

О.В. Калачик¹, Д.Н. Садовский¹, Т.В. Амвросьева², М.В. Козлова¹,
Г.В. Жук¹, Н.В. Поклонская², Э.Ф. Богуш², Е.П. Кишкурно³

КАТАМНЕЗ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе УЗ «9 ГКБ» г. Минска¹,
ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии»²,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»³*

Цитомегаловирусная инфекция – наиболее распространенное инфекционное осложнение после органной трансплантации.

В данном исследовании частота ЦМВ была оценена методом ПЦР в отдаленном периоде после трансплантации почки. Результаты исследования демонстрируют частоту ЦМВ-инфекции 20,7 %, что включает в себя 6,9 % случаев репликации ЦМВ и 13,8 % - ЦМВ-синдрома. Нами не выявлены различия в основной и контрольной группах во влиянии частоты ЦМВ-инфекции на функцию почечного трансплантата. В обеих группах стратегия профилактики не позволила избежать развития ЦМВ-болезни у большинства ЦМВ-серонегативных реципиентов.

Ключевые слова: *катамнез цитомегаловирусной инфекции, почечный трансплантат.*

O. V. Kalachyk, D.N. Sadovski, T. V. Amrosieva, M.V. Kozlova, G.V. Zhuk, N.V. Poklonskaia, Z.F. Bogush, E.P. Kishkurno

KATAMNESIS OF THE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

CMV infection is the most common infection complication after solid organ transplantation. The prevalence of the CMV has been evaluated by the PCR DNA detection method in the medium late timeframe after kidney transplantation. Data shows the 20, 7% of CMV prevalence. That included 6, 9% of CMV PCR detected viral replication and 13, 8% of CMV syndrome. We didn't find any difference in the CMV infection prevalence and kidney transplant function in the prophylactic and prevention strategies groups of patients. But they both failed to prevent CMN disease in the most of CMV negative recipients.

Key words: *katamnesis sitomegalovirusny infection, kidney transplant.*

Одной из основных задач современной трансплантологии является повышение сроков выживаемости реципиентов и трансплантатов почки, ускорение реабилитации и снижение вторичной заболеваемости реципиентов почечного аллографта. В Республике Беларусь ежегодно выполняется более 200 трансплантаций почки. На диспансерном наблюдении находится более 800 пациентов с функционирующим трансплантатом почки.

На сегодняшний день одной из основных проблем трансплантологии являются инфекционные осложнения. При этом вирусы становятся причиной не менее 50% всех инфекций у реципиентов почечных аллографтов [2]. Чаще всего (до 80% случаев) среди вирусных заболеваний после трансплантации органов встречается цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция [1,2]. ЦМВ-синдром (болезнь) и/или ЦМВ-виремия может проявиться в срок до шести месяцев после операции, но чаще в период с 1-го по 3-й месяц, что связано с высоким уровнем лекарственной иммуносупрессии в это время [1,2,3,4].

Ранее установлено, что риск развития ЦМВ-инфекции в ранние сроки после трансплантации почки зависит от таких факторов, как серологический статус по ЦМВ у донора и реципиента до операции, наличие индукционной иммунодепрессии моно-, поликлональными антилимфоцитарными антителами, возраст реципиента, совместимость донора и реципиента по HLA. В зависимости от факторов риска существует несколько вариантов профилактики ЦМВ-инфекции в посттрансплантационном периоде. Универсальная профилактика заключается в пероральном применении всеми реципиентами профилактических доз валганцикловира («Вальцит», производства «Hoffmann-La Roche», Швейцария) в течение 3-х месяцев после трансплантации. Альтернативно может применяться регулярный скрининг ЦМВ-методом ПЦР и профилактика ЦМВ-синдрома (болезни) в виде превентивной противовирусной терапии, показанием для которой является диагностически важный рост ЦМВ-виремии после трансплантации. По литературным данным при исследовании двух стратегий показаны противоречивые результаты: одни авторы не выявляли статистически значимых различий между этими методами профилактики в функции трансплантатов, в летальности от разных причин или потери трансплантата, другие показали, что профилактика снизила количество заболеваний ЦМВ-инфекцией и общей смертности [5,6,7,8,9].

До начала настоящих исследований в Республике Беларусь отсутствовали данные по заболеваемости ЦМВ-инфекцией среди реципиентов трансплантата почки, а также их выживаемости и функции почечных аллографтов

в зависимости от примененной тактики профилактики ЦМВ в средне-отдаленные посттрансплантационные сроки (до 12 месяцев), когда, по общепринятому мнению, появление вирусных инфекций менее вероятно.

Цель исследования

Целью исследования было изучение заболеваемости ЦМВ-инфекцией среди пациентов после трансплантации почки в срок от 6 месяцев до 1 года с анализом выживаемости реципиентов и функции трансплантатов в зависимости от примененной тактики профилактики ЦМВ и других факторов.

Материалы и методы

Наличие ДНК ЦМВ и уровень вирусной нагрузки определяли в ранние (до 3-х месяцев) и средне-отдаленные сроки (от 3 до 12 месяцев) после трансплантации почки методом количественной полимеразной цепной реакции на базе лаборатории инфекций с природным резервуаром ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии». Исследовали образцы крови пациентов после трансплантации почки на 30, 60, 90, 180, 300, 365 сутки.

В исследование было включено 58 реципиентов со сроками наблюдения после трансплантации до 1 года. В исследуемой группе пациентов было 34 (59%) мужчины и 24 (41%) женщины.

Причиной терминальной стадии хронической болезни почек стали в 37 случаях (63,8%) – хронический нефритический синдром, в 7 случаях (12%) – врожденная аномалия мочевых путей, в 8 случаях (13,8%) – системные заболевания (сахарный диабет, СКВ и т.д.) и в 6 случаях (10,4%) – поликистоз почек.

В исследуемой группе 49 реципиентов из 58 (84,4%) были изначально серопозитивными в отношении ЦМВ (IgG «+», IgM «-»), остальные 9 пациентов (15,6%) не имели приобретенного иммунитета против ЦМВ на момент трансплантации почки (IgG «-», IgM «-»).

Изучено три основных состояния, ассоциированных с ЦМВ после трансплантации почки. К ним относятся ЦМВ-инфекция, ЦМВ-виремия и ЦМВ-синдром (болезнь). ЦМВ-инфекция определена, как любая репликация ЦМВ у реципиента трансплантата почки, выявленная методом ПЦР. Она включает в себя ЦМВ-виремию (число копий ДНК ЦМВ менее диагностического порогового уровня) и ЦМВ-синдром (число копий ДНК ЦМВ более 2000 в мл в сочетании с появлением генерализованных симптомов вирусной инфекции (лихорадка без явной причины >38°C в течение 2-х и более дней, гриппоподобное состояние – миалгия, артралгия, анорексия, общая слабость, лейкопения, тромбоцитопения), признаки умеренного вирусного гепатита (повышение трансаминаз в 2 и более раз).

Оригинальные научные публикации

Таблица 1. Сравнительная характеристика реципиентов трансплантата почки с ЦМВ-синдромом.

Характеристика	с ЦМВ-синдромом (n=8)	без ЦМВ-синдрома (n=50)	p
Пол Муж/жен	6(75%)/2(25%)	28(56%)/22(44%)	0,27 *
Возраст, лет	31(27;41)	41(23;63)	0,36**
ЦМВ-профилактика: Превентивная/универсальная	3(37,5%)/5(62,5%)	18(36%)/32(64%)	0,6*
Индукция иммуносупрессии: с/без	3(37,5%)/5(62,5%)	24(48%)/26(52%)	0,4*
Серостатус на момент трансплантации, ЦМВ+/ ЦМВ-	2(25%)/6(75%)	47(94%)/3(6%)	0,001*
СКФ, мл/мин	68 (9;88,7)	70 (26,6;113)	0,67**
Частота острого отторжения	1 (12,5%)	6 (12%)	0,4*
Частота всех причин потерь функции трансплантата	0	1 (2%)	0,4*

*- Фишера, **- Манн-Уитни

Таблица 2. Влияние типа ЦМВ-профилактики на частоту ЦМВ-синдрома и функцию трансплантата.

Показатель	Количество и доля выявленных случаев ЦМВ-синдрома	СКФ, мл/мин (медиана)
Превентивная тактика (n=21)	3(14,2%)	67(26,7;98)
Профилактическая тактика (n=33)	5(15,6%)	72,6(26,6;113)

Таблица 3. Катамнез ЦМВ в зависимости от серостатуса реципиентов почки

Показатель	ЦМВ-серопозитивные реципиенты (n=49)	ЦМВ-серонегативные реципиенты (n=9)	p
Возраст, лет	43(23;63)	31(24;41)	0,4**
Частота ЦМВ-синдрома	2/49 (4%)	6/9 (66,7%)	0,001*
Время возникновения симптомов ЦМВ-инфекции, сутки после операции	108(96;120)	51,5(35;300)	0,5**
СКФ, мл/мин	66 (9; 93,4)	68,9 (26,6;113)	0,93**

*- Фишера, **- Манн-Уитни

ЦМВ-синдром в сочетании с повреждением органов-мишеней (ЖКТ, легкие, сетчатка глаз и т.д.) позволял диагностировать ЦМВ-болезнь (ЦМВ-гастроэнтерит, ЦМВ-пневмонит, ЦМВ-ретинит и т.д.).

Мероприятия по предупреждению развития ЦМВ-болезни после трансплантации почки проводились в виде универсальной профилактики ЦМВ-синдрома или в виде превентивной профилактики. В случае универсальной тактики проводили терапию пациентов в соответствии с «Клиническим протоколом трансплантации почки», утвержденным Постановлением Минздрава Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6. Всем реципиентам трансплантата почки назначали валганцикловир 450 мг 1-2 раза в сутки (в зависимости от почечной функции и переносимости препарата), внутрь в течение 3 месяцев. Превентивная профилактика назначалась при выявлении ЦМВ-виремии выше порогового значения (2000 копий

ДНК ЦМВ/мл). Она заключалась в назначении лечебных доз ганцикловира - по 500 мг в сутки, парентерально в течение 14-21 дня (в зависимости от достижения эффекта по снижению ЦМВ-виремии ниже порогового уровня).

Результаты и обсуждение

Генодиагностический скрининг ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации почки в срок от 6 месяцев до 1 года показал, что частота выявления ЦМВ-инфекции составила 20,7% (12/58).

Бессимптомная ЦМВ-виремия выявлялась только у ЦМВ-серопозитивных пациентов, и ее частота составила 6,7% (4/58). В этих случаях мониторинг вирусной нагрузки выявил уровень ЦМВ-виремии ниже диагностически значимого порогового значения, характерного для активной ЦМВ-инфекции, и составил $94,4 \pm 76,65$ копий/мл. Это значение оказалось еще

ниже, чем при ЦМВ-виремии, зафиксированной в раннем послеоперационном периоде ($794 \pm 434,9$ копий/мл).

Возраст реципиентов почечного трансплантата, у которых происходила активация ЦМВ в средне-отдаленные сроки, составил $47,0 \pm 15,9$ лет, что оказалось выше по сравнению с группой пациентов с ЦМВ-активацией на ранних сроках после трансплантации ($37,4 \pm 11,5$ лет).

По своему серологическому статусу до трансплантации почки все реципиенты с подпороговыми уровнями активации ЦМВ были серопозитивными и получили почечный трансплантат от серопозитивного донора (ЦМВ-серостатус «D+/R+»).

Пациенты с подпороговой ЦМВ-виремией не имели симптомов ЦМВ-болезни и поэтому не нуждались в проведении специфической противовирусной химиотерапии.

Все реципиенты с подпороговой ЦМВ-активацией получали универсальную противовирусную пероральную профилактику валганцикловиrom в течение 3-х месяцев после трансплантации. Профилактическое назначение противовирусных средств было эффективным.

По нашим данным, ЦМВ-виремия в средне-отдаленных сроках после трансплантации не сказывалась на функции почечного трансплантата. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была в пределах нормы и составила у пациентов с подпороговой ЦМВ-виремией - $76 (64;101)$ мл/мин, а в группе пациентов без ЦМВ-активации - $70 (27;113)$ мл/мин, ($p(\text{Манна-Уитни})=0,56$).

Характерным признаком для исследуемой группы пациентов было то, что даже в сроки более 1 года после трансплантации, на фоне относительно низких поддерживающих доз иммуносупрессантов, в 3,4% случаев (2/58) была зафиксирована ЦМВ-активация.

Также установлено, что в 1,7% (1/58) случаев при подпороговой активации ЦМВ в средне-отдаленных сроках ЦМВ-инфекция носила рецидивирующий характер, так как была зафиксирована и в ранние сроки после трансплантации (до 3-х месяцев). Еще в 1,7% (1/58) случаев пациенты из этой группы имели суперинфекцию, вызванную полиомавирусом (ВКВ).

В ходе исследования показано, что в средне-отдаленном периоде после трансплантации почки ЦМВ-синдром был зафиксирован у 8/58 (13,8%) реципиентов. При этом степень репликации ЦМВ была значительно выше, чем в группе с бессимптомной виремией, и составила 47196 ± 6823 копий/мл. В большинстве случаев - 75% (6/8) - пациенты с ЦМВ-синдромом были серонегативными на момент трансплантации почки, а остальные 25% (2/8) реципиентов были серопозитивными (таблица 1).

ЦМВ-синдром в исследуемой группе чаще всего (5/58 (8,6%)) развивался в ранние сроки после операции, в средне-отдаленный период частота ЦМВ-синдрома составила 3/58 (5,2%).

При изучении заболеваемости ЦМВ-инфекцией среди реципиентов с различными вариантами профилактики ЦМВ-реактивации достоверных различий не установлено. Было зафиксировано 5/33 (15,6%) случаев болезни у пациентов с универсальной тактикой, 3/21 (14,2%) - у пациентов с превентивной тактикой. Исследование функции трансплантатов почки также не показало достоверных отличий в зависимости от вида ЦМВ-профилактики ($p(\text{Манн-Уитни}) > 0,6$) (таблица 2).

В исследовании проведено изучение влияния серостатуса реципиентов почечного трансплантата на заболеваемость ЦМВ-инфекцией и функцию трансплантата почки. В исследуемой группе пациентов было зафиксировано 49/58 ЦМВ-серопозитивных и 9/58 ЦМВ-серонегативных реципиентов.

Установлено, что ЦМВ-синдром достоверно более часто возникал у серонегативных пациентов, несмотря на применение профилактической тактики. Это состояние диагностировано у 6/9 (66,7%) серонегативных пациентов, и только у 2/49 (4%) серопозитивных реципиентов. Данные о заболеваемости ЦМВ в группах, различных по ЦМВ-серостатусу, приведены в таблице 3.

Таким образом, на основании данных, полученных в нашем исследовании можно сформулировать следующие **выводы:**

1. ЦМВ-инфекция имеет достаточно высокую распространённость в средне-отдалённых сроках после трансплантации почки. Несмотря на проведение профилактических мероприятий, по данным ПЦР генодиагностического скрининга ее частота составляет 20,7%. При этом в 4/58 (6,9%) случаях имеет место бессимптомная ЦМВ-виремия, и в 8/58 (13,8%) случаях у реципиентов почечного аллогraftа развивается ЦМВ-синдром.

2. ЦМВ-серонегативный статус реципиента ассоциирован с достоверно более высокой частотой развития ЦМВ-синдрома.

3. Применение двух различных типов предупреждения ЦМВ-синдрома (универсальная профилактика или превентивная терапия) не имеет различий в частоте возникновения этого осложнения.

4. В условиях примененной нами этиотропной профилактики и превентивной терапии ЦМВ-инфекция не влияла на функцию почечного трансплантата в средне-отдаленные сроки после трансплантации почки.

Литература

1. *Инфекции в трансплантологии*. Под редакцией С.В.Готье Москва 2010.
2. *РДО. Журнал «Нефрология и диализ»* Т. 5, 2003 г., №2 Вирусные инфекции и трансплантация почки (Обзор литературы, часть I).
3. *Руководство по трансплантации почки*. Третье издание. Перевод с английского под редакцией Я.Г.Мойсюка
4. *Садовский, Д.Н., Калачик О.В., Юнис Н., Лавренюк Р.П., Амвросьева Т.В., Гринкевич П.И., Поклонская Н.П., Кишкурно Е.П.* Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации почки. *Медицинский журнал* 2012;4:85-88.
5. *American Journal of Health-System Pharmaceutics*, 2003; 60 (8): 5-8
6. *Griffiths, PD, Baboonian C.* A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Br J ObstetGynaecol* 1984; 91: 307-15.
7. *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.
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. *Transplant International*, volume 24 Supplement 2 september 2011. Improved long-term renal allograft survival in preemptive valganciclovir therapy compared to valacyclovir prophylaxis for cytomegalovirus: results of randomized controlled trial; 40.

Поступила 2.08.2013 г.