

СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»¹,
БелМАПО²,

УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минск, Республика Беларусь³

Работа посвящена изучению серологического статуса доноров и реципиентов перед трансплантацией почки на предмет выявления иммуноглобулинов G к наиболее значимым возбудителям посттрансплантационных осложнений – цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, вирусу Эпштейна-Барр. Полученные данные, позволяющие провести раннюю идентификацию реципиентов с высоким риском возникновения вирусных осложнений, имеют важное прогностическое значение и могут быть использованы для адекватного назначения профилактической противовирусной терапии.

Ключевые слова: трансплантация почки, вирусные осложнения, серологический статус.

**P. I. Grinkevich, T. V. Amvrosieva, N. V. Paklonskaya, E. P. Kishkurno, A. V. Kalachyk.
THE SEROLOGICHSKY STATUS OF PATIENTS AT KIDNEY TRANSPLANTATION**

In this article, serostatus of donors and recipients before renal transplantation was evaluated by identifying immunoglobulins G of viruses that frequently cause complications after kidney transplant – cytomegalovirus, herpes simplex virus 1 and 2, Epstein–Barr virus. These data allow an early-stage identification of recipients with a higher risk for developing viral complications and may be used to assign suitable antiviral prophylaxis.

Keywords: renal transplantation, viral complications, serological status.

Вирусные инфекции у реципиентов после трансплантации почки являются одной из важных причин послеоперационных осложнений, которые могут привести к отторжению донорского органа, а в тяжелых случаях – к фатальному исходу [1]. К вирусным агентам, создающим высокий риск острого или хронического отторжения аллографта, относят цитомегаловирус (ЦМВ) [1-3], вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) [4, 5], вирусы простого герпеса человека 1 и 2 типов (ВПГ 1, 2) [1, 6], а также ВК-вирус, получивший распространение в последнее время вследствие применения более совершенных иммуносупрессантов [7].

В настоящее время используются разные подходы к терапии вирусных осложнений в послеоперационном периоде. Так называемый профилактический подход предполагает назначение противовирусных средств всем реципиентам после трансплантации органа вне зависимости от наличия (отсутствия) манифестации инфекции или выявления серологических или генетических маркеров возбудителя. В основе другого, так называемого целевого подхода, лежит разделение реципиентов на группы, в зависимости от прогнозируемой вероятности возникновения той или иной инфекции или на основании ран-

него выявления генетических маркеров вирусных патогенов, с последующим целевым назначением противовирусных препаратов реципиентам, нуждающимся в противовирусной терапии. Оба подхода имеют свои недостатки и преимущества [8, 9]. В случае осуществления общей профилактики у реципиентов снижается вероятность развития вирусных осложнений на ранних этапах после трансплантации. Однако при этом, наряду с проявлением побочных эффектов от используемых противовирусных средств, повышаются риски более поздних манифестаций инфекций, что ухудшает качество жизни пациентов. Несомненным преимуществом целевого назначения противовирусной терапии (реципиентам с высоким риском развития вирусных осложнений или при наличии лабораторного подтверждения вирусной инфекции) является исключение токсического воздействия противовирусных средств на тех реципиентов, у которых отсутствуют клинические и лабораторные маркеры вирусной инфекции. Конечно, целевой подход в назначении послеоперационного лечения требует дополнительных финансовых затрат на проведение обязательных диагностических мониторинговых исследований. Однако они могут быть компенсированы в той или иной степени за счет снижения стоимо-

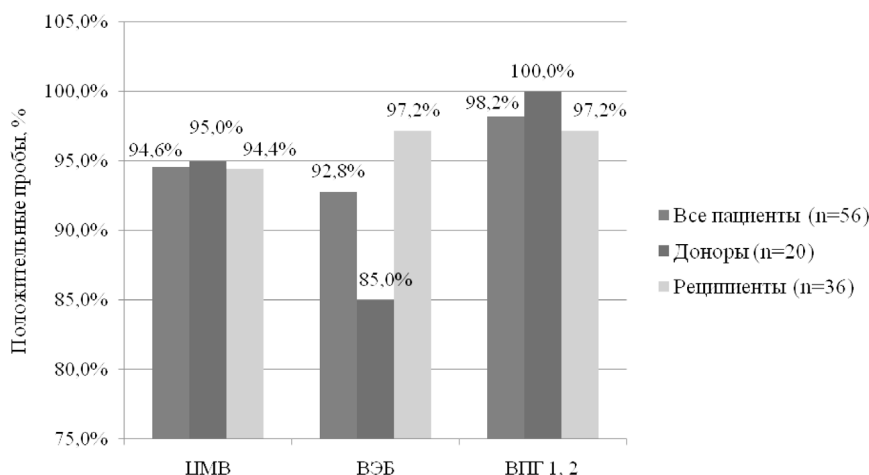


Рисунок 1. Уровень выявления IgG к ЦМВ, ВЭБ и ВПГ 1, 2 типов

сти курса лечения тех реципиентов, которые не нуждаются в дорогих противовирусных средствах.

Одним из способов ранней идентификации реципиентов с высоким риском развития вирусных осложнений является серодиагностика доноров и реципиентов в отношении наиболее значимых возбудителей, к которым относятся ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1, 2 типов [1, 10]. Определение серологического статуса пациентов перед трансплантацией позволяет оценить вероятность развития инфекции в посттрансплантационный период и, на этой основе, рекомендовать применение соответствующих этиотропных лекарственных препаратов.

Материал и методы

Для исследований на базе ГУ РНПЦ трансплантации органов и тканей (УЗ «9-я городская клиническая больница») была сформирована группа из 56 пациентов, включающая 20 доноров и 36 реципиентов почки. В качестве исследуемого материала использовались образцы цельной крови пациентов, взятые у них перед трансплантацией органа. Пробоподготовка полученных образцов для иммуноферментного анализа (ИФА) включала их инкубирование в течение 1 часа при температуре 37°C с последующим центрифугированием при 1500 об/мин в течение 10 минут и отбором сыворотки.

Для определения иммуноглобулинов G (IgG) методом ИФА использовались тест-системы

Результаты и обсуждение

Инфекции, вызываемые ЦМВ, ВЭБ и ВПГ 1,2 типов, относятся к оппортунистическим и характеризуются широким распространением в человеческой популяции. Уровень выявления антител к их возбудителям по литературным данным может достигать 70%-95% в зависимости от возрастной группы, пола, состояния иммунной системы и т.д. [11, 12].

В нашем исследовании уровень детекции IgG к ВПГ 1, 2 типов у обследуемых пациентов (n=56) составил 98,2%, к ВЭБ – 92,8%, к ЦМВ – 94,6%. В группе доноров (n=20) IgG к ВПГ 1, 2 типов были обнаружены у 100,0% обследованных, к ВЭБ – у 85,0% обследованных, к ЦМВ – у 95% обследованных. Такие же высокие показатели (рисунок 1) напряженности гуморального иммунитета (на уровне 94,4%-97,2%) были зарегистрированы и в группе реципиентов (n=36).

Определенный интерес с точки зрения оценки риска разви-

тия каждой из вирусных инфекций в послеоперационном периоде представляет анализ серологического статуса пар донор-реципиент (D/R) (рисунок 2). Среди обследуемых до трансплантации 22 пар в отношении ЦМВ подавляющее большинство (19 пар) имели статус D+/R+. Одна пара была охарактеризована как D-/R+, и две пары – как D+/R-. Как известно, особое внимание, с точки зрения риска развития инфекции после трансплантации, требует серонегативный реципиент, которому пересажен орган от серопозитивного донора, входящего в пару D+/R- [10]. В нашем исследовании такой неблагоприятный ход событий был зарегистрирован у реципиента одной из двух пар, в крови которого была выявлена цитомегаловирусная ДНК уже на 28-е сутки после трансплантации. У реципиента из пары D-/R+ генетический маркер ЦМВ начал выявляться значительно позже – спустя 56 суток после трансплантации. Что касается инфекционного статуса реципиентов из пар D+/R+, то почти у половины из них (42,1%) в послеоперационном периоде имела место активизация зарегистрированной до трансплантации латентной ЦМВ инфекции, что подтверждалось выявлением в крови ДНК ЦМВ.

Более однородными по своему серологическому статусу оказались пары, обследуемые на наличие гуморального иммунитета к ВЭБ инфекции. Только одна из них имела статус D-/R+, остальные (21 пара) были охарактеризованы как D+/R+. При этом у 19% реци-

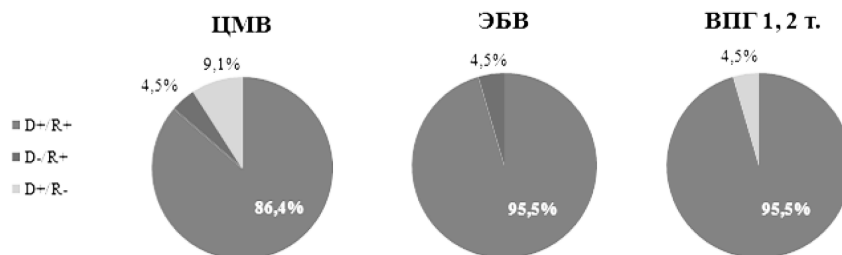


Рисунок 2. Распределение пар донор-реципиент в зависимости от их серологического статуса. D+/R+ – серопозитивные донор и реципиент, D-/R+ – серонегативный донор и серопозитивный реципиент, D+/R- – серонегативный донор и серопозитивный реципиент (n=22)

пиентов из этих пар посттрансплантационный период, по данным проведенной генодиагностики, сопровождался развитием ВЭБ вирусемии с выявлением генетических маркеров вируса в сыворотке крови.

95,5% пар, обследованных на наличие IgG к ВПГ 1, 2 типов, относились к группе D+/R+. Интересно, что в течение 3 месяцев послеоперационного периода ни у одного из реципиентов этой группы генетические маркеры и какие-либо клинические проявления ВПГ инфекции не были выявлены. Аналогичное течение посттрансплантационного периода без активизации ВПГ инфекции имело место у реципиента из пары D+/R-, что подтверждалось отрицательными результатами генодиагностических исследований.

Исходя из вышеизложенного очевидно, что определение серологического статуса в отношении наиболее значимых возбудителей вирусных инфекций почки должно быть стандартной и обязательной процедурой обследования доноров и реципиентов перед трансплантацией органа. Своевременное и оперативное получение и анализ результатов серодиагностики в этот ответственный период имеет чрезвычайно важное значение для адекватного прогнозирования риска развития вирусных осложнений у реципиентов в посттрансплантационном периоде. Практическая значимость серологического обследования пар донор/реципиент в отношении доминирующих возбудителей оппортунистических вирусных инфекций заключается в возможности недопущения пересадки органа от серопозитивного донора серонегативному реципиенту и проведения целевой профилактики посттрансплантационных вирусных осложнений путем назначения индивидуального противовирусного лечения и коррекции схем иммуносупрессивной терапии.

Литература

1. Fishman, JA: Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 357: 2601-14, 2007.
2. Rowshani, A, Bemelman F, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ: Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 79: 381-386.
3. Razonable, RR, Rivero A, Rodriguez A, Wilson J, Daniels J, Jenkins G, Larson T, Hellinger WC, Spivey JR, Paya CV: Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. *Journal Inf Dis* 184:1461-1464, 2001.
4. Manto, DW, Frizzera G, Purtilo DT, Sakamoto K, Sullivan JL, Saemundsen AK, Klein G, Simmons RL, Najarian JS: Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. *Cancer Research* 41: 4253-4261, 1981.
5. Hanson, MN, Morrison VA, Peterson BA, et al: Posttransplant T-cell lymphoproliferative disorders: an aggressive, late complication of solid organ transplantation. *Blood* 88: 3626-3633, 1996.
6. Montgomerie, JZ, Croxson MC, Becroft DMO, Doak PB, North JDK: Herpes-simplex-virus infection after renal transplantation. *The Lancet* 7626: 867-871, 1969.
7. Mylonakis, E, Goes N, Rubin RH, Cosimi A, Colvin RB, Fishman JA: Bk Virus in Solid Organ Transplant Recipients: An Emerging Syndrome. *Transplantation* 72: 1587-1592, 2001.
8. Singh, N: Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clin Inf Diseases* 32:742-51, 2001.
9. Kaili, AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG: Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med.* 143:870-880, 2005.
10. Shnitzler, MA, Lowell JA, Hardinger KL, Boxerman SB, Bailey TC, Brennan DC: The association of cytomegalovirus sero-pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *Am J Transplantation* 3:445-451, 2003.
11. Enders, G, Daiminger A, Lindemann L, Knotek F, Bader U, Exler S, Enders M: Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in pregnant women, bone marrow donors and adolescents in Germany, 1996-2010. *Med Microbiol Immunol.* 2012 Mar 8.
12. Staras, SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ.: Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis.* 2006 Nov 1; 43(9): 1143-51.