

УДК 616.1:616.831-055:612.13:611.1:577.169:616.127:616.45-001.1/3-08

М.О. Желєзнікова

*Харківський національний медичний університет
КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології
ім. В.І. Шаповала», м. Харків*

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПОЛІОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В РЕЦИПІЄНТІВ НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Вивчали частоту розвитку ВК-поліомавірусної інфекції на першому році післятрансплантаційного періоду з урахуванням нозологічних форм і впливу імуносупресорів. Обстежено 46 реципієнтів ниркового трансплантата, виявлено 7 (15,21 %) випадків вірусурії та 5 (10,86 %) випадків вірусемії ВК-поліомавірусу. У пацієнтів, які отримували такролімус, вірусемія й вірусурія були достовірно вище, ніж у тих пацієнтів, у схему імуносупресії яких уходить циклоспорин А. Виявлено достовірне підвищення частоти розвитку вірусурії у трансплантованих хворих з цукровим діабетом протягом першого року після операції. З метою поліпшення виживання трансплантата в післятрансплантаційному періоді можна рекомендувати конверсію імуносупресивної терапії з циклоспорину на такролімус.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, трансплантація нирки, ВК-поліомавірусна інфекція, циклоспорин А, такролімус.*

Вступ

Трансплантація нирки за відсутності проти-показань є оптимальним методом лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії в усьому світі. Однак у зв'язку із супутнім застосуванням імуносупресивної терапії в останні роки збільшилась частота розвитку опортуністичних інфекцій, які призводять до пошкодження трансплантата та можуть викликати тяжкі ускладнення [1]. Протягом першого року після трансплантації інфекції можуть досягати 35 % фатальних ускладнень. При цьому віруси є причиною не менш ніж 50 % усіх інфекцій у реципієнтів ниркового трансплантата [2].

Інфекція в реципієнта трансплантата може бути первинною, як результат реактивації персистуючого вірусу або потрапляти під час трансплантації від інфікованого донора [3].

Серед типових опортуністичних інфекцій, які вражають нирковий трансплантат, варто відмітити такі, що викликані сімейством герпес-вірусів, адено- та поліомавірусами. Останні на даний час є недостатньо вивченими.

Поліомавірус – це дволанцюжковий ДНК-вмісний вірус сімейства *Papovaviridae* [4]. За даними серологічних досліджень, до 90 % населення інфікується цим вірусом у дитячому віці, після чого захворювання в більшості випадків протікає безсимптомно, переходячи в латентний стан, при якому вірус персистує у В-клітинах, уротелії та епітелії ниркових каналців [5, 6]. Проведення інтенсивної імуносупресивної терапії в реципієнтів алотрансплантата нирки призводить до реактивації вірусу та розвитку нефропатії трансплантата, яка, за даними [7], частіш за все реєструється в перший рік після трансплантації.

© М.О. Желєзнікова, 2018

Мета роботи – виявлення частоти розвитку ВК-поліомавірусної інфекції у хворих у післятрансплантаційному періоді протягом першого року після операції з урахуванням нозологічних форм захворювань нирок, які призвели до хронічної хвороби нирок, та порівняння впливу різних інгібіторів кальциневрину (циклоспорину А й такролімусу) на розвиток ВК-поліомавірусної інфекції.

Матеріал і методи

Обстежено 46 пацієнтів з трансплантованими нирками, які перебували на амбулаторному і стаціонарному обстеженні та лікуванні у КНП ХОР «ОМКЦУН ім. В.І. Шаповала» упродовж першого року після операції. У 27 (58,7 %) пацієнтів діагностовано хронічний гломерулонефрит (ГН), у 7 (15,2 %) – діабетичну нефропатію (ДН), у 3 (6,5 %) – вади розвитку сечовивідних шляхів (СВШ), у 9 (19,6 %) – хронічний пієлонефрит (ХП), з них у 4 (8,7 %) – полікістозну хворобу.

Усі хворі з трансплантованими нирками отримували індукційну імуносупресію моноклональними антитілами (базиліксимаб інтраопераційно та на 4-ту добу після операції) або поліклональними антитілами (тимоглобулін) та трикомпонентну базисну імуносупресію: I – інгібітори кальциневрину, з них циклоспорин А отримували 27 пацієнтів, такролімус (FK 506) – 19 пацієнтів; II – препарати мікофенолової кислоти (мофетилу мікофенолат або мікофенолат натрію у стандартній дозі); III – кортикостероїди (метилпреднізолон). Дозу інгібіторів кальциневрину коригували залежно від рівня концентрації циклоспорину й такролімусу у крові, урахуовуючи термін після трансплантації згідно зі стандартними схемами прийому імуносупресорів. Як противірусну профілактику 80 % хворих отримували ацикловір у дозах по 400 мг 4 рази

на добу протягом 3 місяців після операції, пацієнти з високим ризиком розвитку цитомегаловірусної інфекції (20 %) отримували валганцикловір у дозі 900 мг на добу протягом 3 місяців.

Поліомавірус ВК діагностували шляхом визначення ДНК вірусу у крові й сечі методом полімеразної ланцюгової реакції. Для виділення вірусних нуклеїнових кислот зі зразків крові й сечі використовували комерційні набори «RiboPrep» (Російська Федерація).

Основні клініко-лабораторні показники пацієнтів подано в *табл. 1*.

Математичний аналіз і статистичне опрацювання цифрового матеріалу проводили за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel 2010 з використанням альтернативного, варіаційного та кореляційного статистичного аналізу. Вірогідність відмінності оцінювали за допомогою параметричного критерію Ст'юдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати

У результаті обстеження 46 хворих з трансплантованими нирками протягом першого року після операції було виявлено 7 (15,21 %) випадків вірусурії та 5 (10,86 %) випадків вірусемії ВК-поліомавірусу, що співпадає з даними [8–10]. За даними Randhawa зі співавт., вірусурія й вірусемія є прогностичними факторами розвитку поліомавірус-індукованої нефропатії трансплантата з подальшою втратою його функції [11]. У зв'язку з цим раннє виявлення вірусу в крові або сечі приводить до перегляду схеми імуносупресивної терапії реципієнта ниркового трансплантата.

У 58,7 % хворих до складу імуносупресивної терапії був включений циклоспорин, у 41,3 % – такролімус. Розподіл пацієнтів з різними нозологічними формами хвороб ни-

Таблиця 1. Вихідна характеристика хворих з трансплантованими нирками (M±m)

Показник	Група обстежених				
	ГН (n=27)	ДН (n=7)	ХП (n=9)	вада розвитку СВШ (n=3)	всього (n=46)
Креатинін, мкмоль/л	124,6±44,3	141,2±46,5	132,6±51,2	138,4±49,6	136,7±53,5
Сечовина, ммоль/л	8,4±4,8	10,2±3,6	7,6±3,2	8,7±5,1	9,80±5,15
Загальний білок, г/л	60,4±14,2	58,7±6,3	62,2±10,3	64,3±9,3	63,3±12,1
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	62,1±18,2	59,3±20,6	64,7±22,4	66,1±16,8	68,1±24,4
Гемоглобін, г/л	112,0±25,4	109,2±32,4	116,8±23,5	106,4±30,2	121,6±36,1
ШОЕ, мм/год	8,2±2,6	7,4±3,4	8,9±4,7	9,1±4,2	10,6±5,4
Лейкоцити крові, ×10 ⁹ /л	8,3±2,7	7,9±3,0	7,6±3,2	6,8±2,4	7,2±3,7
Добовий діурез, мл	1800±320	1550±500	1750±300	1800±270	1700±450

рок за призначеними інгібіторами кальциневрину подано в *табл. 2*.

Діагностика поліомавірусної інфекції в Україні майже не проводиться, хоча в усьому

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів з різними нозологічними формами хвороб нирок за призначеними інгібіторами кальциневрину, %

Інгібітор кальциневрину	Група обстежених				
	ГН (n=27)	ДН (n=7)	ХП (n=9)	вада розвитку СВШ (n=3)	всього (n=46)
Циклоспорин А	32,60	8,69	13,04	4,34	58,70
Такролімус	26,08	6,52	6,52	2,17	41,30

За частотою виявлення ВК-вірусемії залежно від нозологічних форм захворювань нирок розподіл пацієнтів був такий: хворі з гломерулонефритом – 4,34 % (з них хворі, які отримували такролімус, – 2,17 % та хворі, які отримували циклоспорин, – 2,17 %); хворі з діабетичною нефропатією – 6,52 % (з них 4,34 % – хворі, що отримували такролімус, та 2,17 % – циклоспорин А); у хворих з хронічним пієлонефритом та з вадою розвитку СВШ вірусемії не виявлено. Усього хворі з вірусемією, які отримували такролімус, становили 6,52 % (n=3), хворі, які отримували циклоспорин, – 4,34 % (n=2).

У пацієнтів, які отримували такролімус, вірусемія була вище, ніж у пацієнтів, у схему імуносупресії яких додано циклоспорин А (p<0,05).

Частота виявлення ВК-вірусурії в пацієнтів залежно від нозологічних форм захворювань нирок була такою: хворі з гломерулонефритом – 6,51 % (з них 4,34 % отримували такролімус та 2,17 % – циклоспорин); хворі з діабетичною нефропатією – 4,34 % (з них ті, що отримували такролімус, – 4,34 % та ті, що отримували циклоспорин, – 2,17 %); хворі з хронічним пієлонефритом – 2,17 % (отримували такролімус); у хворих з вадою розвитку СВШ ВК-вірусурії не виявлено. Усього хворі з вірусурією, які отримували такролімус, становили 10,86 % (n=5); хворі, які отримували циклоспорин, – 4,34 % (n=2).

У нашому дослідженні вірусурія в пацієнтів, які отримували такролімус, була вище за таку в пацієнтів, які отримували циклоспорин (p<0,05).

Обговорення

Розуміння питань патогенезу дисфункції трансплантованої нирки стає все глибше з кожним роком, результатом чого є відкриття нових етіологічних факторів і впровадження нових методів діагностики.

світі для виявлення цієї інфекції у хворих з трансплантованими нирками застосовують комплексне лабораторне дослідження. Зокрема, цитологічне дослідження сечі дозволяє виявити так звані клітини-мішені (decoy-cells), в яких можна побачити збільшені ядра з базofilними включеннями. Однак більш чутливим діагностичним методом, який підтверджує реплікативну активність вірусів, є пошук специфічних вірусних ДНК у зразках сечі й крові за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Отримані нами дані підтверджують результати інших досліджень щодо виявлення поліомавірусу в біозразках клітин крові й сечі [7]. Виявлення вірусної ДНК у сечі, а згодом і у крові може вказувати на розвиток і прогресування ураження ниркового епітелію на тлі імуносупресивної терапії.

За даними різних авторів, рівень ВК-вірусурії протягом першого року після трансплантації варіює від 13 до 35 %, згідно з результатами наших спостережень він становив 15,21 % [11, 12]. Вірусемія була зафіксована на рівні 10,86 %, що співпадає з результатами інших досліджень, де становить від 10 до 27 % [8, 11, 12]. Єдиної точки зору дослідників щодо причинно-наслідкового зв'язку факторів ризику поліомавірус-індукованої нефропатії не існує. Утрата ниркового трансплантата на тлі даної нефропатії варіює від 10 до 80 %, тому рання діагностика й настороженість щодо даної патології мають велике значення. Одним із факторів ризику вважається імуносупресивна терапія, яка є невід'ємною частиною трансплантації органів. Проаналізувавши отримані дані, ми вважаємо достовірним підвищення розвитку вірусурії та вірусемії поліомавірусу в пацієнтів, які приймають такролімус, порівняно з показниками в тих, що отримували циклоспорин А, на тлі стандартних схем прийому препаратів мікофенолової кислоти і глюкокортикостероїдів.

Висновки

При використанні більш потужних схем імуносупресії частота розвитку вірусурії й вірусемії в післятрансплантаційний період при прийомі такролімусу вище, ніж при прийомі циклоспорину. Виявлення вірусурії й вірусемії поліомавірусу є прогностично несприятливим фактором розвитку поліомавірус-індукованої нефропатії, тому необхідно проводити корекцію терапії хворих даної групи, оскільки специфічної противірусної терапії на даний момент не існує. Рекомендовано зменшення інтенсивності схем імуносупресії з метою поліпшення виживання трансплантата в

післятрансплантаційному періоді та конверсію імуносупресивної терапії з циклоспорину на такролімус.

Крім того, пильну увагу треба приділяти пацієнтам з цукровим діабетом, у яких є більше факторів ризику розвитку поліомавірусної інфекції.

Перспектива подальших досліджень

Виявлене підвищення частоти вірусурії у трансплантованих хворих з цукровим діабетом протягом першого року після операції заслуговує на подальше вивчення на більш показових групах трансплантованих хворих.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References

1. Bohl D.L., Brennan D.C. (2007). BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 2 (1), pp. S36–S46.
2. Knowles W.A., Pipkin P., Andrews N., Vyse A., Minor P., Brown D.W., Miller E. (2003). Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J. Med. Virol.*, vol. 71, pp. 115–123.
3. Ranjan R., Rani A., Brennan D.C., Finn P.W., Perkins D.L. (2017). Complete genome sequence of BK polyomavirus subtype Ib-1 detected in a kidney transplant patient with BK viremia using shotgun sequencing. *Genome Announc.*, vol. 5 (6), pii e01474–16.
4. Anzivino E., Bellizzi A., Mitterhofer A.P., Tinti F., Barile M., Colosimo M.T. et al. (2011). Early monitoring of the human polyomavirus BK replication and sequencing analysis in a cohort of adult kidney transplant patients treated with basiliximab. *Virol. J.*, vol. 8, pp. 407.
5. Egli A., Infanti L., Dumoulin A., Buser A., Samaridis J., Stebler C. (2009). Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J. Infect. Dis.*, vol. 199, pp. 837–846.
6. Beimler J., Sommerer C., Zeier M. (2007). The influence of immunosuppression on the development of BK virus nephropathy – does it matter? *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 22 (8), pp. 66–71.
7. Comoli P., Cioni M., Basso S., Gagliardone C., Potenza L., Verrina E. et al. (2013). Immunity to polyomavirus BK infection: immune monitoring to regulate the balance between risk of BKV nephropathy and induction of alloimmunity. *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 2013, pp. 256923.
8. Garces J.C. (2010). BK virus-associated nephropathy in kidney transplant recipients. *Ochsner. J.*, vol. 10, pp. 245–249.
9. Sawinski D., Goral S. (2015). BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 30, pp. 209–217.
10. Shah K.V. (2000). Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 15 (6), pp. 754–755.
11. Randhawa P., Brennan D.C. (2006). BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *American Journal of Transplantation*, vol. 6 (9), pp. 2000–2005.
12. Hirsch H.H., Vincenti F., Friman S., Tuncer M., Citterio F., Wiecek A. et al. (2013). Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am. J. Transplant.*, vol. 13, pp. 136–145.

М.А. Железнікова

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОЛИОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Изучали частоту развития ВК-полиомавирусной инфекции на первом году посттрансплантационного периода с учетом нозологических форм и влияния иммуносупрессоров. Обследовано 46 реципиентов почечного трансплантата, выявлено 7 (15,21 %) случаев вирусурии и 5 (10,86 %) случаев вирусемии ВК-полиомавируса. У пациентов, получавших такролимус, вирусемия и вирусурия

были достоверно выше, чем у пациентов, в схему иммуносупрессии которых входит циклоспорин А. Выявлено достоверное повышение частоты развития вирусурии у трансплантированных больных с сахарным диабетом в течение первого года после операции. В целях улучшения выживаемости трансплантата в посттрансплантационном периоде можно рекомендовать конверсию иммуносупрессивной терапии с циклоспорина на такролимус.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, трансплантация почки, ВК-полиомавирусная инфекция, циклоспорин А, такролимус.

М.А. Zheleznikova

FEATURES OF DIAGNOSIS OF POLYOMAVIRUS INFECTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

The incidence of BK-poliomavirus infection was studied in the first year of the posttransplant period, taking into account the nosological forms and the influence of immunosuppressors. Forty six recipients of renal transplant were examined, 7 (15.21 %) cases of viruria and 5 (10.86 %) cases of viremia of BK-poliomavirus were revealed. Viremia and viruria was significantly higher in patients receiving tacrolimus than in patients in the scheme of immunosuppressive drugs is cyclosporine A. There was a significant increase in the incidence of viruria in transplanted patients with diabetes mellitus during the first year after operation. The conversion of immunosuppressive therapy from cyclosporine to tacrolimus can be recommended to improve graft survival in the posttransplant period.

Keywords: chronic kidney disease, kidney transplantation, BK-poliomavirus infection, cyclosporine A, tacrolimus.

Надійшла 12.06.18

Відомості про автора

Железнікова Марина Олександрівна – аспірант кафедри урології, нефрології та андрології імені професора А.Г. Подреза ХНМУ; лікар-нефролог відділення трансплантації нирки № 2 КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Адреса: 61037, м. Харків, пр. Московський, 195, КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Тел.: +38(066)795-59-08.

E-mail: kh_transplant@meta.ua.

ORCID: 0000-0001-9048-4560.