

Резистентная цитомегаловирусная инфекция у реципиентов аллогенных почек от родственных доноров

В.А. ГОРЯЙНОВ, М.М. КААБАК, Н.Н. БАБЕНКО, Е.Н. ПЛАТОВА, А.Г. АГАНЕСОВ, М.М. МОРОЗОВА, В.В. ПАНИН

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Выяснить влияет ли цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) на результаты операции пересадки почки от живых родственных доноров.

Материалы и методы. В основную группу включили 17 (7,27%) пациентов (возраст от 3 лет до 51 года; 10 мужчин и 7 женщин, 8 детей и 9 взрослых), у которых развилась резистентная ЦМВИ. Для сравнительного анализа сформирована контрольная группа из 113 (возраст от 1 до 61 года; 61 мужчина и 52 женщины, 40 детей и 73 взрослых), у которых ЦМВ-ПЦР всегда была отрицательной, т.е. отсутствовала ДНК ЦМВ. Продолжительность эпизодов ЦМВИ составила от 44 до 232 дней.

Результаты. Больным назначали валганциклоvir в дозе 450 мг/сут. В конце курса терапии у всех пациентов полимеразная цепная реакция (ПЦР) ЦМВ была отрицательной. Ни один больной не умер, потерял один трансплантат. Среди 113 больных контрольной группы (ЦМВ-ПЦР отрицательная) потеряны 6 трансплантатов и умерли 4 больных. Статистический анализ показал, что результаты операции пересадки родственных почек были практически одинаковыми.

Заключение. Преодоление резистентной ЦМВИ достигается увеличением длительности применения валганцикловира или повышением его дозы. ЦМВИ не влияет на результаты пересадки родственных почек.

Ключевые слова: пересадка почки, цитомегаловирусная инфекция, антивирусная терапия.

Resistant cytomegalovirus infection in living related donor kidney allograft recipients

V.A. GORYAINOV, M.M. KAABAK, N.N. BABENKO, E.N. PLATOVA, A.G. AGANESOV, M.M. MOROZOVA, V.V. PANIN

Acad. V.V. Petrovsky Russian Surgery Research Center, Moscow, Russia

Aim. To clarify whether cytomegalovirus (CMV) infection can affect the results of living related donor kidney transplantation.

Subjects and methods. A study group included 17 (7.27%) patients (10 men and 7 women; 8 children and 9 adults) aged 3 to 51 years who had developed resistant CMV infection. For comparative analysis, a control group was formed from 113 patients (61 men and 52 women; 40 children and 73 adults) aged 1 to 61 years, whose CMV polymerase chain reaction (PCR) had always been negative, i.e. CMV DNA was absent. The duration of CMV infection episodes was 44 to 232 days.

Results. The patients were given valganciclovir in a dose of 450 mg/day. CMV PCR was negative in all the patients at the end of therapy. None of the patients died; one graft was lost. In the control (negative CMV PCR) group, 6 grafts were lost in 113 patients and 4 patients died. Statistical analysis showed that the results of related donor kidney transplantation were virtually equal.

Conclusion. Suppression of resistant CMV infection can be achieved with the longer use of valganciclovir or its higher dose. CMV infection fails to affect the results of related donor kidney transplantation.

Keywords: kidney transplantation, cytomegalovirus infection, antiviral therapy.

ПЦР — полимеразная цепная реакция
ЦМВ — цитомегаловирус

ЦМВИ — ЦМВ-инфекция

Цитомегаловирус (ЦМВ) — важный патоген у реципиентов трансплантированных органов. Некоторые рандомизированные исследования показали, что антивирусная профилактика значительно уменьшает частоту развития ЦМВ-инфекций (ЦМВИ) и заболеваний [1–9]. Общеизвестно, что наличие ЦМВИ повышает риск отторжения, а также увеличивает летальность и, следовательно, ухудшает результаты пересадки почек. В следствие этого в повседневной практике многих центрах трансплантации назначают антивирусные препараты всем пациентам из группы повышенного риска (ЦМВ-серопозитивные реципиенты или ЦМВ-серонегативные реципиенты, получившие трансплантат от ЦМВ-серопозитивных доноров).

Мы назначаем антивирусные препараты всем ЦМВ-серопозитивным реципиентам и ЦМВ-серонегативным, реципиентам, получившим трансплантат от ЦМВ-серопозитивного донора. Обычно достаточно провести 2–3-недельный курс валганцикловира (вальцит), чтобы добиться элиминации вируса, о чем судят по отрицательным результатам определения ЦМВ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако встречаются реципиенты, резистентные к указанному препарату и вирус ЦМВ сохраняется у них довольно продолжительное время. В связи с этим мы решили проанализировать группу из 17 резистентных к валганцикловиру больных, чтобы выяснить, каким образом данная ситуация влияет у них на

результаты пересадки почек от живого родственного донора.

Материалы и методы

С апреля 2004 г. по июль 2013 г. в отделении трансплантации почки ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского выполнены 272 пересадки почки от живого родственного донора у 127 детей и 145 взрослых в возрасте от 1 года до 63 лет.

Основную группу вошли 17 (7,27%) пациентов (возраст от 3 лет до 51 года; 10 мужчин и 7 женщин, 8 детей и 9 взрослых), у которых развилась резистентная ЦМВИ. Для сравнительного анализа сформирована контрольная группа из 113 (возраст от 1 до 61 года; 61 мужчина и 52 женщины, 40 детей и 73 взрослых), у которых ЦМВ-ПЦР всегда была отрицательной, т.е. отсутствовала ДНК ЦМВ. Демографическая структура больных контрольной и основной групп больных практически идентична.

При статистической обработке полученных данных использована оценка кумулятивной выживаемости по Каплану—Мейеру, кумулятивного риска по Вилкоксоу. Кроме того, высчитывали процент потерь трансплантатов и процент летальных исходов.

Результаты

Эпизоды резистентной к валганцикловиру ЦМВИ наблюдалась у 17 (7,27%) из 272 реципиентов в сроки от 0,20 до 127,7 мес (в среднем $29,8 \pm 43,7$ мес) после пересадки почек. Ранние эпизоды ЦМВИ отмечены у 8 реципиентов через 0,2—3,21 мес после трансплантации (в среднем $1,9 \pm 1,1$ мес). У 9 реципиентов эпизоды ЦМВИ наблюдались в отдаленные сроки после операции — 10,5—127,7 мес (в среднем $63,3 \pm 44,7$ мес).

У детей длительность виремии составила $104,6 \pm 61,4$ дня, у взрослых — $99,2 \pm 23,4$ дня (критерий Стьюдента $t=0,25$; $p=0,805$). Следовательно, возраст больного не влияет на продолжительность эпизода ЦМВИ. Продолжительность ранних эпизодов ЦМВИ достигала $86,5 \pm 23,31$ дня, поздних эпизодов — $115,3 \pm 54,3$ дня. На первый взгляд создается впечатление, что чем больше срок после пересадки, тем продолжительнее эпизоды ЦМВИ. Однако, как показал статистический анализ с использованием критерия Стьюдента, эти различия статистически незначимы (критерий Стьюдента $t=1,32$; $p=0,207$). Следовательно, срок после пересадки почки также не влияет на продолжительность эпизода ЦМВИ.

У женщин эпизоды ЦМВИ оказались короче, чем у мужчин ($95,6 \pm 34,9$ и $108,0 \pm 50,7$ дня соответственно), но различия статистически незначимы ($t=0,469$; $p=0,645$).

Следовательно, пол также не влияет на продолжительность эпизодов ЦМВИ.

Терапия этих эпизодов ЦМВИ осуществлялась с помощью валганцикловира для перорального применения. У 13 больных доза препарата составляла 450 мг/сут, у 3 ограничили его введением в дозе 225 мг/сут, поскольку у них была снижена функция трансплантированных почек. Одной пациентке 16 лет вынуждены были увеличить дозу валганцикловира до 900 мг/сут, поскольку упорно сохранялся высокий титр ЦМВ. У всех пациентов удалось добиться отсутствия ДНК ЦМВ в крови, что свидетельствовало об успешном подавлении ЦМВИ.

В контрольной группе умерли 4 (3,54%) больных из 113 и потеряны 6 (5,31%) аллогенных почек из 113. В группе больных с ЦМВИ летальные исходы отсутствовали (100% кумулятивная выживаемость реципиентов) и потеряны один трансплантат в группе взрослых больных через 18 мес после трансплантации почки; 3-летняя кумулятивная выживаемость трансплантатов составила 94,11%. Причина потери трансплантата — острое отторжение на фоне фибропластических изменений. В группе детей не потеряно ни одного трансплантата (100% кумулятивная выживаемость реципиентов с функционирующими трансплантатами). Результаты вычисления кумулятивной выживаемости по Каплану—Мейеру представлены на **рис. 1**. При этом различия по данному показателю ($t=0,2661$; $p=0,7912$), а также по степени кумулятивного риска (**рис. 2**) статистически незначимы.

Обсуждение

Согласно сложившемуся мнению ЦМВИ обязательно сопровождается увеличением летальности реципиентов трансплантированных органов, повышением частоты эпизодов отторжения, сопровождающихся потерей аллопочек [10—13]. Однако, как показал анализ нашего клинического материала (17 резистентных к валганцикловиру пациентов), это не всегда справедливо. Из 17 резистентных к валганцикловиру пациентов не умер ни один, а потеряны один трансплантат у пациента 21 года.

Таким образом, анализ нашего клинического материала показал, что вопреки всеобщему мнению о неизбежном увеличении частоты потери трансплантированных почек и летальных исходов при ЦМВИ мы не наблюдали подобного явления.

В группе ЦМВ-серонегативных реципиентов процент потерь трансплантатов был практически таким же, как и в основной группе, — не было ни одного летального исхода.

Заключение

Преодоление резистентной ЦМВИ достигается увеличением длительности применения валганцикловира или повышением его дозы.

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация:

Горяйнов Виктор Андреевич — д.м.н., в.н.с. отд-ния пересадки почки; 119991 Москва, Абрикосовский пер., 2; тел: +7(499)248-1112; e-mail: vik-kid@mail.ru

Сведения об авторах:

Каабак Михаил Михайлович — д.м.н., проф., зав. отд-нием пересадки почки

Бабенко Надежда Николаевна — к.м.н., с.н.с. отд-ния пересадки почки

Морозова Маргарита Мироновна — к.м.н., в.н.с. патолого-анатомического отд-ния

Панин Василий Владимирович — к.м.н., в.н.с. лаб. клинической биохимии

Платова Елена Николаевна — к.м.н., в.н.с. отд. клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики

Аганесов Александр Георгиевич — д.м.н., проф., зав. отд-нием вертебрологии

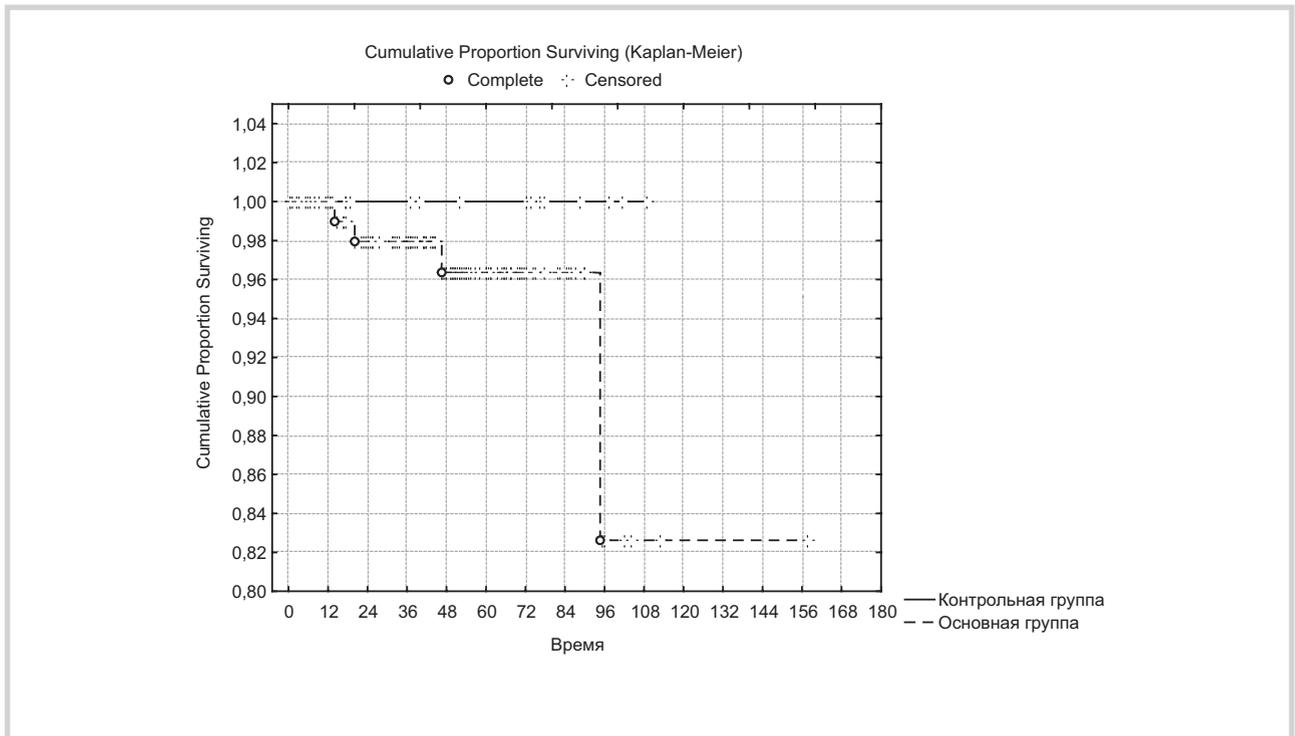


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость пациентов в исследуемой группе и контрольной группе.

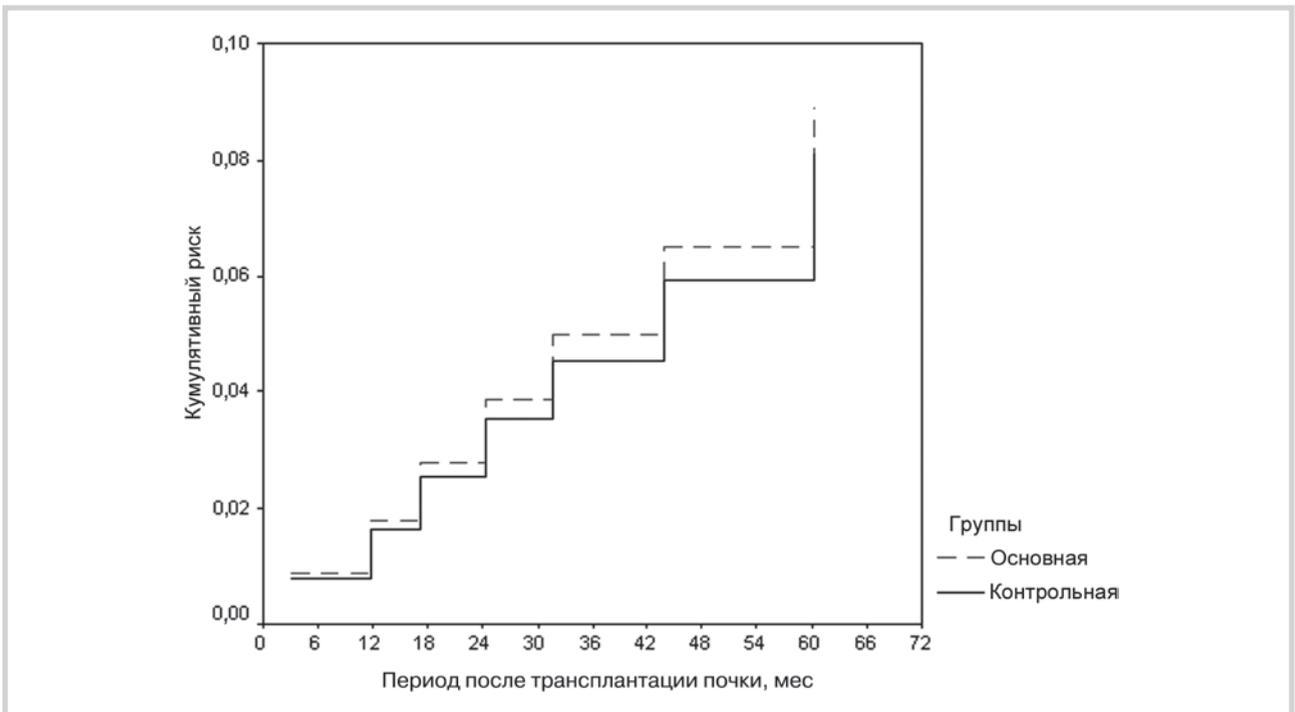


Рис. 2. Степень кумулятивного риска в исследуемой и контрольной группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каабак М.М., Сандриков В.А., Рагимов А.А. Анализ выживания почечного аллотрансплантата по данным регистра Российского диализного общества и возможные пути улучшения отдаленных результатов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2006;4:31.
2. Горяйнов В.А., Каабак М.М., Молчанова Е.А. Плазмаферез для лечения реперфузионной травмы при пересадке почки. Влияние на ближайшие и отдаленные результаты. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2002;5:43-45.

3. Каабак М.М., Горяйнов В.А., Зокоев А.К., Бабенко Н.Н., Рагимов А.А., Салимов Э.Л., Соловьева И.Н., Алексеева Л.А., Морозова М.М., Шишло Л.А. Десятилетний опыт применения раннего плазмафереза после пересадки почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009;11(1):28-33.
4. Горяйнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Зокоев А.К., Морозова М.М., Шишло Л.А. Аллотрансплантация родственных почек у детей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008;6:58-62.
5. Каабак ММ, Babenko NN, Zokoev AK, Samsonov DV, Sandrikov VA, Maschan AA. Alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2013;17(2):168-178.
6. Balfour HH Jr, Chace DA. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med*. 1989;320(21):1381.
7. Gane E, Saliba FM, Valdecassas GJ. Randomized trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet*. 1997; 350(9093):1729.
8. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM. Valaciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation International Valaciclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(19):1462.
9. Barkholt L, Lewensohn-Fuchs I, Ericzon BG. High-dose acyclovir prophylaxis reduces cytomegalovirus disease in liver transplant patients. *Transplant Infect Dis*. 1999;1(2):89.
10. Paya C, Humar A, Dominguez E. Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:611.
11. Pescovitz M. Benefits of cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2006;82:S4.
12. Pareyra L, Bruges M, Gaspar A et al. Prevention of cytomegalovirus disease in renal transplantation: single-center experience. *Transpl Proc*. 2009;41:877.
13. Leroy F, Secher A, Abou Ayache R, et al. Cytomegalovirus prophylaxis with intravenous polyvalent immunoglobulin in high-risk transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006;38:2324.

Поступила 06.04.2015