

Сочетанная герпесвирусная инфекция у реципиентов почечного трансплантата

Б.Т. Джумабаева[✉], Д.С. Тихомиров, Л.С. Бирюкова, Т.А. Туполева, И.В. Нестеренко, Н.В. Пурло, Д.И. Чеботарев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить функцию почечного трансплантата при сочетанной герпесвирусной инфекции.

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациента (мужчин – 21, женщин – 11) с хронической болезнью почек терминальной стадии (ХБПС5). Медиана возраста 43 года. Методом иммуноферментного анализа определяли противовирусные иммуноглобулины, методом полимеразной цепной реакции – концентрацию ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в периферической крови, моче у реципиента до и через 1, 2, 4, 6 мес, 1 год после трансплантации аллогенной почки (ТАП) и в биоптате трансплантата донора. Концентрация ДНК менее 500 коп/10⁵ клеток или в 1 мл мочи считалась низкой, более 1000 коп – высокой.

Результаты. В 1-й месяц после ТАП выявлена ДНК ЦМВ в 50% случаев, ДНК ВЭБ – в 40% и ДНК ВГЧ-6 – в 33%. У 12 реципиентов обнаружены одновременно маркеры двух или трех вирусов. Из них у 5 реципиентов – ДНК ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6, у 4 – ДНК ЦМВ и ВЭБ, у 2 – ДНК ЦМВ и ВГЧ-6, у 1 – ВЭБ и ВГЧ-6. Повышение концентрации ДНК выявлялось прежде всего в моче, при этом в крови концентрация оставалась низкой или вообще не определялась. У 9 пациентов наблюдалось нарушение функции трансплантата при высокой концентрации ДНК одного или сразу двух/трех вирусов в моче. При низкой вирусной нагрузке как в моче, так и в крови не отмечалась дисфункция трансплантата, но у 8 из 12 реципиентов на фоне низкой концентрации одного вируса выявлялось повышение концентрации другого или присоединение бактериальной, грибковой инфекции.

Заключение. Высокая концентрация ДНК в моче одного или нескольких герпесвирусов указывает на дисфункцию почечного трансплантата. Низкая вирусная нагрузка может служить фоном для присоединения другой вирусной и бактериальной инфекции.

Ключевые слова: трансплантация почки, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса человека 6-го типа

Для цитирования: Джумабаева Б.Т., Тихомиров Д.С., Бирюкова Л.С., Туполева Т.А., Нестеренко И.В., Пурло Н.В., Чеботарев Д.И. Сочетанная герпесвирусная инфекция у реципиентов почечного трансплантата. Терапевтический архив. 2021;93(11):1264–1270. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201164

Введение

Трансплантация аллогенной почки (ТАП) является высокоэффективным радикальным способом замещения утраченной функции почек, улучшает качество и продлевает продолжительность жизни у больных с терминальной стадией почечной недостаточности. Выживаемость реципиента почечного трансплантата и продолжительность функционирования донорской почки зависят от многих факторов: хирургических и урологических осложнений, развития реакции отторжения, токсичности применяемых лекарственных препаратов и инфекционных осложнений. Совершенствование иммуносупрессивной терапии сократило вероятность и частоту отторжения трансплантата, но не снизило вероятность и частоту возникновения инфекционных осложнений, которые по-прежнему являются серьезной проблемой. Среди инфекционных осложнений особое место занимают герпесвирусные инфекции.

Специфика герпесвирусов такова, что первичное инфицирование обычно происходит в детском возрасте, после чего вирус сохраняется в организме пожизненно, как правило, ничем себя не проявляя [1, 2]. Однако в случае нарушения со стороны иммунной системы, например после пересадки солидного органа, повышается вероятность реактивации вирусной инфекции, протекающей с клинически значимыми симптомами [3, 4]. Среди всех герпесвирусов человека у реципиентов почки после трансплантации наиболее часто обнаруживаются маркеры цитомегаловируса (ЦМВ), который нередко служит причиной реакции отторжения трансплантата [5–10]. Клиника ЦМВ-инфекции после ТАП разнообразна, может протекать как латентно, так и с выраженной клинической симптоматикой, что, вероятно, зависит от свойств вирусного штамма и вирусной нагрузки. Однако это предположение требует подтверждающих исследований.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Джумабаева Болдурыз Толгонбаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-организационного отд. по гематологии, трансфузиологии, донорству. Тел.: +7(926)271-92-82; e-mail: bola.blood@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7390-2190

Тихомиров Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научной лаб. вирусной безопасности трансфузий крови и ее компонентов. ORCID: 0000-0002-2553-6579

Бирюкова Людмила Семеновна – д-р мед. наук, консультат, врач-нефролог отд-ния хирургии. ORCID: 0000-0003-2774-1805

Туполева Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, зав. отд. вирусологической диагностики. ORCID: 0000-0003-4668-9379

Нестеренко Игорь Викторович – д-р мед. наук, врач-хирург отд-ния хирургии. ORCID: 0000-0002-1634-3724

Пурло Наталья Владимировна – канд. мед. наук, врач-нефролог отд-ния анестезиологии и реанимации. ORCID: 0000-0002-2905-5959

Чеботарев Дмитрий Ильич – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния. ORCID: 0000-0003-2146-0818

[✉]Boldykyz T. Dzhumabaeva. E-mail: bola.blood@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7390-2190

Dmitry S. Tikhomirov. ORCID: 0000-0002-2553-6579

Lyudmila S. Biryukova. ORCID: 0000-0003-2774-1805

Tatiana A. Tupoleva. ORCID: 0000-0003-4668-9379

Igor V. Nesterenko. ORCID: 0000-0002-1634-3724

Natalia V. Purlo. ORCID: 0000-0002-2905-5959

Dmitry I. Chebotarev. ORCID: 0000-0003-2146-0818

Herpesviruses in patients after renal transplantation

Boldykyz T. Dzhumabaeva[✉], Dmitry S. Tikhomirov, Lyudmila S. Biryukova, Tatiana A. Tupoleva, Igor V. Nesterenko, Natalia V. Purlo, Dmitry I. Chebotarev

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To estimate graft function after kidney transplantation during active herpesviruses or superinfection

Materials and methods. The study included 32 patients (men – 21, women – 11) with end-stage chronic kidney disease. The median age was 43 years. Cytomegalovirus (CMV), Epstein–Barr virus (EBV) and human herpes virus 6 (HHV-6) DNAs were screened by RT-PCR in the donor's transplant biopsy, and recipients' peripheral blood and urine after kidney transplantation (KT) on 0, 1, 2, 4, 6, 12 months. Antiviral antibodies (IgM and IgG) were also screened by Enzyme-linked immunoassay analysis (ELISA) along with PCR. The 500 or less copies of viral DNA per 10⁵ nuclear cells or 1 ml of urine was considered as low, more than 1000 copies – high.

Results. On the first month after KT CMV DNA was detected in 50% of pts., EBV DNA – in 40% and HHV-6 DNA – in 33%. During first year after KT two or three viruses simultaneously were found in 12 recipients: CMV, EBV, and HHV-6 were detected in 5 recipients; CMV and EBV – in 4 patients; CMV and HHV-6 – in 2 pts; EBV and HHV-6 – in 1 pt. Graft dysfunction was observed in 9 patients with a high concentration of viral DNA of one, two or three viruses simultaneously. An upraise of the concentration of virus DNA (CMV, EBV and HHV – 6) was detected primarily in the urine, while in the blood its concentration was less than 500 cop or undetectable. Renal dysfunction was not observed on the background of low concentrations of viral DNA in urine and blood. However, with an increase of DNA concentration, an impaired graft function in 8 of 12 patients appeared. Low viral DNA level proved to be a background for another virus activation or bacterial/fungal superinfection.

Conclusion. Graft dysfunction occurs at high viral DNA levels detection during mono-or superinfection. Low viral load can serve as a background for another virus activation and/or bacterial/fungal superinfection.

Keywords: kidney transplantation, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, human herpes virus type 6

For citation: Dzhumabaeva BT, Tikhomirov DS, Biryukova LS, Tupoleva TA, Nesterenko IV, Purlo NV, Chebotarev DI. Herpesviruses in patients after renal transplantation. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1264–1270. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201164

Несколько реже, чем ЦМВ, у реципиентов почечного трансплантата выявляется инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), которая может быть причиной различных осложнений, от спонтанно регрессирующих до развития посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний. Патогенетическое значение ВЭБ в развитии посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний отмечено в ряде работ [10, 11]. Значение ЦМВ в онкогенезе малоизучено, как и роль вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в развитии инфекций у реципиентов почечного трансплантата.

Малоизученным также является значение комбинированной герпесвирусной инфекции, когда в организме имеет место одновременная репликация нескольких вирусов герпетической группы. Их сочетанное влияние на функцию трансплантата практически не освещено в данных литературы. В частности, имеются работы, описывающие взаимное влияние ЦМВ и ВК-вируса (полиомавирус), приводящие к дисфункции трансплантата [12]. В единичных работах описано сочетание ЦМВ и ВЭБ, но данные о характере их взаимодействия противоречивы. Авторы указывают как на синергизм, так и на интерференцию вирусов, при которой идет их взаимное подавление [12–15]. Влияние ассоциированной вирусной инфекции на развитие дисфункции трансплантата тоже неясно. Сведения о клинически значимом взаимодействии ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 практически отсутствуют.

Цель исследования – мониторинг появления маркеров репликации ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 у реципиентов почечного трансплантата в течение 1 года после трансплантации на фоне иммуносупрессивной терапии, оценка потенциального взаимодействия между вирусами, их сочетанного влияния на функцию трансплантата.

Материалы и методы

В исследование включены 32 пациента (мужчин – 21, женщин – 11) с хронической болезнью почек терминальной стадии (ХБПС5). Медиана возраста составила 43 года. Методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови больных определяли противовирусные иммуноглобулины (Ig) различных классов: анти-

тела острой фазы ЦМВ-инфекции (IgM) и ВЭБ-инфекции (IgM к вирусному капсидному и IgG к раннему антигену ВЭБ), а также титр анamnестических антител к ЦМВ и ВЭБ: суммарные анти-ЦМВ IgG и IgG к ядерному антигену ВЭБ I класса (IgG-EBNA-1).

Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени определяли концентрацию вирусной ДНК ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 в биоптате артерии и вены трансплантата донора и в периферической крови и моче реципиента до и через 1, 2, 4, 6 мес и через 1 год после ТАП. Концентрация ДНК вируса менее 500 копий геном-эквивалент/10⁵ ядродержащих клеток (коп/10⁵ клеток) или в 1 мл образца мочи (коп) считалась низкой, более 1000 коп/10⁵ клеток – высокой.

По риску развития посттрансплантационной вирусной инфекции и на основании панели вирусных маркеров пациенты до трансплантации почки разделены на 2 группы: высокого и стандартного риска. В группу высокого риска включены серонегативные пациенты (без анamnестических антител в крови), пациенты, у которых в материале биоптата (артерия или мочеточник) донора выявлены вирусные ДНК, либо пациенты, у которых до ТАП выявлялись вирусные ДНК или антигена острой фазы инфекции. Так, в группе высокого риска выделены 4 варианта сочетаний: Донор(Д)/Реципиент(Р)+, Д+/Р-, Д-/Р+ и Д-/Р- серонегативные. В группу стандартного риска включались пациенты с наличием анamnестических антител, но без маркеров активной инфекции до ТАП (Д-/Р- серопозитивные – наличие анamnестических IgG); **табл. 1**.

После ТАП проводилась индукционная иммуносупрессивная терапия, которая включала:

- 1) Солу-Медрол 1000 мг;
- 2) моноклональное антитело – анти-CD25 (базиликсимаб) 20 мг в 1 и 4-й день после ТАП.

Базисная иммуносупрессивная терапия включала:

- 1) преднизолон 0,5 мг/кг;
- 2) ингибиторы кальцийневрина (такролимус) по 0,2–0,3 мг/кг в сутки;
- 3) азатиоприн 100 мг/сут.

Таблица 1. Распределение пациентов по группам риска в зависимости от выявления вирусных маркеров у них и в биоматериале донора**Table 1. Distribution of patients by risk groups depending on the detection of viral markers in them and in the donor biomaterial**

Группа риска	Сочетания наличия маркеров у Д и Р	Наличие маркеров вирусной репликации и анамнестических антител		
		ЦМВ (n=32)	ВЭБ (n=32)	ВГЧ-6 (n=32)
Высокий	Д+/Р+	0	2	3
	Д+/Р-	2	8	7
	Д-/Р+	1	6	6
	Д-/Р-, серонегативные	8	4	Не исследовалось
Всего, абс. (%)		11 (34,4)	20 (62,5)	16 (50)
Стандартный	Д-/Р-, серопозитивные	21 (65,6%)	12 (37,5%)	Не исследовалось

Примечание. Д – донор, Р – пациент, Д+/Р+ – наличие вирусной ДНК в трансплантате донора и у пациента, Д+/Р- – наличие вирусной ДНК только в биоптате трансплантата у донора, Д-/Р+ – наличие вирусной ДНК только у пациента, Д-/Р-, серонегативные – пациенты, у которых не выявлено анамнестических антител, а также вирусных ДНК ни в биоптате донора, ни у пациента, Д-/Р-, серопозитивные – пациенты, у которых выявлены анамнестические антитела, но не выявлена ДНК ни в биоптате донора, ни у пациента.

Таблица 2. Мониторинг частоты появления новых случаев маркеров активной герпесвирусной инфекции в течение 1 года наблюдения**Table 2. Monitoring the incidence of new cases of markers of active herpesvirus infection during 1 year of follow-up**

Тип вируса	Группа риска	Число новых случаев появления вирусной ДНК, %					Всего за время наблюдения
		1 мес (n=30)	2 мес (n=29)	4 мес (n=25)	6 мес (n=25)	1 год (n=16)	
ЦМВ	Высокий	7	0	0	0	0	7
	Стандартный	8	1	0	3	0	12
	Всего	15 (50%)	1 (3,4%)	0	3 (12%)	0	19
ВЭБ	Высокий	9	3	1	0	0	13
	Стандартный	3	0	1	0	1	5
	Всего	12 (40%)	3 (10%)	2 (8%)	0	1 (6%)	18
ВГЧ-6	Высокий	10 (33%)	3 (10%)	0	0	1 (6%)	14

Пациенты группы высокого риска получали профилактическую противовирусную терапию валганцикловиром 450 мг/сут в течение 3 мес.

Результаты

При исследовании биоптата артерии и вены трансплантата донора ДНК ЦМВ обнаружена в 2 (6%), ДНК ВЭБ – в 10 (31%) и ДНК ВГЧ-6 – в 10 (31%) образцах (см. табл. 1). Маркеры, указывающие на репликацию ЦМВ до трансплантации почки, обнаружены у 1 (3%) из 32 пациентов, маркеры ВЭБ – у 8 (25%), ДНК ВГЧ-6 – у 9 (28%). Анамнестические антитела к ЦМВ выявлены в крови у 21 (65,6%) пациентов, ВЭБ – у 12 (37,5%).

Учитывая полученные результаты, в группу высокого риска включены 11 пациентов с положительными результатами по ЦМВ, 20 пациентов с положительными результатами по ВЭБ и 16 пациентов, у которых выявлена ДНК ВГЧ-6. В группу стандартного риска включен серопозитивный по ЦМВ 21 пациент и по ВЭБ 12 пациентов, в крови которых обнаружены анамнестические антитела анти-ЦМВ и анти-ВЭБ-антитела, но отсутствовали маркеры вирусной репликации (см. табл. 1).

Через 1 мес после ТАП на фоне иммуносупрессивной терапии у 15 (50%) из 30 реципиентов обнаружена репликация ДНК ЦМВ. Из этих 15 реципиентов 7 принадлежа-

ли группе высокого риска, а 8 – группе стандартного риска (табл. 2). У 4 пациентов из группы высокого риска зафиксирован профиль маркеров, соответствующих первичной ЦМВ-инфекции. Новые случаи репликации ДНК ЦМВ зафиксированы через 2 мес у 1, а через 6 мес – у 3 реципиентов почечного трансплантата.

ДНК ВЭБ через 1 мес после ТАП обнаружена у 12 (40%) из 30 пациентов: у 9 из группы высокого и 3 из группы стандартного риска (см. табл. 2). У 1 пациента из группы высокого риска зафиксирован профиль вирусных маркеров, соответствующий первичной ВЭБ-инфекции. Новые случаи репликации ВЭБ выявлены через 2 мес после ТАП у 3 реципиентов из группы высокого риска, через 4 мес – у 2 (1 из группы высокого и 1 из группы стандартного риска). Через 6 мес не зарегистрированы новые случаи репликации ВЭБ, но через 1 год зафиксирован 1 случай у реципиента из группы стандартного риска.

ДНК ВГЧ-6 через 1 мес после ТАП выявлена у 10 (33%) из 30 реципиентов, все пациенты из группы высокого риска. Новые случаи репликации ДНК вируса обнаружены через 2 мес после ТАП у 3 и через 1 год у 1 реципиента почечного трансплантата, все пациенты также из группы высокого риска (см. табл. 2).

При анализе нарушения функции трансплантата в зависимости от вирусной нагрузки отмечено, что у паци-

Таблица 3. Дисфункция трансплантата при высокой концентрации маркера одного или одновременно двух вирусов
Table 3. Graft dysfunction with a high concentration of a marker of one or two viruses at once

Код пациента	ДНК ЦМВ, копий		ДНК ВЭБ, копий		ДНК ВГЧ-6, копий		Общий анализ крови					Креатинин, мкмоль/л	Дисфункция трансплантата
	моча	кровь	моча	кровь	моча	кровь	RBC, 10 ¹² /л	HGB, г/л	PLT, 10 ⁹ /л	WBC, 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч		
6	15 000	>500	н	н	н	н	3,0	89	241	8,2	32	190	Да
9	8700	>500	5100	>500	>500	н	4,1	121	212	14,8	20	180	Да
10	н	2500	н	н	>500	н	3,4	79	156	6,2	54	154	Да
12	9000	>500	н	н	>500	н	3,2	100	159	5,2	20	379	Да
8	19 600	0	н	н	н	н	3,6	110	194	8,8	24	140	Да
15	9500	>500	н	н	>500	н	4,0	93	332	8,5	12	156	Да
28	5000	>500	9000	500	н	н	2,95	83	141	2,8	25	184	Да
32	9100	>500	5000	н	н	н	2,6	77	243	14	30	224	Да
31	2700	н	н	н	>500	н	2,7	103	318	14	32	172	Да

Примечание. н – маркеры вируса не обнаружены, RBC (red blood cells) – эритроциты, HGB (hemoglobin) – гемоглобин, PLT (platelets) – тромбоциты, WBC (white blood cells) – лейкоциты.

Таблица 4. Инфекционные осложнения на фоне выявления маркеров вирусной инфекции
Table 4. Infectious complications under detection of viral infection markers

Код пациента	Возраст/пол	Концентрация вирусной ДНК, коп			Бактериальная инфекция	Инфекционные осложнения	Исход эпизода инфекционного осложнения после антибактериальной и противовирусной терапии
		ЦМВ	ВЭБ	ВГЧ-6			
С	25/ж	11 000	0	>500	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	Пневмония, сепсис, инфицирование трансплантата	Удаление трансплантата
Се	33/ж	0	>500	0	<i>Enterococcus faecium</i>	Инфицирование трансплантата	Удаление трансплантата
З	63/м	>500	>500	0	Туберкулез, пневмоцисты, антитела к маннану	Пневмония	Положительный эффект. Удовлетворительная функция трансплантата
Ст	44/ж	>500	28000	>500	Флора неизвестна	Сепсис	Смерть

ентов с низкой концентрацией вирусных ДНК – менее 500 коп/10⁵ клеток клинические симптомы вирусной инфекции и признаки дисфункции почек не наблюдались.

У 12 реципиентов после ТАП выявлялись лабораторные признаки одновременной репликации двух или трех вирусов. У 5 из 12 реципиентов одновременно обнаружены ДНК ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6, у 4 – ДНК ЦМВ и ВЭБ, у 2 – ДНК ЦМВ и ВГЧ-6, у 1 – ВЭБ и ВГЧ-6. На фоне низкой концентрации одного из вирусов через 1 мес у 8 из 12 реципиентов отмечалось значительное повышение концентрации другого вируса.

При высокой концентрации ДНК (от 2500 до 1 854 500 коп/10⁵ клеток) одного или сразу двух вирусов при их одновременном выявлении наблюдалась дисфункция трансплантата (табл. 3). Повышение концентрации ДНК ЦМВ у 8 из 10 реципиентов зафиксировано сначала в моче (более 2500 копий на мл), при этом в крови ви-

русная нагрузка составляла менее 500 коп/10⁵ клеток или не определялась вовсе. Только в 1 случае отмечено повышение ДНК ЦМВ в крови при отсутствии в моче. Высокая вирусная нагрузка ДНК ВЭБ определена также в моче в 4 случаях, в то время как в крови этот показатель также не превышал 500 коп/10⁵ клеток или являлся нулевым. Концентрация ДНК ВГЧ-6 оказалась высокой только в 1 случае, а в остальных вирусная нагрузка находилась в области низких значений и во всех случаях выявлялась в моче.

У 4 пациентов на фоне наличия вирусной ДНК наблюдалась тяжелая комбинированная инфекция (табл. 4). У 1 реципиента выявлены высокая концентрация ДНК ЦМВ, ВЭБ и наличие бактериальной инфекции с поражением трансплантата. У другого пациента также выявлено инфицирование трансплантата по данным биопсии почки и бактериального исследования, но из вирусных маркеров в крови выявлена только ДНК ВЭБ в низкой концентрации.

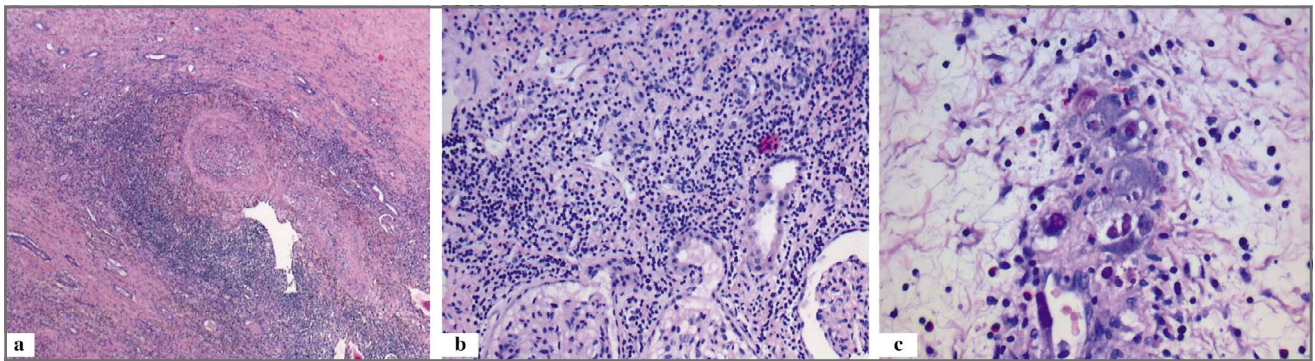


Рис. 1: *a* – крупный участок некроза. На границе с некротизированной тканью присутствует артерия крупного калибра инфильтрацией стенки лимфоидными клетками, значительным сужением просвета за счет пролиферации эндотелия. Выражена периваскулярная лимфоидная инфильтрация с примесью единичных гранулоцитов, окраска гематоксин-эозином, $\times 50$; *b* – в ткани почки лимфоидная инфильтрация носит очаговый, периваскулярный характер, присутствуют мелкие фокусы тубулита, окраска гематоксин-эозином, $\times 200$; *c* – артериола с наличием в стенке гигантских клеток с эозинофильными внутриядерными включениями (косвенные признаки активной ЦМВ-инфекции), окраска гематоксин-эозином, $\times 400$.

Fig. 1: *a* – a large necrotic area. On the border with the necrotic tissue, there is a large-caliber artery with an infiltration of its wall by lymphoid cells and a significant narrowing of its lumen due to endothelial proliferation. There is a significant perivascular lymphoid infiltration with single granulocytes, staining with hematoxylin-eosin, $\times 50$; *b* – in the renal parenchyma, lymphoid infiltration is focal and perivascular, there are small foci of tubulitis, staining with hematoxylin-eosin, $\times 200$; *c* – an arteriole with giant cells containing eosinophilic intranuclear inclusions in the arteriole wall (indirect signs of active cytomegalovirus infection), staining with hematoxylin-eosin, $\times 400$.

В обоих описанных случаях генерализация инфекции потребовала выполнения трансплантатэктомии. В 3-м случае на фоне низкой вирусной нагрузки ЦМВ и ВЭБ через 1 мес после трансплантации установлена пневмония туберкулезной, грибковой и пневмоцистной этиологии. Приводим клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка С., 26 лет, диагноз: хронический гломерулонефрит, ХБПС5. На программном гемодиализе с 2015 г. В 2016 г. выполнена трансплантация аллогенной трупной почки. На 4-е сутки после ТАП на фоне индукционной иммуносупрессивной терапии отмечено уменьшение темпа диуреза. Уровень креатинина составлял 527 мкмоль/л, мочевины – 31,4 ммоль/л. По данным ультразвукового исследования отмечено повышение индекса резистентности артерий почечного трансплантата, $IR=1$. При гистологическом исследовании биоптата трансплантата обнаружена картина острого гуморального отторжения (рис. 1).

После проведенных 6 сеансов плазмообмена с замещением свежезамороженной плазмой по 2000 мл и введения антилимфоцитарного Ig в дозе 750 мг №6 в течение 12 дней функция почечного трансплантата восстановлена, концентрации азотистых метаболитов снизились до нормальных значений. Однако через 1 мес после выписки из стационара появилась лихорадка до $38,4^{\circ}\text{C}$, эмпирически назначенная антибактериальная терапия и редукция иммуносупрессивной терапии оказались неэффективны. Пациентка в тяжелом состоянии с продолжающейся лихорадкой, анемией (гемоглобин 65 г/л), тромбоцитопенией ($104 \times 10^9/\text{л}$), лейкопенией ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) госпитализирована в клинику, где при обследовании выявлена нижнедолевая правосторонняя пневмония (на основании исследования методом компьютерной томографии). Обнаружена высокая концентрация ДНК ЦМВ в крови – 11 тыс. коп/ 10^5 клеток и в моче 5800 коп/мл. При бактериологическом исследовании в крови выявлена *Escherichia coli*, в моче – *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Функция трансплантата удовлетворительная (креатинин 100 мкмоль/л, мочевины 5,4 ммоль/л). Про-

водилась противовирусная (ганцикловир 10 мг/кг в сутки) и антибактериальная терапия (имипенем 2 г/сут, колистин 2 млн ЕД/сут). Проведена замена такролимуса на циклоспорин с минимизацией дозы. Однако состояние пациентки ухудшалось, нарастала дыхательная недостаточность. Пациентка переведена в реанимационное отделение, где ей начата искусственная вентиляция легких. Учитывая тяжесть состояния пациентки, обусловленную развитием пневмонии, сепсиса, дыхательной недостаточности, инфицирование трансплантата, отменена иммуносупрессивная терапия и выполнена трансплантатэктомия. В послеоперационный период в течение 1 мес продолжена антибактериальная, противовирусная терапия на фоне программного гемодиализа. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение 2

Пациент З., 63 года. Болен с 2012 г., когда установлен диагноз: врожденная ангиомиолипома обеих почек; интерстициальный нефрит, ХБПС5; диффузная В-крупноклеточная лимфома non-GCB тип, BCL-2 позитивная с высоким уровнем митотической и пролиферативной активностью с поражением печени, кожи, мягких тканей, периферических и висцеральных лимфатических узлов. Программный гемодиализ с 2012 г. Состояние после 6 курсов R-СНОР. Полная ремиссия от 2013 г. В 2016 г. обследован, абсолютных противопоказаний к выполнению трансплантации почки не выявлено. Выполнена ТАП 30.01.2017. В течение 1-го месяца после ТАП купирована уремия (креатинин 106 мкмоль/л, мочевины 6,6 ммоль/л), восстановлена функция трансплантата, концентрация азотистых метаболитов снижена до референсных значений. Однако в крови обнаруживались маркеры вирусной репликации (ДНК ЦМВ и ДНК ВЭБ менее 500 коп/ 10^5 клеток), в связи с чем проводилась профилактическая противовирусная терапия (валганцикловир 450 мг/сут). Через 1 мес после ТАП (с 10.02.2017) наблюдалось повышение температуры тела в утренние часы до 38°C , сопровождавшееся ознобом, периодически сухим кашлем. При контрольном вирусологическом исследовании концентрация ДНК ЦМВ и ДНК ВЭБ оставалась

низкой (менее 500 коп/10⁵ клеток), но в крови выявлены антитела к маннану, что указывало на развитие кандидозной инфекции. К лечению добавлена противогрибковая терапия (флуконазол). На компьютерной томографии органов грудной клетки (10.02.2017) обнаружено уплотнение легочной ткани с неровными контурами в 3, 4, 9, 10-м сегментах правого легкого, в прикорневой зоне в 1, 2, 6-и сегментах, в языковых сегментах левого легкого. Размеры лимфатических узлов: паратрахеальных 0,6 см, аортопульмонального окна – 1,7 см. Обнаруживались бронхопульмональные лимфоузлы с обеих сторон, конгломерат лимфоузлов ниже бифуркации трахеи. Костальная плевра справа в нижней доле утолщена до 1,2 см. При исследовании промывных вод из нижней доли правого легкого обнаружены ДНК микобактерии туберкулеза и пневмоцисты. Методом иммуноферментного анализа выявлены противотуберкулезные антитела в высоком титре. Пациент переведен в специализированное учреждение, где под наблюдением врачей-фтизиатров получал противотуберкулезную терапию (пиразинамид, этамбутол, протионамид) в течение 6 мес на фоне иммуносупрессивной, антибактериальной, противогрибковой и профилактической противовирусной терапии. В течение 1 мес терапии купированы температурная реакция, кашлевой синдром. При обследовании через 1 год после терапии: отмечено фиброзирование с участками кальцинирования уплотнений в прикорневой зоне и верхней доле правого легкого. Маркеры туберкулезной и вирусной инфекции не выявлялись. Состояние пациента в настоящее время удовлетворительное. Функция трансплантата удовлетворительная (креатин 113 мкмоль/л, мочевины 6,8 ммоль/л). Показатели общего анализа крови в пределах референсных значений. Пациент продолжает принимать иммуносупрессивную терапию, находится под наблюдением врача-гематолога, нефролога и фтизиатра.

В описанном первом случае наличие высокой концентрации ДНК ЦМВ свидетельствовало об активном вирусном процессе. Пневмония, развитие сепсиса на фоне бактериальной и вирусной инфекции привели к тяжелой дыхательной недостаточности. Несмотря на интенсивную противовирусную, антибактериальную терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, нарастала дыхательная недостаточность, что послужило основанием для отмены иммуносупрессивной терапии и выполнения трансплантатэктомии.

Во втором случае на фоне незначительной концентрации вирусных ДНК и иммуносупрессивной терапии у пациента развилась пневмония пневмоцистной, грибковой и туберкулезной этиологии. Ранняя диагностика и своевременная терапия позволили купировать специфический процесс в легких и сохранить удовлетворительную функцию трансплантата. Следовательно, в части случаев низкая концентрация репликации ДНК одного вируса служит фоном для реактивации другого, а также присоединением бактериальной инфекции.

Обсуждение

В данной работе проанализирована частота выявления маркеров ЦМВ-, ВЭБ- и ВГЧ-6-инфекции в течение первого года после ТАП и их влияние на функцию трансплантата. Отмечено, что наиболее часто в 1-й месяц после трансплантации обнаруживаются маркеры ЦМВ и ВЭБ, реже ВГЧ-6 – 50, 40 и 33% соответственно. Профиль маркеров герпесвирусных инфекций соответствовал реактивации эндогенного вируса на фоне иммуносупрессивной терапии, нежели передаче вируса с донорским органом. Предположение о последнем требует доказательств с применением секвенирования для подтверждения идентичности штам-

мов у донора (в материале трансплантата). Первичная вирусная инфекция встречается редко в связи с высокой степенью серопозитивности реципиентов.

Всем пациентам группы высокого риска назначена профилактическая противовирусная терапия. Эффективность профилактической терапии при ЦМВ-инфекции хорошо известна и не вызывает сомнений, но в отношении ее эффективности против ВЭБ и ВГЧ-6 имеются противоречивые данные [15]. Тем не менее, по данным нашего исследования, на фоне профилактической противовирусной терапии отмечено снижение частоты реактивации ЦМВ и ВЭБ у реципиентов почечного трансплантата начиная с 4-го месяца до 1 года, а реактивация ВГЧ-6 начиная с 4-го месяца вовсе не наблюдалась.

При сочетанной вирусной инфекции механизм взаимного влияния ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 до конца неясен. С одной стороны, тропизм вирусов, а следовательно, и клетки-мишени у этих вирусов отличаются: ЦМВ пантропен и способен поражать практически все ядросодержащие клетки, а следовательно, и системы организма, ВЭБ преимущественно размножается в CD21-позитивных лимфоцитах, а ВГЧ-6 – преимущественно в Т-лимфоцитах. В нашем исследовании у некоторых реципиентов обнаруживалась высокая вирусная нагрузка одного или одновременно двух вирусов (ЦМВ и ДНК ВЭБ или ВЭБ и ВГЧ-6), что сопровождалось дисфункцией трансплантата. В то же время на фоне низкой концентрации ДНК вируса нарушение функции трансплантата не отмечалось. Но на фоне такой низкой вирусной нагрузки нескольких вирусов в более поздние сроки наблюдалось либо повышение концентрации ДНК одного из вирусов и появление клинической симптоматики инфекции, либо присоединение бактериальной инфекции с тяжелыми клиническими проявлениями, влекущими за собой потерю трансплантата. Полученные данные указывают на синергизм одновременной репликации герпесвирусов на фоне иммуносупрессивной терапии, что требует дальнейшего изучения. Отмечено, что у реципиентов почечного трансплантата первоначально повышение концентрации ДНК вируса прежде всего выявляется в моче, что может быть начальным признаком активации вирусной инфекции, инфицирования трансплантата и развития дисфункции трансплантата.

Заключение

Повышение концентрации ДНК вирусов у реципиентов почечного трансплантата прежде всего выявляется в моче, что может быть начальным признаком активации вирусной инфекции, инфицирования трансплантата и развития его дисфункции. Нарушение функции трансплантата наблюдается при высокой концентрации ДНК одного или нескольких вирусов в случаях одновременной репликации ЦМВ и ВЭБ или ВЭБ и ВГЧ-6, что указывает на синергизм вирусов. При низкой концентрации ДНК вируса у реципиентов почечного трансплантата не наблюдаются клинические симптомы вирусной инфекции и признаки дисфункции почки, но низкая вирусная нагрузка может служить фоном для активации другой вирусной инфекции и присоединения бактериальной и грибковой инфекции. Следовательно, при низкой вирусной нагрузке следует проводить противовирусную терапию в профилактических дозах, а при высокой вирусной нагрузке оправданно назначение препаратов в лечебной дозе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

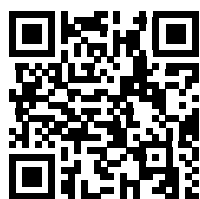
ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа
 ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр
 ТАП – трансплантация аллогенной почки

ХБПС5 – хроническая болезнь почек терминальной стадии
 ЦМВ – цитомегаловирус
 Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Le Page AK, Mackie FE, McTaggart SJ, Kennedy SE. Cytomegalovirus & Epstein–Barr virus serostatus as a predictor of the long-term outcome of kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(12):813-9. DOI:10.1111/nep.12149
2. Babel N, Volk HD, Reinke P. BK polyomavirus infection and nephropathy: the virus – immune system interplay. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(7):399-406. DOI:10.1038/nrneph.2011.59
3. Egli A, Binggeli S, Bodaghi S. Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):426. DOI:10.1093/ndt/gfm648
4. Petrarra MR, Giunco S, Serraino D, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: from epidemiology to pathogenesis-driven treatment. *Cancer Lett*. 2015;369(1):37-44. DOI:10.1016/j.canlet.2015.08.007
5. Инфекции в трансплантологии. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь, 2010 [Infections in transplantation. Edited by SV Gautier. Moscow–Tver, 2010 (in Russian)].
6. Горайнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., и др. Влияние цитомегаловируса на результаты трансплантации почек. *Клин. медицина*. 2015;93(11):42-5 [Goryainov VA, Kaabak MM, Babenko NN, et al. Effect of cytomegalovirus on the outcome of renal transplantation. *Clinical medicine*. 2015;93(11):42-5 (in Russian)].
7. Nguyen JM, Daguin P, Hourmant M, et al. Mycophenolate mofetil does not modify the incidence of cytomegalovirus (CMV) disease after kidney transplantation but prevents CMV-induced chronic graft dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(8):1758-63. DOI:10.1681/ASN.V1281758
8. Guirado L, Rabella N, Díaz JM, et al. Prophylactic and pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection in kidney transplant patients using oral valganciclovir. *Nefrología*. 2008;28(3):293-300.
9. Fehr T, Cippà PE, Mueller NJ. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transpl Int*. 2015;28(12):1351-6. DOI:10.1111/tri.12629
10. Le J, Durand CM, Agha I, Brennan DC. Epstein–Barr virus and renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31(1):55-60. DOI:10.1016/j.tre.2016.12.001
11. Ng SB, Khoury JD. Epstein–Barr virus in lymphoproliferative processes: an update for the diagnostic pathologist. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(1):40-55. DOI:10.1097/PAP.0b013e3181916029
12. Blazquez-Navarro A, Dang-Heine C, Wittenbrink N, et al. BKV, CMV, and EBV interactions and their effect on graft function one year post-renal transplantation: results from a large multi-centre Study. *EBioMedicine*. 2018;34:113-21. DOI:10.1016/j.ebiom
13. Meyer T, Scholz D, Warnecke G, et al. Importance of simultaneous active cytomegalovirus and Epstein–Barr virus infection in renal transplantation. *Clin Diagn Virol*. 1996;6(2-3):79-91. DOI:10.1016/0928-0197(96)00230-9
14. Mañez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein–Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 1997;176(6):1462-7. DOI:10.1086/514142
15. Paulsen G, Cumagun P, Mixon E, et al. Cytomegalovirus and Epstein–Barr virus infections among pediatric kidney transplant recipients at a center using universal Valganciclovir Prophylaxis. *Pediatr Transplant*. 2019;23(3):e13382. DOI:10.1111/ptr.13382

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.08.2019



OMNIDOCTOR.RU