генотипирования на фоне виремии ЦМВ 405 копий/мл вируса выявило новую мутацию устойчивости к ГЦВ M460V, поэтому терапия ФОС была продолжена.

Заключение

Устойчивость ЦМВ к противовирусным препаратам является серьезной угрозой для реципиентов аллогенной ТГСК детского возраста. При назначении терапии необходимо учитывать факторы риска появления устойчивости ЦМВ к ГЦВ и своевременно проводить генотипирование для обнаружения мутаций [21]. В нашем исследовании было показано, что повторный подъем вирусной нагрузки ЦМВ в крови пациентов на фоне терапии ГЦВ может происходить в течение 1–3 месяцев от начала терапии и часто сопровождается выявлением мутаций резистентности ЦМВ к ГЦВ. Таким образом, увеличение вирусной нагрузки ЦМВ более чем в 10 раз как минимум через 2 недели терапии ГЦВ ассоциировано с появлением мутантных форм вирусов, резистентных к ГЦВ, что согласуется с данными международных исследований [3, 22]. Своевременная модификация терапии (увеличение дозы ГЦВ или замена препарата) приводят к значимому снижению вирусной нагрузки ЦМВ и достижению выздоровления. В связи с двумя случаями повторного обнаружения мутаций гена *UL97* на фоне возобновления терапии ГЦВ существует вероятность того, что полной элиминации мутантных типов ЦМВ может не происходить. Это требует дальнейшего изучения и сопоставления результатов мониторинга вирусной нагрузки ЦМВ, типов мутаций и проводимой противовирусной терапии.

Литература

- Lurain N.S., Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):689-712. DOI: 10.1128/CMR.00009-10
- Eckle T., Prix L., Jahn G., Klingebiel T., Handgretinger R., Selle B., et al. Drug-resistant human cytomegalovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation may have different clinical outcomes. *Blood.* 2000;96(9):3286-3289. PMID: 11050017
- Ljungman P., Camara R., Robin C., Crocchiolo R., Einsele H., Hill A.J., et al. Guidelines for management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e260-e272 DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0
- Chou S., Waldemer R.H., Senters A.E., Michels K.S., Kemble G.W., Miner R.C., et al. Cytomegalovirus UL97 phosphotransferase mutations that affect susceptibility to ganciclovir. *J Infect Dis.* 2002;15;185(2):162-169. DOI: 10.1086/338362
- Smith I.L., Cherrington J.M., Jiles R.E., Fuller M.D., Freeman W.R., Spector S.A. High-level resistance of cytomegalovirus to ganciclovir is associated with alterations in both the UL97 and DNA polymerase genes. *J Infect Dis.* 1997;176(1):69-77. DOI: 10.1086/514041
- Boivin G., Goyette N., Gilbert C., Covington E. Analysis of cytomegalovirus DNA polymerase (UL54) mutations in solid organ transplant patients receiving valganciclovir or ganciclovir prophylaxis. *J Med Virol.* 2005;77(3):425-429. DOI: 10.1002/jmv.20471
- Chou S., Lurain N.S., Weinberg A., Cai G.Y., Sharma P.L., Crumpacker C.S. Interstrain variation in the human cytomegalovirus DNA polymerase sequence and its effect on genotypic diagnosis of antiviral drug resistance. *Adult AIDS Clinical Trials Group CMV Laboratories. Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(6):1500-1502. DOI: 10.1128/AAC.43.6.1500
- Demin M.V., Tikhomirov D.S., Biderman B.V., Glinshchikova O.A., Drovok M.Yu., Sudarikov A.B., et al. Mutations in the cytomegalovirus UL97 gene associated with ganciclovir resistance in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia.* 2019;21(4):352-357. Russian. (Демин М.В., Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Судариков А.Б. и соавт. Мутации в гене UL97 цитомегаловируса, ассоциированные с устойчивостью к ганцикловиру, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(4):352-357.) DOI: 10.36488/стас.2019.4.352-357
- Lurain N.S., Weinberg A., Crumpacker C.S., Chou S., Adult AIDS Clinical Trials Group-CMV Laboratories. Sequencing of cytomegalovirus UL97 gene for genotypic antiviral resistance testing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(10):2775-2780. DOI: 10.1128/AAC.45.10.2775-2780.2001
- Drouot E., Piret J., Lebel M.H., Boivin G. Characterization of multiple cytomegalovirus drug resistance mutations detected in a hematopoietic stem cell transplant recipient by recombinant phenotyping. *J Clin Microbiol.* 2014;52(11):4043-4046. DOI: 10.1128/JCM.02205-14
- Hamprecht K., Eckle T., Prix L., Faul C., Einsele H., Jahn G. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation: pitfalls of phenotypic diagnosis by *in vitro* selection of an UL97 mutant strain. *J Infect Dis.* 2003;187(1):139-143. DOI: 10.1086/346240
- Göhring K., Wolf D., Bethge W., Mikeler E., Faul C., Vogel W., et al. Dynamics of coexisting HCMV-UL97 and UL54 drug-resistance associated mutations in patients after haematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol.* 2013;57(1):43-49. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.01.003
- Kleiboeker S., Nutt J., Schindel B., Dannehl J., Hester J. Cytomegalovirus antiviral resistance: characterization of results from clinical specimens. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(4):561-567. DOI: 10.1111/tid.12241
- El Chaer F., Shah D.P., Chemaly R.F. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood.* 2016;128(23):2624-2636. DOI: 10.1182/blood-2016-06-688432
- Chou S. Recombinant phenotyping of cytomegalovirus UL97 kinase sequence variants for ganciclovir resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2371-2378. DOI: 10.1128/AAC.00186-10
- Chou S., Bowlin T.L. Cytomegalovirus UL97 mutations affecting cyclopropavir and ganciclovir susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(1):382-384. DOI: 10.1128/AAC.01259-10
- Drew W.L., Miner R., Saleh E. Antiviral susceptibility testing of cytomegalovirus: criteria for detecting resistance to antivirals. *Clin Diagn Virol.* 1993;1(3):179-185. DOI: 10.1016/0928-0197(93)90012-t
- Chou S. Advances in the genotypic diagnosis of cytomegalovirus antiviral drug resistance. *Antiviral Res.* 2020;176:104711. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104711
- Schreiber A., Härter G., Schubert A., Bunjes D., Mertens T., Michel D. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection and resistant strains. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(2):191-209. DOI: 10.1517/14656560802678138
- West P., Schmiedeskamp M., Neeley H., Oberholzer J., Benedetti E., Kaplan B. Use of high-dose ganciclovir for a resistant cytomegalovirus infection due to UL97 mutation. *Transpl Infect Dis.* 2008;10(2):129-132. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2007.00249.x
- Drew W.L. Cytomegalovirus resistance testing: pitfalls and problems for the clinician. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):733-736. DOI: 10.1086/650463
- Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M., Huprikar S., Chou S., Danziger-Isakov L., et al. The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900-931. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191