

На правах рукописи

ГАДЖИЕВА ПАТИМАТ МАГОМЕДОВНА

**ПРОФИЛАКТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук

Цирульникова Ольга Мартеновна

Официальные оппоненты:

Цыгин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий нефрологическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник хирургического отделения трансплантологии и диализа, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится на заседании Диссертационного Совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат разослан « ____ »

2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета ДСТИО 001.21
кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) остается одним из наиболее частых инфекционных осложнений вирусной этиологии у реципиентов солидных органов, влияющих на течение посттрансплантационного периода [Сагидуллина Л. С., 2015; Руководство по трансплантации почки, 2014; Toungouz M., 1994; Sullivan V., 1992].

Частота эпизодов цитомегаловирусной инфекции у пациентов после трансплантации почки варьирует от 10 до 70%, что связано с различными схемами профилактики, степенью иммуносупрессивной терапии, различными методами диагностики инфекции, а также сроками наблюдения после трансплантации почки [Gardiner B. J., 2018; Kranz B., 2008; Fishman J. A., 2007]. Степень выраженности клинических проявлений варьирует от полностью бессимптомного течения до цитомегаловирусного заболевания (ЦМВ-заболевания). Ранее, когда противовирусная профилактика и контроль широко не использовались в клинической практике, частота встречаемости цитомегаловирусного синдрома составляла 60%, а цитомегаловирусного заболевания – 30% [Hodson E. M., 2013].

Цитомегаловирусная инфекция у реципиентов после трансплантации почки является причиной различных нежелательных событий, таких как миелодепрессия, дисфункция трансплантата. После трансплантации почки цитомегаловирусная инфекция и цитомегаловирусное заболевание связаны с повышенным риском отторжения аллотрансплантата и преждевременной смерти, что потребовало разработки стратегии профилактики цитомегаловирусной инфекции [Eid A. J., 2010; Hodson E. M., 2005; Murphy E., 2003, Smith J. D., 1974].

Разработка эффективных противовирусных препаратов для контроля цитомегаловирусной инфекции, таких как ганцикловир и валганцикловир, улучшенные методы диагностики и использование профилактики цитомегаловирусной инфекции стали важной вехой в улучшении результатов трансплантации почки путем снижения риска цитомегаловирусной инфекции, а также риска острого и хронического отторжения [Manuel O., 2013; Kranz B., 2008; Arthurs S. K., 2008; Hassan, J., 2007; Opelz G., 2004].

На сегодняшний день выполнено большое количество исследований в области изучения цитомегаловирусной инфекции после трансплантации почки у взрослых пациентов, но их число ограничено в педиатрических программах трансплантации почки.

Важность профилактики цитомегаловирусной инфекции для реципиентов почки детского возраста обусловлена, помимо прочего, длительной медикаментозной иммуносупрессивной терапией у пациентов с аутоиммунными заболеваниями до проведения трансплантации почки [Camacho-Gonzalez A. F., 2013].

Анализ накопленного опыта в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России) в области педиатрической трансплантации почки является актуальным и своевременным для изучения влияния ЦМВ-инфекции на клинические результаты трансплантации почки у реципиентов детского возраста, определения связи между репликацией вируса и уровнем подавления иммунного ответа пациента и разработки эффективного протокола профилактики цитомегаловирусной инфекции.

Цель исследования

Улучшение результатов педиатрической трансплантации почки путем оптимизации профилактики цитомегаловирусной инфекции

Задачи исследования

1. Определить частоту и характер проявлений цитомегаловирусной инфекции у реципиентов почки детского возраста в условиях применения профилактики.
2. Оценить риск возникновения нежелательных событий, связанных с цитомегаловирусом, у реципиентов почки детского возраста, в зависимости от стратегии профилактики цитомегаловирусной инфекции.
3. Провести сравнительный анализ безопасности стратегий профилактики цитомегаловирусной инфекции.
4. Разработать алгоритм профилактики цитомегаловирусной инфекции у детей до и после трансплантации почки.
- 5.

Научная новизна

Впервые на основании клинико-anamnestических данных и лабораторных методов исследования проанализированы результаты применения профилактики цитомегаловирусной инфекции до, на ранних и отдаленных сроках после трансплантации почки и доказана возможность контролируемого течения цитомегаловирусной инфекции, а именно снижения количества инфекционных и нежелательных иммунологических событий: цитомегаловирус-опосредованного отторжения почки и дисфункции трансплантированной почки у реципиентов детского возраста.

Впервые разработаны принципы профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции у реципиентов почки детского возраста с учетом иммунологических рисков (совместимости по гаплотипу и локусу DR).

Теоретическая и практическая значимость

Разработанная в ходе исследования стратегия оптимизации иммуносупрессивной терапии позволяет контролировать не только цитомегаловирусную инфекцию, но и другие оппортунистические инфекции, а также посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания.

Разработаны протоколы дооперационного мониторинга и диагностики цитомегаловирусной инфекции у реципиентов почки детского возраста.

Разработаны протоколы профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции у реципиентов почки детского возраста.

Практическое значение имеет созданная в ходе исследования методика длительной медикаментозной профилактики цитомегаловирусной инфекции у детей после трансплантации почки, а также разработанные алгоритмы до- и посттрансплантационного обследования, лечения и профилактики цитомегаловирусной инфекции у реципиентов почки детского возраста.

Методология и методы исследования

В исследовании проведен статистический анализ клинических данных схем профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции, лабораторных и инструментальных исследований до, во время и после трансплантации почки у детей.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Цитомегаловирусная инфекция у детей после трансплантации почки может быть контролируемой при использовании разработанных методов мониторинга активности инфекционного процесса (регулярная лабораторная диагностика виремии) в сочетании с длительной медикаментозной профилактикой.

2. Основополагающими факторами эффективной профилактики цитомегаловирусной инфекции являются: своевременная диагностика и мониторинг активности инфекции методом количественной полимеразной цепной реакции; проведение длительной медикаментозной профилактики препаратами ганцикловира или валганцикловира (не менее 200 дней после трансплантации почки, удлинение курса профилактики при рецидивирующем течении инфекционного процесса) в сочетании со снижением степени иммуносупрессии.

3. Использование длительной медикаментозной профилактики цитомегаловирусной инфекции в сочетании со снижением степени иммуносупрессии и/или модуляцией доз противовирусных препаратов позволяет существенно снизить частоту цитомегаловирусных заболеваний у детей после трансплантации почки, а также избежать цитомегаловирус-

ассоциированного отторжения трансплантата почки, дисфункции трансплантата почки.

4. Разработанные алгоритмы профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции позволяют оптимизировать тактику ведения реципиентов в послеоперационном периоде и улучшить результаты трансплантации почки у детей.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований с использованием современных методов статистической обработки.

Апробация работы состоялась 16 июля 2021 года на совместной конференции научных и клинических подразделений федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на X Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 2020 г.), а также Пятом российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2021 г.).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в рамках государственных заданий на осуществление научных исследований и разработок «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018–2020 гг.), «Биомаркеры фиброза трансплантированной почки: клинические, морфологические, биохимические корреляции и роль в улучшении отдаленного прогноза реципиентов» (2021–2023 гг.).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в педиатрическом отделении, хирургическом отделении №1, №2 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в лечебном процессе отдела трансплантации органов детям Обособленного структурного подразделения Российская детская клиническая больница федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в разработке концепции, дизайна, постановке задач исследования. Автором осуществлялось ведение пациентов в качестве лечащего врача, самостоятельно сформирована база данных, проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы, из них 3 статьи в центральных рецензируемых журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методам исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, 4 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 168 источников, из них 29 отечественных и 140 зарубежных. Работа изложена на 103 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 таблицами и 14 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 124 ребенка, перенесших операцию первичной трансплантации почки в период с 2018 по 2021 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и находившихся под амбулаторным наблюдением не менее трех месяцев после проведенной операции (от 108 до 1803 ($623,5 \pm 379,5$) дней). Из них 65 (52,4 %) мальчиков и 59 (47,6 %) девочек в возрасте от 1 года до 17 ($10,6 \pm 5$) лет, с массой тела от 2 кг до 71 ($29,5 \pm 14,7$) кг, получившие трансплантат от посмертного ($n=43$) и от живого родственного ($n=81$) донора. Показанием к проведению трансплантации почки являлась терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП).

Все пациенты, имеющие показания к трансплантации почки, проходили плановое обследование согласно протоколу ведения пациентов в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Национальным клиническим рекомендациям по трансплантации почки и Международным клиническим рекомендациям KDIGO (англ., Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек). Обследование потенциального родственного донора почки перед трансплантацией проводилось по принятой в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России методике. Донорами почки ($n = 81$) стали родственники (26 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 22 до 58 лет ($28,8 \pm 6,0$ лет).

Пациенты с подтвержденным носительством ЦМВ, у которых отсутствовала репликация вируса (30%), не требовали специальной подготовки в дооперационном периоде. Потенциальные реципиенты почки с подтвержденной ЦМВ-инфекцией получали ганцикловир внутривенно в дозе 5 мг/кг каждые 12 часов в зависимости от клиренса креатинина до получения двух отрицательных результатов ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Плановое обследование после трансплантации почки включало клинический осмотр, ультразвуковое исследование трансплантированной почки, динамику изменений общих и биохимических показателей крови с определением концентрации иммуносупрессантов, общий анализ мочи, определение креатинина мочи, бактериологическое исследование, выявление количества копий цитомегаловируса проводились с помощью ПЦР. Степень острого клеточного отторжения и гуморального отторжения трансплантата почки оценивалась согласно рекомендованной классификации Banff-2017 года.

В исследовании использовались различные схемы иммуносупрессивной терапии: 118 (95,2%) пациентов получали стандартную индукционную иммуносупрессию базиликсимабом и метилпреднизолоном, 6 (4,8%) было

необходимо дополнительное применение антитимоцитарного иммуноглобулина; циклоспорин назначался вместо такролимуса у семи пациентов, а также у восьми пациентов к терапии добавлялся эверолимус.

Целевая концентрация такролимуса в течение 6 месяцев после трансплантации составляла от 7 до 9 нг/мл, в более поздних сроках допускалось снижение уровня концентрации до 4 нг/мл под контролем уровня креатинина в сыворотке крови. В случае выраженной нейротоксичности с развитием Press-синдрома, судорожного синдрома проводилась отмена такролимуса, назначение циклоспорина.

Вне зависимости от анамнестических данных наличия ЦМВ-инфекции во всех случаях профилактически назначался ганцикловир в дозировке 5 мг/кг/сутки, внутривенно с первых суток после трансплантации.

В случае выявления выраженной цитопении (лейкопения, нейтропения и/или тромбоцитопения), выраженной азотемии на фоне отсроченной функции трансплантата профилактическое назначение ганцикловира откладывалось на срок до улучшения лабораторных показателей (снижение степени цитопении, азотемии) или до момента выявления активной ЦМВ-инфекции.

Далее проводилась смена ганцикловира на принимаемый внутрь валганцикловир в профилактической дозировке, рассчитанной по формуле Asberg. Период проведения профилактики определялся как срок не менее 180 дней после трансплантации, с последующей пролонгацией курса профилактики в зависимости от частоты рецидивирования ЦМВ-инфекции, степени тяжести перенесенной ЦМВ-инфекции (бессимптомное течение или ЦМВ-заболевание). В случае выявления рецидива ЦМВ-инфекции после прекращения профилактики проводилась терапия ЦМВ-инфекции с последующим переходом на профилактический прием.

В случае выявления активной ЦМВ-инфекции назначалась противовирусная терапия: ганцикловир внутривенно или валганцикловир внутрь. Ганцикловир назначался реципиентам, находящимся на стационарном лечении, использовалась стандартная лечебная дозировка 10 мг/кг/сутки, разделенная на два введения. Валганцикловир назначался реципиентам, находящимся под амбулаторным наблюдением для приема каждые 12 часов, дозировка валганцикловира определялась по алгоритму расчета наиболее близкому к предложенному. В случае неэффективности приема валганцикловира назначается ганцикловир 10 мг/кг/сутки.

В случае неэффективности монотерапии ганцикловиром 10 мг/кг/сутки, добавляли иммуноглобулин человека нормальный 5 мл/кг/сутки в сочетании со снижением уровня иммуносупрессивной терапии. В случае неэффективности этого протокола увеличивали дозировку ганцикловира до 20 мг/кг/сутки, дополнительно снижали иммуносупрессивную терапию вплоть до полной отмены, особенно при выявлении клинической картины ЦМВ-заболевания.

В случаях сохраняющейся ЦМВ-виремии, сопровождающейся ухудшением функции трансплантата, проводилось редуцирование иммуносупрессивной терапии, снижение концентрации такролимуса, отмена микофенолатов и назначение ингибиторов пролиферативного сигнала.

Эффективность лечения оценивалась выявлением ДНК ЦМВ с определением уровня вирусной нагрузки, кратность исследований варьировала от 1 раза/неделю до 1 раза/день в тех случаях, когда наблюдалось тяжелое течение ЦМВ-заболевания. По достижении необходимого лабораторного и клинического эффектов проводилось контрольное исследование ДНК ЦМВ до получения не менее двух повторных отрицательных результатов с интервалом 7 дней – для эпизодов ЦМВ-инфекции без клинических проявлений, не менее трех повторных отрицательных результатов с интервалом 7 дней – для эпизодов ЦМВ-заболеваний. Далее проводилась смена лечебного протокола на профилактический.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.2.0 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка ($n < 50$) или критерия Колмогорова-Смирнова ($n > 50$). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования
Анализ частоты эпизодов цитомегаловирусной инфекции
у детей-реципиентов почки

Проведен ретроспективный анализ результатов первичной трансплантации почки у 124 пациентов детского возраста с 2018 по 2021 гг., которые получали профилактику ЦМВ-инфекции по одной из принятых схем (стратегий) лечения. Шесть реципиентов были исключены из исследования, т.к. при анализе историй болезни было выявлено, что прием противовирусных препаратов был самостоятельно прекращен. В трех из этих шести случаев имело место развитие ЦМВ-заболевания в виде ЦМВ-гепатита (n=1), ЦМВ-пневмонии (n=1), ЦМВ-энтерита (n=1), в трех из этих шести случаев отмечался ЦМВ-синдром и последующая дисфункция трансплантата. 118 детей-реципиентов почки прошли полный курс профилактики ЦМВ-инфекции.

В исследование включено 118 детей, перенесших операцию первичной трансплантации почки в период с января 2018 по июль 2021 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, из них 63 (53,4 %) мальчика и 55 (46,6 %) девочек в возрасте от 1 года до 17 (11 [7; 14,5]) лет, с массой тела от 7 до 71 ($30 \pm 14,5$) кг, получивших трансплантат от посмертного (n=37) или живого родственного (n=81) доноров. Срок наблюдения реципиентов почки детского возраста составил от 108 до 1803 ($623,5 \pm 379,5$) дней.

Проанализированы частота реактивации ЦМВ-инфекции в зависимости от степени иммуносупрессивной терапии и совместимости по группе крови донор/реципиент, тканевой совместимости (HLA).

Установлено, что в группе реципиентов, получивших АВ0-совместимые трансплантаты (n=113), частота развития событий ЦМВ-инфекции составила 31% (n=35) после трансплантации почки. В группе АВ0-несовместимых (n = 5) частота развития событий ЦМВ-инфекции составила 40% (n=2) после трансплантации почки. Сравнительный анализ показал отсутствие достоверных различий встречаемости ЦМВ-инфекции в зависимости от совместимости реципиента и донора по группе крови (p=0,67) (Рисунок 1 А).

Из 76 совпавших пар донор – реципиент по гаплотипу (локус А, В, DR), у 24 (31,5%) реципиентов выявлена ЦМВ-инфекция. Среди пар, у которых не было совместимости по гаплотипу (n=42), ЦМВ-инфекция встречалась у 13 (30,9%) реципиентов. Сравнительный анализ встречаемости ЦМВ-инфекции у реципиентов, как совместимых по гаплотипу с донором, так и при меньшей степени совместимости, показал отсутствие достоверных различий в группах (p=0,94) (Рисунок 1 Б).

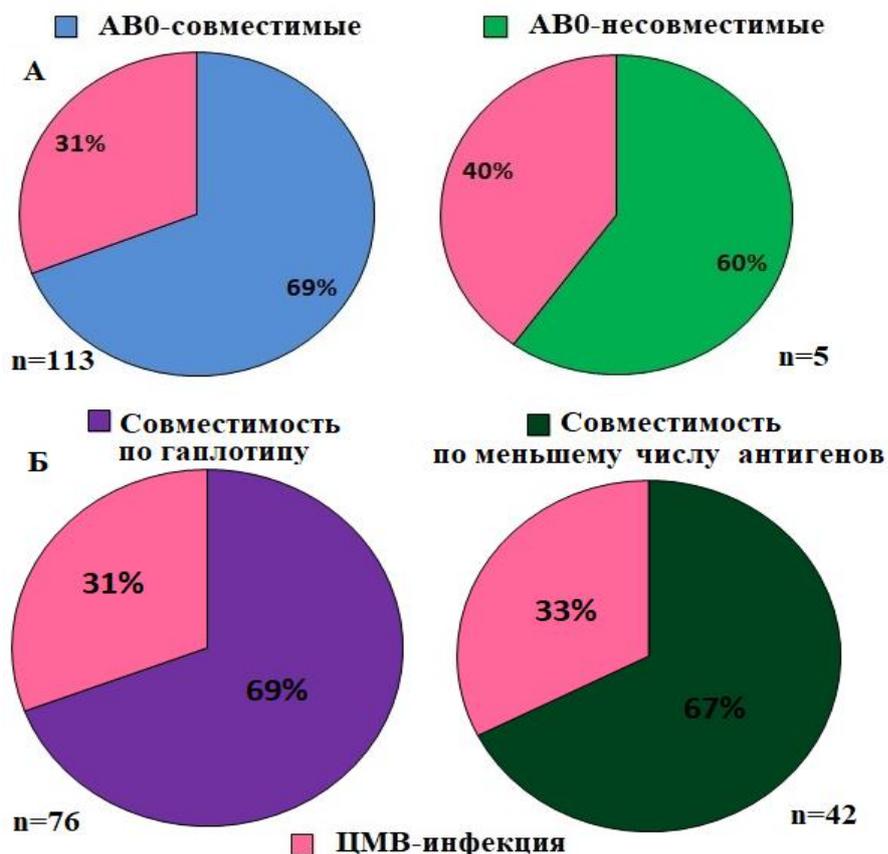


Рисунок 1 – Частота встречаемости цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) в зависимости от совместимости реципиента и донора по группе крови (А), в зависимости от степени тканевой совместимости реципиента и донора (Б)

При оценке совместимости реципиента и донора по локусу DR выявлено, что среди 99 совместимых пар – у 30 (30,3%) реципиентов выявлялась ЦМВ-инфекция, а среди пар, где не было совместимости по локусу DR (n=19) – у 7 (36,8%) реципиентов обнаружилась ЦМВ-инфекция. Сравнительный анализ показал отсутствие достоверных различий во встречаемости ЦМВ инфекции у совместимых и несовместимых по локусу DR пар ($p=0,57$). Также отсутствовала корреляция между числом несовпадений (mismatch, MM) и активацией ЦМВ-инфекции ($r=0,07$, $p=0,4$).

Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции

На основе анализа историй болезни и амбулаторных карт все реципиенты были разделены на две группы, в зависимости от применяемой у них после трансплантации почки стратегии профилактики ЦМВ-инфекции.

В Стратегию 1 (универсальная профилактика) включен 71 реципиент детского возраста после первичной трансплантации почки в период с 2018 по 2021 гг. Среди оперированных детей было 30 (42,3%) девочек и 41 (57,7 %) мальчик в возрасте от 1 года до 17 (10 ± 5) лет, с массой тела от 8 до 57 ($28\pm 14,7$) кг. В исследование включены дети, получившие трансплантат от посмертного (n=23) и от живого родственного (n=48) донора. Реципиенты получали универсальную

профилактику ЦМВ-инфекции, которая представлена валганцикловиром с расчетом дозы по методу Asberg в течение 6 месяцев; при выявлении репликации вируса валганцикловир назначался в лечебной дозе.

В Стратегию 2 (снижение уровня иммуносупрессии) включено 47 реципиентов детского возраста после первичной трансплантации почки в период с 2018 по 2021 гг. Среди оперированных детей было 25 (53,2 %) девочек и 22 (46,8%) мальчика в возрасте от 2 до 17 ($11,6 \pm 5$) лет, с массой тела от 7 до 68 ($30,9 \pm 14,9$) кг. В исследование включены дети, получившие трансплантат от посмертного ($n=14$) и от живого родственного ($n=33$) донора. Реципиенты получали универсальную профилактику ЦМВ-инфекции, которая включала валганцикловир с расчетом дозы по методу Asberg в течение 6 месяцев, при выявлении репликации вируса проводилось снижение уровня иммуносупрессивной терапии (т.е. уменьшение числа компонентов в схеме лечения, снижение дозы иммуносупрессанта и др.).

При сравнительном анализе демографических данных реципиентов почки в зависимости от выбранной Стратегии установлено, что в группе Стратегия 1 возраст детей достоверно ниже, чем в группе Стратегия 2 ($p=0,010$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительный анализ демографических данных реципиентов почки

Показатель	Стратегия 1 (n = 71)	Стратегия 2 (n = 47)	p
Пол: мальчики, n (%)	41 (57,7 %)	22 (46,8%)	0,256
девочки, n (%)	30 (42,3%)	25 (53,2 %)	
Возраст, лет	от 1 до 17 (10 ± 5)	от 2 до 17 ($11,6 \pm 5$)	0,010*
Масса тела, кг	от 8 до 57 ($28 \pm 14,7$)	от 7 до 68 ($30,9 \pm 14,9$)	0,420

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Не было выявлено достоверных различий по полу и массе тела реципиентов почки детского возраста, что говорит об однородности исследуемых групп.

В таблице 2 представлены характеристики тканевой совместимости в зависимости от гаплотипа, количества несовместимостей (ММ) и совместимости по локусу DR, а также варианта трансплантата.

Таблица 2 – Характеристика тканевой совместимости донора и реципиента

Характеристика	Стратегия 1 (n=71)	Стратегия 2 (n=47)	p
Вариант трансплантата: от прижизненного родственного донора, n (%)	48 (67,6)	33 (70,2%)	0,71
от посмертного донора, n (%)	23 (32,3%)	14 (29,8%)	
Совместимость по гаплотипу (A, B, DR), n (%)	45 (63,3%)	31 (65,9%)	0,74
Совместимость по локусу DR, n (%)	59 (83%)	40 (85,1%)	0,71
Количество ММ	3 (0;5)	3 (1;6)	0,44

Сравнительный анализ показал отсутствие различий между группами по варианту трансплантата, совместимости по гаплотипу, DR и количеству несовпадений ($p \geq 0,05$), хотя доля родственных трансплантаций при совместимости по гаплотипу и локусу DR выше в группе Стратегия 2 (Рисунок 2).

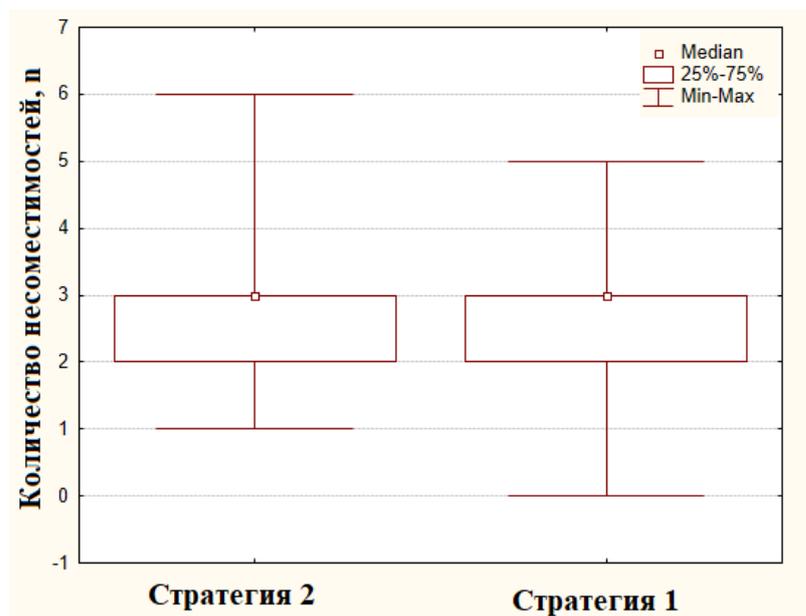


Рисунок 2 – Сравнительный анализ количества несовместимостей в исследуемых группах

У наблюдаемых реципиентов почки Стратегия 1 применялась чаще, чем Стратегия 2 на 20 % ($n=24$).

При применении Стратегии 1 и Стратегии 2 у реципиентов почки детского возраста клинических проявлений ЦМВ-инфекции как в виде ЦМВ-синдрома (0%), так и в виде ЦМВ-заболевания (0%) зарегистрировано не было.

Активная ЦМВ-инфекция у детей-реципиентов через 3 месяца после трансплантации почки при Стратегии 1 была выявлена у 37 (52%) реципиентов (ЦМВ-виремия). При Стратегии 2 – у 18 (38%) реципиентов через 3 месяца была выявлена активная ЦМВ-инфекция. В группе Стратегия 1 медиана концентрации ДНК ЦМВ составила 1700 [600;11000] копий/мл, в группе Стратегия 2 медиана концентрации ДНК ЦМВ составила 800 [600;1875] копий/мл.

При оценке виремии ЦМВ в исследуемых группах были получены результаты, представленные в таблице 3.

Таблица 3 – Активация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) у реципиентов детского возраста через 3 месяца после трансплантации почки

Категория	ЦМВ-инфекция – 3 мес. n (%)		p
	отсутствие репликации	выявление репликации	
Стратегия 1	34 (54,0%)	37 (67,3%)	0,141
Стратегия 2	29 (46,0%)	18 (32,7%)	
Всего	63	55	

Сравнительный анализ показал отсутствие статистической значимости в частоте встречаемости ЦМВ-инфекции через 3 месяца после трансплантации почки ($p=0,141$).

Проведен сравнительный анализ медианы концентраций ДНК ЦМВ у реципиентов почки при применении Стратегии 1 и Стратегии 2 через 3 месяца после трансплантации (Рисунок 3).

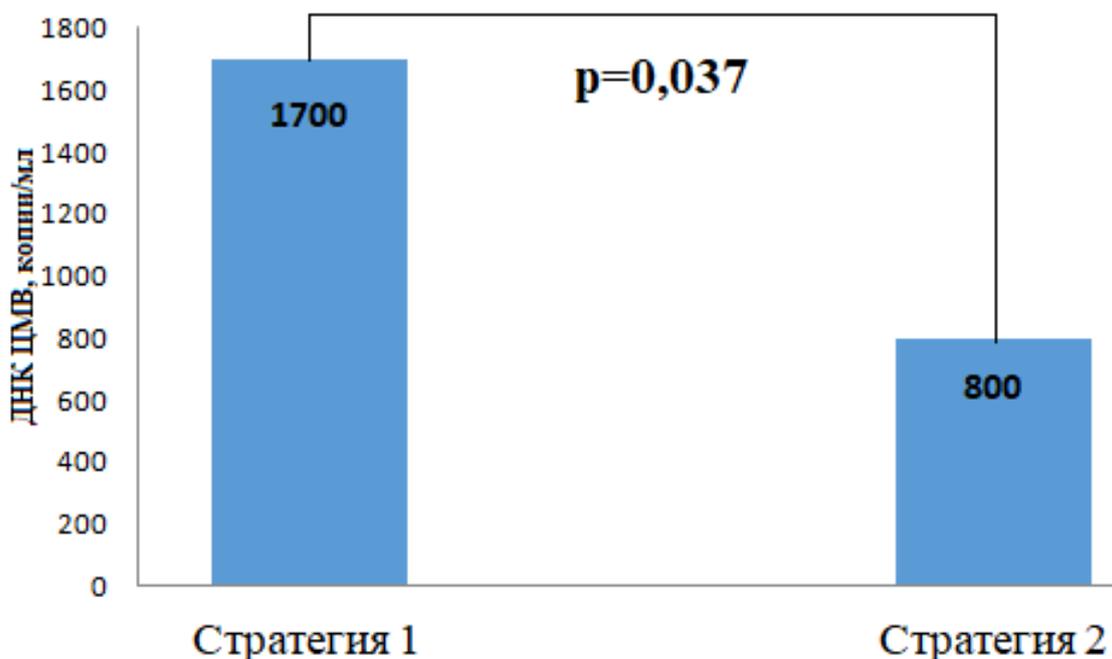


Рисунок 3 – Сравнительный анализ медианы концентраций ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) у реципиентов почки детского возраста при применении Стратегии 1 ($n=71$) и Стратегии 2 ($n=47$) через 3 месяца после трансплантации

Сравнительный анализ показал, что при Стратегии 1 медиана концентрации ДНК ЦМВ выше, чем при Стратегии 2 ($p=0,037$).

У большей части реципиентов почки эпизод активной ЦМВ-инфекции пришелся на ранний послеоперационный срок, т.е. развился в течение 14 дней после трансплантации почки.

К моменту завершения исследования, срока наблюдения 6 месяцев достигли 103 реципиента, что составило 87,3 % от общего количества пациентов, включенных в исследование. Через 6 месяцев после трансплантации при Стратегии 1 у 26 (41,9%) из 62 реципиентов возникла ЦМВ-инфекция. При Стратегии 2 – у 12 (29,3%) из 41 реципиента через 6 месяцев также была зафиксирована ЦМВ-инфекция. В группе Стратегия 1 медиана концентрации ДНК ЦМВ составила 0 [0;615] копий/мл, в группе Стратегия 2 медиана концентрации ДНК ЦМВ составила 0 [0;508] копий/мл ($p=0,178$).

Проведен сравнительный анализ частоты активации ЦМВ-инфекции у реципиентов детского возраста через шесть месяцев после трансплантации почки в исследуемых группах (Таблица 4).

Таблица 4 – Активация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) у реципиентов детского возраста через 6 месяцев после трансплантации почки

Категория	ЦМВ-инфекция – 6 мес. n (%)		p
	отсутствие репликации	выявление репликации	
Стратегия 1	36 (55,4%)	26 (68,4%)	0,191
Стратегия 2	29 (44,6%)	12 (31,6%)	
Всего	65	38	

Хотя сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий между группами ($p=0,191$), частота репликации ЦМВ в группе Стратегии 1 почти вдвое превышала таковую в группе Стратегия 2.

К моменту завершения исследования, срока наблюдения 12 месяцев достигли 78 реципиентов почки, что составило 66,1 % от общего количества пациентов, включенных в исследование. Через 12 месяцев после трансплантации при Стратегии 1 у 14 (27,5%) из 51 реципиента возникла ЦМВ-инфекция. При Стратегии 2 – у 2 (7,4%) из 27 реципиентов через 12 месяцев также была зафиксирована ЦМВ-инфекция. В группе Стратегия 1 медиана концентрации ДНК ЦМВ составила 0 [0;600] копий/мл, в группе Стратегия 2 медиана концентрации ДНК ЦМВ составила 0 [0;0] копий/мл ($p=0,028$).

Проведен сравнительный анализ частоты активации ЦМВ-инфекции у реципиентов детского возраста через 12 месяцев после трансплантации почки в исследуемых группах (Таблица 5).

Таблица 5 – Активация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) у реципиентов детского возраста через 12 месяцев после трансплантации почки

Категория	ЦМВ-инфекция – 12 мес. n (%)		p
	отсутствие репликации	выявление репликации	
Стратегия 1	37 (59,7%)	14 (87,5%)	0,037*
Стратегия 2	25 (40,3%)	2 (12,5%)	
Всего	62	16	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Сравнительный анализ показал, что активация ЦМВ-инфекции у реципиентов детского возраста возникает чаще при использовании Стратегии 1 ($p=0,037$).

На рисунке 4 продемонстрирована частота активации ЦМВ-инфекции у реципиентов детского возраста через 12 месяцев после трансплантации почки.

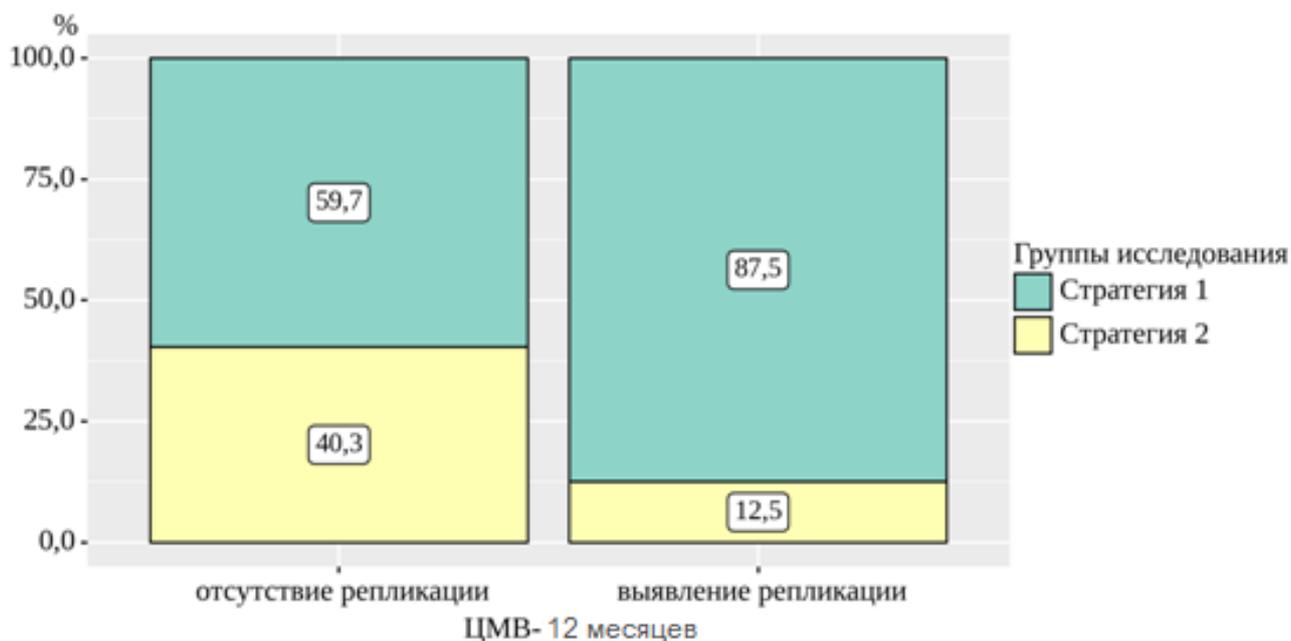


Рисунок 4 – Активация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) у реципиентов детского возраста через 12 месяцев после трансплантации почки

Выполнен анализ количества рецидивов ЦМВ-инфекции в зависимости от выбранной стратегии профилактики ЦМВ-инфекции у детей после трансплантации почки за весь период наблюдения (Таблица 6).

Таблица 6 – Анализ количества рецидивов цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) в зависимости от выбранной стратегии

Категория	Количество рецидивов, n						p
	0	1	2	3	4	6	
Стратегия 1	37	8	6	5	5	1	0,281
Стратегия 2	31	6	4	1	0	0	

Не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,281$) по количеству реактивации ЦМВ-инфекции между двумя стратегиями. Однако, как видно из таблицы, у реципиентов, у которых применялась Стратегия 1, общее количество рецидивов было больше.

В качестве дополнительной оценки эффективности профилактики был использован обобщенный годовой показатель частоты рецидивов ЦМВ-инфекции. При Стратегии 1 кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ-инфекции составила 80% (ДИ 95% 0,67-0,95). При Стратегии 2 кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ-инфекции составила 55% (ДИ 95% 0,41-0,73). При сравнительном анализе кумулятивных вероятностей активации ЦМВ-инфекции при Стратегии 1 и 2 не было выявлено различий в частоте рецидивов ЦМВ инфекции между группами ($p=0,057$).

Развитие нежелательных событий у реципиентов почки детского возраста в зависимости от выбора стратегии профилактики цитомегаловирусной инфекции

Оценка частоты иммунологических событий (отторжение)

Случаев отторжения, связанных с активацией ЦМВ-инфекции у реципиентов детского возраста при проведении профилактики, не было выявлено. Однако было верифицировано пять случаев отторжения: в трех случаях антителоопосредованное (гуморальное) отторжение (n=3), в двух случаях – клеточное (n=2). В двух случаях антителоопосредованное отторжение было ассоциировано с самостоятельным прекращением приема иммуносупрессивной терапии, в одном случае гуморальное отторжение развилось в ранние сроки после проведения трансплантации почки, и также не было ассоциировано с ЦМВ-инфекцией, так как она отсутствовала.

Клеточное отторжение (n=2) в первом случае было ассоциировано с тяжелым течением пиелонефрита в ранние сроки после проведения трансплантации, потребовавшим снижения доз иммунодепрессантов, во втором случае оно было ассоциировано редукцией иммуносупрессии при тяжелой полиомавирусной инфекции.

Оценка гематологических осложнений (цитотоксичность)

Наличие ЦМВ-инфекции и прием противовирусных препаратов (ганцикловир, валганцикловир) могут вызывать лейко- и тромбоцитопению.

Цитопения встречалась у 16 детей (13,5%). В восьми случаях цитопения была связана с приемом препаратов микофеноловой кислоты, уровень клеток был восстановлен после коррекции иммуносупрессивной терапии. В пяти случаях при Стратегии 1 отмечалась лейкопения, ассоциированная с ЦМВ-виремией в первые 200 дней профилактики при рецидиве ЦМВ-инфекции, уровень клеток полностью восстановлен после начала противовирусной терапии валганцикловиром. Аналогично три случая лейкопении наблюдались при Стратегии 2 и также были ассоциированы с ЦМВ-виремией.

При анализе наличия цитопении через 3, 6 месяцев между группами не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,396$, $p = 0,738$, соотв.). Через 12 месяцев после трансплантации почки в исследуемых группах цитопении не наблюдалось.

Функция почечных трансплантатов и исходы трансплантации

На рисунке 5 показаны уровни креатинина в сыворотке крови у реципиентов через 3, 6, 12 месяцев после трансплантации почки в зависимости от варианта стратегии профилактики ЦМВ-инфекции. Не было выявлено дисфункции трансплантата, медианы уровня креатинина находились в пределах референсных значений.

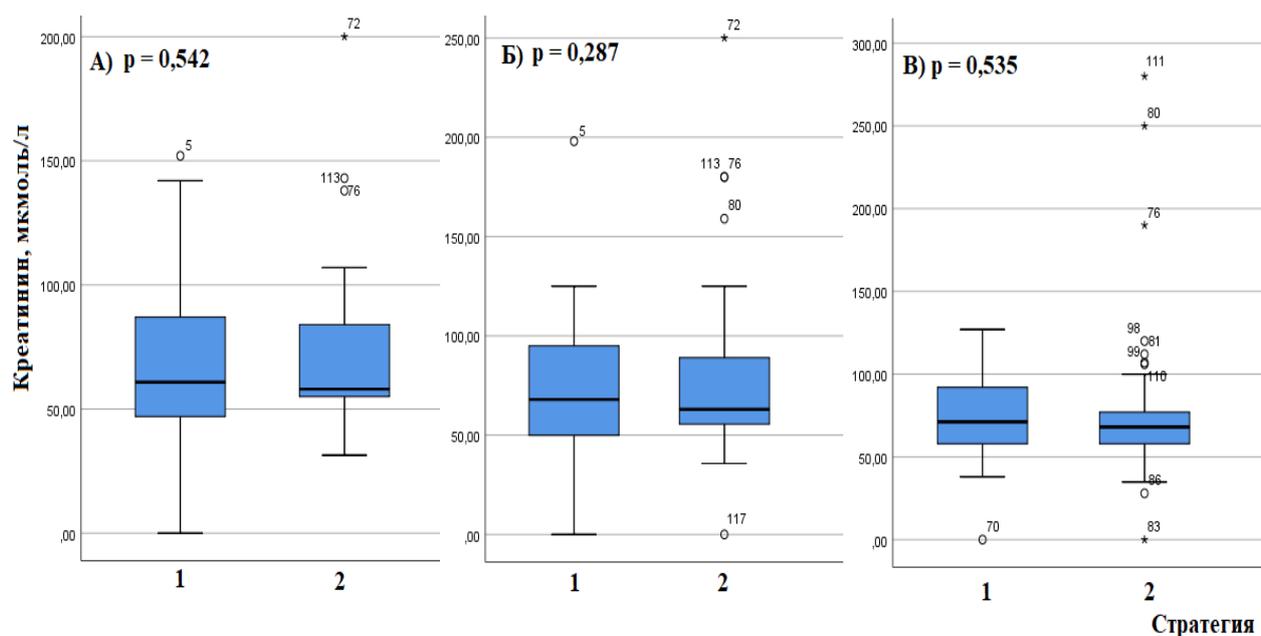


Рисунок 5 – Сравнительный анализ уровня креатинина в сыворотке крови при Стратегиях 1 и 2: А – через 3 мес., Б – через 6 мес., В – через 12 мес.

Уровни креатинина в сыворотке крови у реципиентов почки статистически не различались в различные сроки после трансплантации (3, 6, 12 месяцев) вне зависимости от стратегии профилактики ЦМВ-инфекции.

Был изучен исход лечения в зависимости от применяемой стратегии профилактики ЦМВ-инфекции (Таблица 7).

Таблица 7 – Исход лечения пациентов в зависимости от применяемой стратегии профилактики цитомегаловирусной инфекции

Исход	Стратегия профилактики		Общий итог (n=118)
	Стратегия 1 (n=71)	Стратегия 2 (n=47)	
Возврат на ГД	1	3	4
Смерть с функционирующим трансплантатом	2	1	3
Функционирующий трансплантат	68	43	111

Ни один из неблагоприятных исходов, таких как утрата функции трансплантата (n=1), смерть с функционирующим трансплантатом (n=3), не был связан с исходным заболеванием, с функцией трансплантата и оппортунистическими инфекциями, в том числе ЦМВ-инфекцией.

Проведен сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий (летальность, отторжение, возврат на гемодиализ) у реципиентов почки в зависимости от стратегии профилактики ЦМВ-инфекции (Рисунок 6).

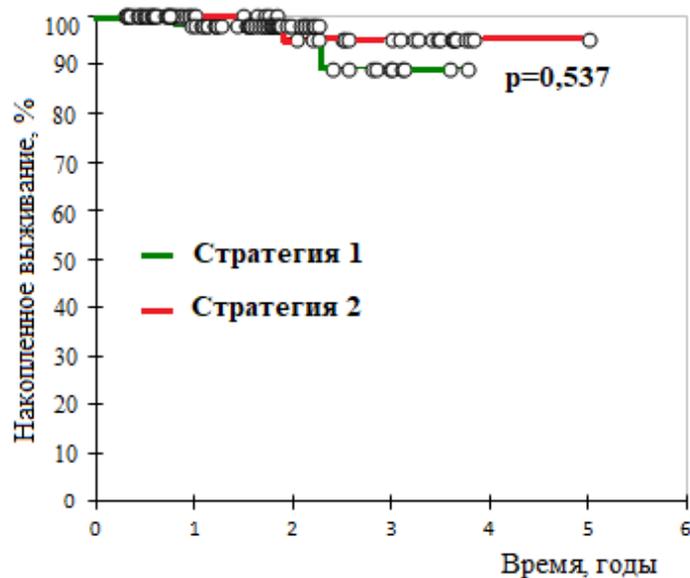


Рисунок 6 – Сравнение выживаемости без нежелательных событий (летальность, отторжение, возврат на гемодиализ) у реципиентов почки в зависимости от стратегии профилактики цитомегаловирусной инфекции

Исходя из полученных данных, можно видеть, что анализируемые группы статистически не различались в отношении выживаемости без нежелательных событий в первый год после трансплантации почки ($p=0,537$).

Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции в отдаленном периоде

До конца периода наблюдения не было зафиксировано ни одного случая хронического отторжения, связанного с ЦМВ-инфекцией. Единственный случай хронического отторжения развился на фоне снижения уровня иммуносупрессии при лечении новой коронавирусной инфекции. ЦМВ-виремии у данного реципиента не было.

Результаты настоящего исследования подтверждают гипотезу об эффективности применения обеих Стратегий профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов почки детского возраста. Однако использование терапии определяется индивидуальными характеристиками пациента, что требует персонализированного подхода в выборе алгоритма профилактики. Назначение Стратегии 2 возможно у реципиентов почки с клинико-anamnestическими и лабораторными показателями, позволяющими снизить уровень иммуносупрессии. При отсутствии такой возможности и риске развития осложнений, связанных с ЦМВ-инфекцией, применяется Стратегия 1 (универсальная профилактика).

Таким образом, цитомегаловирусная инфекция у детей после трансплантации почки может быть контролируемой при применении одной из исследуемых Стратегий длительной медикаментозной профилактики в сочетании с лабораторным мониторингом активности инфекционного процесса (ДНК ЦМВ).

Алгоритм профилактики цитомегаловирусной инфекции у реципиентов почки детского возраста

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм диагностики, профилактики и лечения ЦМВ-инфекции у реципиентов почки детского возраста. (Рисунок 7).

Для диагностики и последующего контроля эффективности профилактики и лечения ЦМВ-инфекции в плазме или цельной крови реципиента проводится исследование наличия ДНК ЦМВ. При выявлении положительного результата ДНК ЦМВ до трансплантации почки назначается противовирусная терапия ганцикловиром в дозе 10мг/кг/сут. в течение трех недель, с последующей конверсией на валганцикловир в профилактической дозе после получения двух последовательных отрицательных результатов ПЦР.

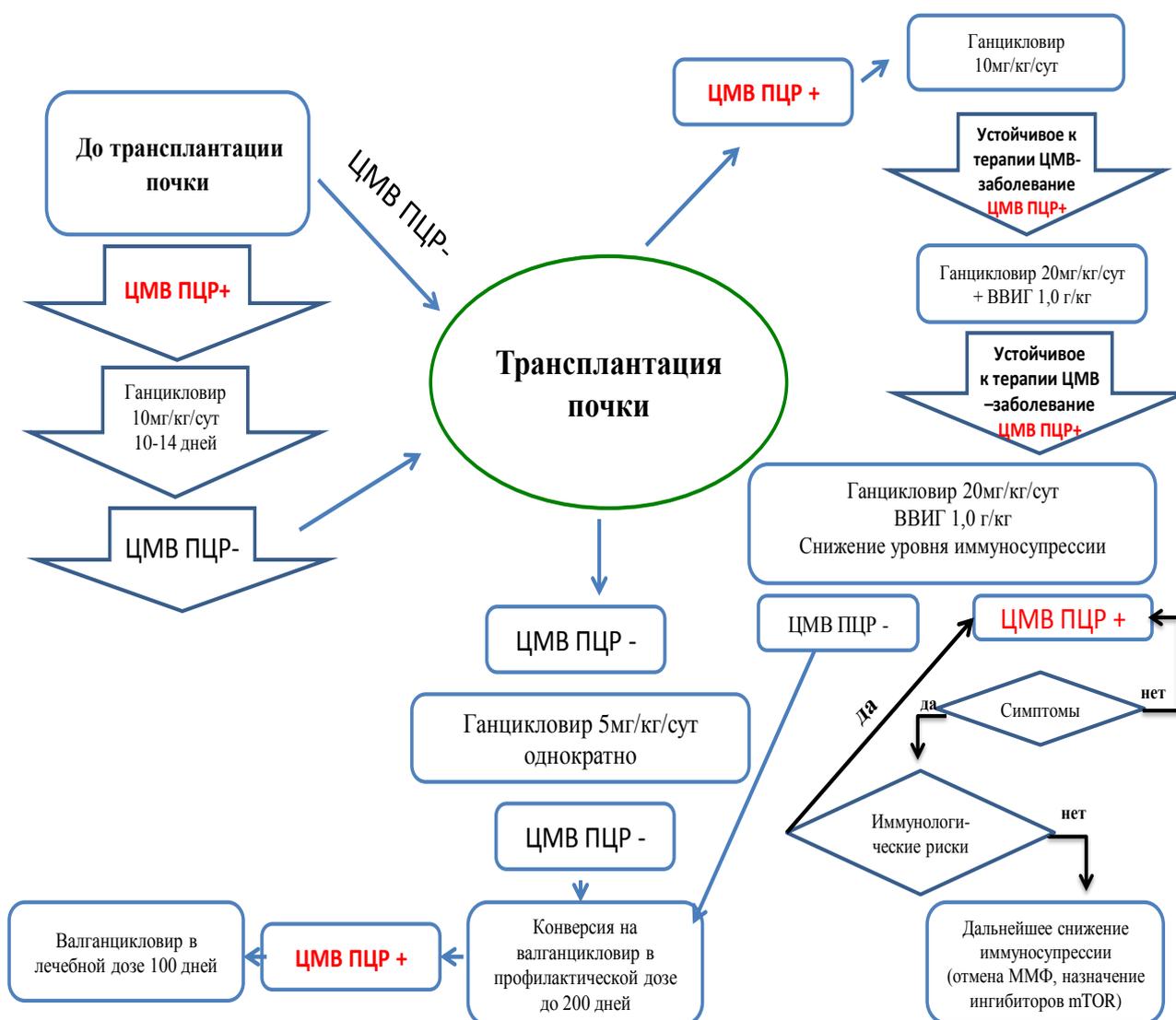


Рисунок 7 – Алгоритм профилактики цитомегаловирусной инфекции у реципиентов почки детского возраста

Продолжительность профилактики составляет минимум 200 дней. При лечении отторжения, ЦМВ-заболевания последующая длительность профилактики составляет 100 дней.

При выявлении бессимптомной ЦМВ-виремии после трансплантации почки назначается противовирусная терапия ганцикловиром 10мг/кг/сут. продолжительностью не менее 14 дней. При выявлении устойчивости ЦМВ к проводимой терапии, последовательно осуществляется коррекция терапии: снижение уровня иммуносупрессии, назначение иммуноглобулина, применение двойной дозировки ганцикловира.

При ганцикловир-резистентном течении у реципиентов низкого иммунологического риска (реципиенты совместимые с донором по гаплотипу и по группе крови) проводится дальнейшее снижение уровня иммуносупрессии – отмена препаратов микофеноловой кислоты, назначение ингибиторов пролиферативного сигнала.

ВЫВОДЫ

1. Активация цитомегаловирусной инфекции в виде бессимптомной виремии выявлена у 31,3% детей после трансплантации почки. Наличие и характер цитомегаловирусной инфекции не зависели от совместимости реципиента и донора по группе крови ($p=0,67$), совместимости по гаплотипу ($p=0,94$) и локусу DR ($p=0,57$); отсутствовала корреляция между числом несовпадений по антигенам главного комплекса гистосовместимости и активацией цитомегаловирусной инфекции ($r=0,07$, $p=0,4$). Частота эпизодов активации цитомегаловирусной инфекции в периоды 3 и 6 месяцев не зависела от применяемой стратегии профилактики. Частота рецидивов цитомегаловирусной инфекции через год после операции достоверно ниже ($p=0,037$) при использовании Стратегии 2.

2. У реципиентов почки детского возраста, получивших противовирусную профилактику по принятым Стратегиям в сроки наблюдения от 108 до 1803 ($623,5 \pm 379,5$) дней не встречались случаи цитомегаловирусного синдрома или цитомегаловирусного заболевания. Не зафиксировано ни одного случая дисфункции трансплантата или хронического отторжения, связанного с цитомегаловирусной инфекцией.

3. Повышение дозы противовирусных препаратов в рамках Стратегии 1 не увеличивает риск их цитотоксичности и нефротоксичности, которые являются обратимыми (уровень креатинина достоверно не отличался в исследуемых группах в 3, 6, 12 месяцев – $p=0,542$, $p=0,287$, $p=0,535$, соотв.). Частота отторжения трансплантированной почки не возрастает (случаи отсутствуют) у пациентов при снижении дозы иммунодепрессантов в рамках Стратегии 2. Это указывает на безопасность обеих применяемых стратегий профилактики цитомегаловирусной инфекции.

4. Алгоритм профилактики цитомегаловирусной инфекции у реципиентов детского возраста до и после трансплантации почки основан на выявлении дезоксирибонуклеиновой кислоты цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции в крови, оценке иммунологического риска реципиентов (совместимость с донором по гаплотипу и по группе крови), количестве и характеру рецидивов цитомегаловирусной инфекции, устойчивости цитомегаловирусной инфекции к лечению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Основой профилактики цитомегаловирус-ассоциированных осложнений должно быть сочетание мониторинга вирусемии с длительной медикаментозной профилактикой и лечением эпизодов активации цитомегаловирусной инфекции в сочетании с оптимизацией протокола проводимой иммуносупрессивной терапии.

2. Периодичность мониторинга ДНК цитомегаловируса до и в ранние сроки после трансплантации почки (госпитальный период) должна быть не реже 1 раза в неделю, в отдаленные сроки не менее 1 раза в 3 месяца.

3. В случае выявления рецидива цитомегаловирусной инфекции у реципиента до и после трансплантации почки показано назначение противовирусной терапии ганцикловиром не менее 14 дней. Эпизод лечения активной цитомегаловирусной инфекции считается завершенным после получения двух отрицательных результатов ПЦР ДНК цитомегаловируса.

4. В отдаленные сроки после трансплантации почки терапию активной цитомегаловирусной инфекции без клинических проявлений необходимо проводить с помощью валганцикловира в расчетной дозировке (двукратный прием), у реципиентов с низкими иммунологическими рисками возможно снижение уровня иммуносупрессивной терапии с последующим исследованием концентрации ингибиторов кальциневрина, креатинина и ДНК цитомегаловируса.

5. При устойчивости цитомегаловирусной инфекции к базовой терапии рекомендовано назначение двойной лечебной дозировки ганцикловира, нормального человеческого иммуноглобулина, а также снижение уровня медикаментозной иммуносупрессии.

6. Цитопения не считается показанием к отмене противовирусной терапии, так как является цитомегаловирус-опосредованным гематологическим проявлением.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинический случай применения терапевтического плазмообмена для лечения рецидива фокально-сегментарного гломерулосклероза у ребенка после трансплантации почки / И. А. Милосердов, В. С. Богданов, П. М. Гаджиева, Д. А. Сайдулаев, А. А. Карташев, Е. Г. Куликова, И. Е. Пашкова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 60–66.

2. Успешные клинические случаи реконструктивно-пластических лапароскопических операций на мочеточнике трансплантированной почки / Д. А. Сайдулаев, С. В. Садовников, Р. Г. Биктимиров, П. М. Гаджиева, И. А. Милосердов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 61–65.

3. Оценка эффективности протоколов профилактики цитомегаловирусной инфекции у реципиентов почки детского возраста / О. М. Цирульникова, П. М. Гаджиева, И. А. Милосердов, Д. А. Сайдулаев, И. Е. Пашкова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 13–18.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HLA (англ., human leukocyte antigens) – лейкоцитарные антигены человека

ПЦР – полимеразная цепная реакция

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России – федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦМВ-заболевание – цитомегаловирусное заболевание

ЦМВ-инфекция – цитомегаловирусная инфекция