

Д. Н. Садовский¹, О. В. Калачик¹, Н. Юнис¹, Р. П. Лавринюк¹,
Т. В. Амвросьева², П. И. Гринкевич², Н. В. Поклонская², Е. П. Кишкурно³

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

¹ – РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе УЗ «9ГКБ» г. Минска,

² – ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии»,

³ – УО «Белорусский государственный медицинский университет»

***D. N. Sadoivsky¹, O. V. Kalachik¹, N. Eunice¹, Genitive of Lavrinyuk¹,
T. V. Amvrosyev², P. I. Grinkevich², N. V. Poklonskaya², E. P. Kishkurno³***

TSITOMEGALOVIRUSNY INFECTION AT KIDNEY TRANSPLANTATION

Трансплантация почки является методом выбора при лечении пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Ежегодно в странах Европейского Союза выполняется более 11 тысяч, а в США – более 12 тысяч трансплантаций почки [2]. В Республике Беларусь в 2011 году выполнено 175 трансплантаций почки. На диспансерном наблюдении в нашей стране находится более 700 пациентов с функционирующим трансплантатом почки. Одной из основных задач современной трансплантологии является поиск такой идеальной схемы иммуносупрессивной терапии, при которой не будут отторгаться пересаженные органы, но будет сохранена защита пациента от инфекционных и онкологических заболеваний. К сожалению, этого баланса достичь не удается и на сегодняшний день одно из ведущих мест среди проблем в трансплантологии занимают инфекционные осложнения.

Вирусы являются причиной не менее 50% всех инфекций у реципиентов почечного трансплантата [2]. Наиболее часто (до 80% случаев) среди вирусных заболеваний после трансплантации органов встречается цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция [1,2].

ЦМВ (герпес вирус человека 5 типа) принадлежит к роду *Cytomegalovirus*, подсемейства бета-герпес вирусов. Активация ЦМВ может проявляться несколькими формами, от

бессимптомной инфекции до ЦМВ-синдрома (температура >38 °С в течение двух и более дней без явных причин, «гриппоподобное» состояние, миалгия, артралгия). После первичного инфицирования вирус не элиминируется из организма человека, а продолжает персистировать в моноцитах. Присутствие антител к ЦМВ, указывающих на предсуществующее инфицирование, повышается с возрастом во всех популяционных группах, где эта проблема изучалась. Установлено, что в развивающихся странах распространенность носительства ЦМВ доходит до 100% (например, в Уганде и на Филиппинах). В то же время в развитых странах доля серопозитивного населения увеличивается пропорционально возрасту и составляет около 40% в возрасте 20 лет и до 80% к 60 годам [3,4].

Первичная ЦМВ инфекция и/или её реактивация особенно тяжело может проявляться у иммуно-компрометированных пациентов. После трансплантации органов на фоне иммунодепрессивной терапии острая ЦМВ-инфекция может развиваться в результате реактивации латентного эндогенного вируса в организме реципиента или первичного инфицирования экзогенным вирусом, источником которого является донорский орган. Реактивация обычно протекает более «мягко», чем первичная инфекция. При отсутствии противовирусной химиопрофилактики, первичная

□ Оригинальные научные публикации

инфекция, скорее всего, проявится у серонегативного реципиента между первым и третьим месяцами после пересадки, когда иммунная система пациента максимально угнетена [5].

У реципиентов после трансплантации почки, ЦМВ инфекция имеет широкий спектр клинических проявлений, зависящих от уровня вирусной нагрузки. Если на этой стадии репликация вируса не приостановлена лекарственными средствами и продолжается иммуносупрессивный фон, то возникает ЦМВ-синдром или ЦМВ-болезнь. ЦМВ – болезнь возникает при высокой вирусной нагрузке и характеризуется поражением различных органов-мишеней – легких, печени, почек, кишечника, сетчатки глаз (позднее осложнение) и т. д. Следует отметить, что орган, который был трансплантирован, чаще других выступает в роли мишени для ЦМВ. Так, например, после трансплантации печени ЦМВ-гепатит встречается чаще, чем при трансплантации почки, а ЦМВ – пневмония особенно часто бывает после трансплантации легких [6].

Кроме прямого воздействия на органы и ткани человека ЦМВ оказывает ряд опосредованных эффектов. В частности, доказано, что у реципиентов, перенесших ЦМВ – болезнь, 5-летняя выживаемость почечного трансплантата на 15% ниже [11]. При этом показатель 10 – летней кардиоваскулярной летальности у пациентов в возрасте старше 45 лет, был на 30% выше после перенесенной ЦМВ-болезни [14].

Риск развития ЦМВ инфекции зависит от серологического статуса донора и реципиента до операции. Он оценивается как максимальный, если в организм серонегативного реципиента (R-) пересаживается почечный трансплантат от серопозитивного донора (D+). В остальных случаях («D+/R+», «D-/R+») риск ниже и становится минимальным при серонегативном статусе и донора и реципиента («D-/R-»).

В зависимости от факторов риска существует несколько вариантов профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации почки. Чаще всего применяется универсальная профилактика. При этом назначение противовирусных лекарственных средств (ганцикловир, валацикловир, валганцикловир) начинается сразу после трансплантации и продолжается от 30 дней до 200 дней.

Альтернативой является тактика превентивной (упреждающей) терапии, предполагающая рутинный мониторинг вирусной нагрузки методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), выполняемый через определенные промежутки времени (от 2 дней до 14 дней) и лечение ЦМВ при выявлении патологической вирусемии (более 2000 копий/мл) [12].

По литературным данным при исследовании двух стратегий показано, что профилактика снижает частоту ЦМВ-инфекции по сравнению с упреждающим подходом. В то же время, число тяжелых ЦМВ-инфекции было ниже в превентивной группе [4]. В недавно проведенном мета-анализе 17-и исследований профилактики и 9-ти исследований эффективности упреждающих терапий с использованием ганцикловира у больных после трансплантации органов не обнаружили статистически значимые различия между этими двумя методами в летальности от разных причин или потери трансплантата [8]. Мета-анализ 32 исследований (3737 пациентов), выполненных для сравнения результатов различных профилактических препаратов для пациентов после трансплантации показали, что профилактика снизила количество заболеваний ЦМВ-инфекцией и общей смертности [9].

До настоящего времени не существовало данных по распространенности носительства ЦМВ среди пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью в Республике Беларусь, получающих лечение диализотерапией и нуждающихся в трансплантации почки, а также среди доноров почечного трансплантата. Также как не было данных по выбору тактики ведения пациентов после трансплантации почки с целью минимизации частоты ЦМВ инфекции.

Цель исследования

Целью исследования было изучить распространенность носительства ЦМВ у потенциальных реципиентов и доноров трансплантата почки, выявить факторы риска ЦМВ инфекции после трансплантации почки и изучить результаты применения тактики превентивной терапии ЦМВ инфекции и тактики универсальной ЦМВ профилактики лекарственными средствами (валганцикловир) у реципиентов трансплантата почки.

Материалы и методы

Донорами трансплантата почки были 33 мужчины (63%) и 19 женщин (37%). Средний возраст составил 34,8±11,9 лет. Живых родственных доноров – 3 (6%). Остальные – умершие доноры со следующими причинами смерти: черепно-мозговые травмы 24(46 %) и острое нарушение мозгового кровообращения – 25(48%) (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика доноров трансплантата почки

Всего	Мужчины	Женщины	Средний возраст лет	Живые родственные доноры	ЧМТ	ОНМК
52	33(63%)	19 (37%)	34,8±11,9	3 (6%)	24(46 %)	25(48%)

Среди реципиентов было 62 мужчин (67%), 48 женщин (43%). Причиной терминальной стадии хронической болезни почек стали в 36 случаях – хронический нефритический синдром, в 7 случаях – врожденная аномалия мочевых путей, в 6 – сахарный диабет и в 4 – поликистоз почек.

Наличие ДНК ЦМВ и уровень вирусной нагрузки определяли методом ПЦР в моче и крови, до операции у донора и реципиента, а в последующем только у реципиентов на 4, 14, 30, 45, 60, 90 суток после трансплантации почки.

Серологический статус реципиентов и доноров изучался при помощи «ARCHITECT». Тест представляет собой хемилюминисцентный иммуноанализ на микрочастицах (ХИАМ) для качественного определения ЦМВ IgG-антител. Также определялись ЦМВ IgM-антитела в сыворотке и плазме крови человека для выявления активной инфекции. Анализ являлся двухступенчатым иммуноанализом с изменяемыми протоколами, относимым к «Chemiflex».

Результаты и обсуждение

Основной интерес в изучении распространенности ЦМВ в трансплантологической практике связан с поиском серонегативных реципиентов, поскольку они относятся к группе максимального риска развития тяжелых вирусных осложнений после трансплантации. По данным международных исследований распространенности ЦМВ доля серонегативных доноров и реципиентов не всегда совпадает [13].

При сравнении с литературными данными [1,11], где специфические антитела к ЦМВ выявляются у 50%–100% взрослого населения, наши результаты также показали высокую частоту встречаемости ЦМВ в исследуемых группах, и выявили различия в структуре серологического статуса доноров и реципиентов. В частности, определено, что доля серонегативных реципиентов оказалась больше (8,2%), чем доля серонегативных доноров трансплантата почки (3,8%) (таблицы 2, 3).

Таблица 2. ЦМВ серологический статус доноров (n = 52)

Тип донора по ЦМВ серостатусу	ЦМВ серостатус	Число доноров, (%)
D +	IgG «+», IgM «-»	50 (96,2%)
	IgG «+», IgM «+»	0
D -	IgG «-», IgM «-»	2 (3,8%)

Серопозитивным оказался 101 (91,8%) реципиент, а серонегативными были 9 (8,2%) реципиентов почечного трансплантата, против 2 (3,8%) случаев отсутствия антител к ЦМВ в группе доноров аллографта почки. Кроме этого, в 2 (1,8%) случаях реципиенты почки на момент трансплантации имели серологические признаки активации ЦМВ-инфекции, что, может быть отражением иммуносупрессивного фона у хронических тяжелобольных пациентов, страдающих терминальной уреимией (таблица 3).

Таблица 3. ЦМВ серологический статус реципиентов (n = 110)

Тип реципиента по ЦМВ серостатусу	ЦМВ серостатус	Число реципиентов, (%)
R +	IgG «+», IgM «-»	99 (90%)
	IgG «+», IgM «+»	2 (1,8%)
R -	IgG «-», IgM «-»	9 (8,2%)

Выявлено, что в возрасте 20–30 лет 20% реципиентов были серонегативными по ЦМВ. Встречаемость серонегативного статуса у реципиентов в возрасте 30–40 лет снизилась почти в два раза (11,5%), и еще реже зафиксирована в возрасте старше 40 лет (1,7% наблюдений). Таким образом, анализ показывает, что около 90% серонегативных реципиентов были в возрасте до 40 лет (таблица 4).

Таблица 4. Распределение серонегативных реципиентов по возрастным группам

№ группы	Возраст, лет	Число реципиентов в группе	Количество и доля (%) серонегативных реципиентов в группе
1	20–30	25	5 (20%)
2	31–40	26	3 (11,5%)
3	40–60	59	1 (1,7%)

Сформированные для трансплантации пары донор – реципиент в подавляющем большинстве случаев были обоюдно серопозитивными («D+/R+» в 91,8% случаев). Однако в 8,2% случаев серонегативные по ЦМВ реципиенты получили почечный трансплантат от серопозитивного донора («D+/R-»). Такое сочетание, по нашим данным в 33,3 % привело к развитию первичного ЦМВ синдрома или болезни, что требовало госпитализации и проведения парентеральной противовирусной терапии в условиях стационара на срок от 14 до 21 дня. В остальных случаях мониторинг вирусной нагрузки показал уровень ЦМВ виремии ниже порогового значения, характерного для активной инфекции, и составил в среднем $734,15 \pm 385,1$ копий/мл. Другие сочетания серостатусов у донора и реципиента («D+/R+», «D-/R+», «D-/R-») не приводило к реактивации ЦМВ в после-трансплантационном периоде (таблица 5).

Для изучения эффективности защиты пациентов от ЦМВ инфекции после трансплантации почки реципиенты были

Таблица 5. Доля ЦМВ инфекции при различных сочетаниях серостатусов в парах донор-реципиент

Соотношение серостатусов реципиента и донора	Распространенность	Количество реципиентов, с признаками активной ЦМВ инфекцией, (%)
R +/ D +	101 (91,8%)	0
R -/ D +	9 (8,2%)	3 (33,3%)
R -/ D -	0	0
R +/ D -	0	0

разделены на две группы. 1 группа (25 реципиентов) включала пациентов, которым была применена тактика превентивной (упреждающей) терапии. В ней не назначалась противовирусная химиопрофилактика и проводился рутинный мониторинг вирусной нагрузки методом количественного ПЦР. Во 2 группе (28 человек) реципиентам с первого дня после трансплантации почки на срок до 3 месяцев был рекомендован профилактический прием противовирусных лекарственных средств (валганцикловира) и также проводился мониторинг вирусной нагрузки методом количественного ПЦР для контроля за ЦМВ виремией (таблица 6).

Таблица 6. Характеристика групп пациентов и эффективность различных видов профилактики ЦМВ-инфекции

Признак	Группа 1 Превентивная тактика (n= 25)	Группа 2 Профилактическая тактика (n= 28)	Fisher exact test, two-tailed
Пол, м/ж (%)	12/13 (48%/52%)	18/10 (64,3%/35,7%)	0,276
Вид диализа ПД/ГД (%)	7/18 (28%/72%)	8/20 (28,6%/61,4%)	1,000
Число выявленных случаев ЦМВ инфекции (виремии), да/нет	15/10 (60,0%)	8/20 (28,6%)	0,028

Из приведенных данных видно, что в первой группе число выявленных пациентов с ЦМВ-инфекцией составляет 15(60%), а во второй группе число реципиентов с активной ЦМВ инфекцией оказалось достоверно меньше – 8(28,5%) пациентов (p = 0,028). Это говорит о большей эффективности профилактической тактики ведения пациентов после трансплантации почки.

Особый интерес представляет поиск факторов, ассоциированных с риском развития ЦМВ инфекции после трансплантации почки. Нами изучалось влияние вида диализотерапии (гемо- или перитонеальный диализ) до трансплантации почки, индукции иммуносупрессии препаратами моноклональных антител (базиликсимаб), и различных базовых препаратов группы ингибиторов кальцинейрина (циклоспорина и такролимуса) на частоту ЦМВ виремии (таблица 7).

Таблица 7. Сравнение частоты виремии ЦМВ при различных факторах риска в пределах исследуемых групп

	Частота виремии ЦМВ в группе 1 (n= 25)	Fisher exact test, two-tailed	Частота виремии ЦМВ в группе 2 (n= 28)	Fisher exact test, two-tailed
Индукция (с/без)	8 из 12 (66,7%) / 7 из 13 (53,8%)	1,000	4 из 12 (33,3%) / 4 из 16 (25,0%)	0,691
СуА / ТаС	8 из 9 (88,9%) / 7 из 16 (43,8%)	0,165	4 из 12 (33,3%) / 4 из 16 (25,0%)	0,691
ПД/ГМД	5 из 7 (71,4%) / 10 из 18 (55,6%)	0,659	1 из 8 (12,5%) / 7 из 20 (35,0%)	0,372

Статистический анализ не позволил выявить значимых отличий при изучении влияния вышеуказанных факторов в пределах двух групп пациентов. Тем не менее, нами было установлено, что такие факторы, как индукция иммуносупрессии и применение в качестве базового препарата циклоспорина А в обеих группах было сопряжены с большей частотой ЦМВ виремии (66,7% и 33,3%, по сравнению с 53,8% и 25%, при применении индукции в группах 1 и 2, соответственно, и 88,9% и 33,3% по сравнению с 43,8% и 25,0% при использовании циклоспорина А в группах 1 и 2, соответственно).

Сравнение между группами реципиентов с превентивной и профилактическими тактиками ведения после трансплантации почки показало, что профилактическая тактика

Оригинальные научные публикации

имеет преимущества при изучении влияния всех факторов риска. Она оказалась статистически достоверно более эффективной у реципиентов, получавших до трансплантации почки лечение перитонеальным диализом, и у реципиентов, получавших после трансплантации – иммуносупрессию на основе циклоспорина А, при сравнении с группой превентивной терапии ЦМВ (таблица 8).

Таблица 8. Сравнение частоты виремии ЦМВ между группами при различных факторах риска

	Группа (превентивная тактика)	Группа 2 (профилактическая тактика)	Fisher exact test, two-tailed
Частота виремии ЦМВ у пациентов с индукцией	8 из 12 (66,7%)	4 из 12 (33,3%)	0,220
Частота виремии ЦМВ у пациентов на СуА	8 из 9 (88,9%)	4 из 12 (33,3%)	0,024
Частота виремии ЦМВ у пациентов на Тас	7 из 16 (43,8%)	4 из 16 (25,0%)	0,458
Частота виремии ЦМВ у пациентов на ПД до ТП	5 из 7 (71,4%)	1 из 8 (12,5%)	0,041
Частота виремии ЦМВ у пациентов на ГМД до ТП	10 из 18 (55,6%)	7 из 20 (35,0%)	0,328

Частота ЦМВ виремии в группе реципиентов при лечении перитонеальным диализом до трансплантации почки с профилактикой ЦМВ после операции была достоверно ниже и составила 12,5%, по сравнению с 71,4% в группе с превентивной терапией ($p = 0,041$).

Использование циклоспорина А после трансплантации было достоверно ассоциировано с более высокой частотой ЦМВ виремии при использовании превентивной тактики (ЦМВ виремии 88,9%), чем при профилактической тактике (частота ЦМВ виремии 33,3%) ($p = 0,024$).

Активация латентной ЦМВ инфекции в исследуемых группах была зафиксирована не ранее 14 суток после трансплантации почки (таблица 9).

Таблица 9. Выявляемость ЦМВ инфекция в зависимости от времени после трансплантации почки

Группа	Число случаев ЦМВ – инфекции	Срок появления виремии после трансплантации почки		
		До 1 месяца	1–2 месяц	2–3 месяцев
1	15(56%)	0	10(60%)	5(20%)
2	8(28,5%)	2(7,1%)	5(17,8%)	1(3,6%)

Ко второму месяцу после трансплантации почки у 10 (60%) пациентов из первой и 5 (17,8%) реципиентов почки второй группы выявлялась ДНК ЦМВ в крови. К концу третьего месяца после операции отмечено снижение частоты активной ЦМВ инфекции до 20% (5 пациентов) в первой и 3,6% (1 реципиент) во второй группе.

Выводы

1. В современной трансплантологической практике число ЦМВ серонегативных реципиентов больше, чем число серонегативных доноров трансплантата почки. В возрастной группе реципиентов почечного аллогraftа от 20 лет до 30 лет каждый пятый пациент серонегативен по ЦМВ. Поэтому проведение преоперационного скрининга реципиентов и доноров трансплантата почки на наличие ЦМВ является обязательным.

2. Эффективность тактики превентивной терапии ЦМВ инфекции оказалась достоверно ниже, чем профилактическое назначение противовирусных лекарственных средств после трансплантации почки.

3. Использование тактики профилактики ЦМВ инфекции после трансплантации почки позволяет достоверно снизить частоту ЦМВ виремии у пациентов, получавших до трансплантации почки лечение перитонеальным диализом, а после трансплантации почки – циклоспорином А (в сравнении с тактикой превентивной терапии).

4. По данным нашего исследования, соотношение серостатусов «R-/D+» ассоциировано с максимальной частотой первичного ЦМВ синдрома и/или болезни (33,3%), поэтому требует применения максимально безопасной тактики – профилактического перорального назначения противовирусных лекарственных средств (валганцикло-вир) на длительный срок после трансплантации почки.

5. Скрининг ЦМВ инфекции, методом количественной ПЦР пациентам с тактикой превентивной терапии ЦМВ инфекции, нужно начинать не позднее чем через две недели после трансплантации почки.

Литература

1. *Инфекции в трансплантологии*. Под редакцией С. В. Готье. М., 2010.
2. РДО. Журнал «Нефрология и диализ». Т. 5. 2003 г. № 2. Вирусные инфекции и трансплантация почки (Обзор литературы, часть I).
3. Wentworth BB, Alexander ER. Sero epidemiology of infections due to members of the herpes virus group. *Am J Epidemiol* 1971; 94: 496–507.
4. Griffiths PD, Baboonian C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 307–15.
5. *CJASN March 2008 vol. 3. Viral Infection after Renal Transplantation: Surveillance and Management* Blair C. Weikert, and Emily A. Blumberg.
6. Patel, R, Snyderman D. R., Rubin R. H., et al. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 1996; 61: 1279–89.
7. Khoury, J. A., Storch G. A., Bohl D. L., Schuessler R. M., Torrence S. M., Lockwood M., Gaudrealault-Keener M., Koch M. J., Miller B. W., Hardinger K. L., Schnitzler M. A., Brennan D. C. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant* 6: 2134–2143, 2006.
8. Small, L. N., Lau J., Snyderman D. R. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: A meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis* 43:869–880, 2006.
9. Hodson, E. M., Jones C. A., Webster A. C., Strippoli G. F., Barclay P. G., Kable K., Vimalachandra D., Craig J. C. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: A systematic review of randomized controlled trials. *Lancet* 365:2105–2115, 2005.
10. Хроническая болезнь почек. В. С. Пилотович, О. В. Калачик. М., 2009.
11. Giral et al. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1758–63.
12. *Medical microbiology*. L. Barth Reller and Melvin P. Weinstein / CID 2012.
13. Halling VW, Maine GT, Groettum CM, et al. Clinical evaluation of a new recombinant antigen-based cytomegalovirus immunoglobulin M immunoassay in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71: 395–7.
14. Kalil et al. *Am J Transplant* 2003; 3:79–81.