

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.98:578.825.13]:616.61-089.843-053.2

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-13-22>

Поступила в редакцию 15.10.2018

Received 15.10.2018

**Т. В. Амвросьева¹, З. Ф. Богуш¹, Е. П. Кишкурно², С. В. Байко³,
А. С. Аринович¹, Н. В. Поклонская¹, А. В. Сукало⁴**

¹Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь³Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь⁴Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ИНФЕКЦИОННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Аннотация. В статье изучены инфекционный статус детей в разные сроки после трансплантации почки и опыт этиотропного лечения посттрансплантационных осложнений.

Приведены данные генодиагностики вирусных инфекций, возбудителями которых являются цитомегаловирус, полиомавирусы (BKV, JCV), вирус Эпштейна–Барр, варицелла-зостер вирус, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типов, аденовирусы. Установлено, что частота их регистрации при исследовании крови в раннем послеоперационном периоде (первые 3 мес. после пересадки) составила 20,0 %, в позднем – 8,0, в условиях дисфункции трансплантата – 21,4 %. По результатам ПЦР-исследований мочи BKV и/или JCV вирусная регистрировалась у 40,0 % реципиентов в раннем послеоперационном периоде, у 47,1 % – в позднем. Доминирующими возбудителями были полиомавирусы. При этом в раннем периоде преобладали BKV (22,9 %), в позднем – JCV (36,8 %).

Приведены примеры лечения острого отторжения трансплантата на фоне вiremии ВГЧ 6 и дисфункции графта на фоне длительного персистирования BKV инфекции. Применение валганцикловира в первом случае и перевод пациента с мофетила микофенолата на азатиоприн во втором случае позволили стабилизировать функцию пересаженного органа.

Ключевые слова: трансплантация почки, дети, вирусные осложнения, лечение

Для цитирования: Инфекционный статус детей после трансплантации почки и опыт применения этиотропного лечения вирусных осложнений / Т. В. Амвросьева [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 13–22. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-13-22>

**T. V. Amvrosieva¹, Z. F. Bohush¹, E. P. Kishkurno², S. V. Baiko³, A. S. Arinovich¹,
N. V. Paklonskaya¹, A. V. Sukalo⁴**

¹Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus³Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus⁴Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

INFECTIOUS STATUS OF CHILDREN AFTER RENAL TRANSPLANTATION AND EXPERIENCE OF ETIOTROPIC TREATMENT OF VIRAL COMPLICATIONS

Abstract. The article presents the results of viral infections monitoring in children at different times after renal transplantation and experience of their use in treatment of post-transplant complications.

This study presents the results of virological investigation of relevant agents of viral infections (CMV, EBV, HSV 1, 2 tons, HHV 6, HHV 7, VZV, ADV, BKV and JCV). The frequency of identifying the viral infections in blood in the early postoperative period (the first 3 months after transplantation) was 20.0 %, in the late postoperative period – 8.0 %, in the case of graft dysfunction – 21.4 %. According to the results of PCR tests of urine, BK and / or JC viruses were identified in 40.0 % of recipients in the early postoperative period and in 47.1 % of recipients in the late postoperative period. The dominant pathogens were polyomaviruses, BKV (22.9 %) prevailed in the early postoperative period, and JCV (36.8 %) in the late postoperative period.

There are the examples of treatment of acute transplant rejection combined with HHV 6 viremia and graft dysfunction combined with a long-term persistence of BKV infection. The use of valganciclovir in the first case and the replacement mycophenolate mofetil (MMF) by azathioprine in the second one allowed stabilizing the function of the transplanted organ.

Keywords: kidney transplantation, children, viral complications, treatment

For citation: Amvrosieva T. V., Bohush Z. F., Kishkurno E. P., Baiko S. V., Arinovich A. S., Paklonskaya N. V., Sukalo A. V. Infectious status of children after renal transplantation and experience of etiotropic treatment of viral complications. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 13–22 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-13-22>

Введение. Трансплантация почки относится к приоритетным методам заместительной почечной терапии у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Разработка новых протоколов иммуносупрессии позволила значительно улучшить выживаемость реципиентов и трансплантата в последнее десятилетие. Однако серьезной клинической проблемой остаются вирусные послеоперационные осложнения, которые приводят не только к развитию специфического вирусного заболевания, но и к повреждению почечного аллографта и даже к его потере. Установлено, что в течение первого года после трансплантации 50 % от всех фатальных инфекционных осложнений имеет вирусную природу. К наиболее значимым этиологическим агентам вирусных осложнений относятся представители герпетической группы вирусных патогенов – цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), варицелла-зостер вирус (ВЗВ), вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1, 2), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6) и вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ 7). Клинически значимыми возбудителями являются также аденовирусы (АдВ) и полиомавирусы человека – ВК вирус (ВКВ) и JC вирус (JCV). Осложнения, вызванные этими возбудителями, широко описаны в литературе и имеют весьма серьезные последствия для реципиента и трансплантата. Так, согласно результатам зарубежных исследователей, независимо от способа антивирусной профилактики ЦМВ болезнь после трансплантации почки развивается у 14–20 % реципиентов, из них до 5 % погибают [1–3]. ВКВ вирус встречается у 16–28 % пациентов, при этом почти у 50 % из них отмечается развитие дисфункции почечного аллографта, а у некоторых – и его потеря [4–6]. Посттрансплантационные лимфо-пролиферативные заболевания, ассоциированные с ВЭБ, регистрируются у 1,2–7,0 % детей [7, 8].

Своевременное установление этиологии вирусных посттрансплантационных осложнений имеет особую клиническую значимость, так как в отношении большинства возбудителей герпетического ряда разработаны и успешно применяются препараты этиотропной терапии, которые могут быть включены в лечебные и профилактические схемы ведения реципиентов. Существует также ряд лекарственных средств, обладающих этиотропным действием в отношении ЦМВ, ВЭБ, полиомавирусной и АдВ инфекций [9–16].

Наиболее эффективным способом выявления вирусных осложнений после трансплантации почки до их клинической манифестации является вирусологический мониторинг [17–24]. Данные динамических исследований имеют исключительно важное значение для формирования перечня диагностически значимых показателей, позволяющих не только установить этиологию вирусных осложнений, но и предотвратить их развитие за счет комплексной оценки инфекционного статуса пациентов во взаимосвязи с клиническими, лабораторными и иммунологическими изменениями и своевременного назначения этиотропного лечения и/или коррекции иммуносупрессивной терапии [25–27].

Цель работы – анализ результатов мониторинга вирусных инфекций у детей после трансплантации почки и опыт их использования в лечении посттрансплантационных осложнений.

Материалы и методы исследования. Обследовано 105 детей после трансплантации почки и находящихся под наблюдением врачей отделения анестезиологии и реанимации или педиатрического отделения № 1 (для нефрологических пациентов) УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска. Выделено три группы пациентов: 1-я (35 детей) – в раннем послеоперационном периоде (первые 3 мес. после пересадки), 2-я (87 человек) – в позднем послеоперационном периоде, 3-я (14 реципиентов) – с дисфункцией трансплантата. В 248 образцах сывороток крови исследованы генетические маркеры ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6, ВГЧ 7, ВПГ 1, 2, ВЗВ, АдВ, ВКВ, JCV, в 440 образцах мочи – маркеры ВКВ и JCV.

Отбор образцов клинического материала (сыворотка крови, моча) осуществляли по следующей схеме: до 3 мес. после трансплантации – каждые 2 недели, с 3 мес. до 1 года – каждые 3 мес., в последующем – каждые 3–6 мес.

Образцы мочи перед выделением нуклеиновых кислот разводили в соотношении 1:1 реагентом для транспортировки и хранения клинического материала («Амплисенс», Россия). Образцы сывороток крови получали путем инкубирования цельной крови в течение 1 ч при температуре 37 °С с последующим центрифугированием при скорости 1500 об/мин в течение 10 мин. Для выделения ДНК вирусов из клинического материала использовали коммерческие наборы производства «Амплисенс» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя, для детекции ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6, ВЗВ, ВПГ 1, 2 – ПЦР тест-систем с гибридационно-флуоресцентным определением продуктов реакции в режиме реального времени производства «Амплисенс» (Россия), для определения ВЗВ – ПЦР тест-систем производства «ДНК-Технология» (Россия) согласно инструкциям по применению, для выявления ДНК АдВ и ВКВ – ПЦР тест-системы с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов реакции в режиме реального времени производства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (Беларусь) согласно инструкциям по применению. Обнаружение ДНК JCV осуществляли в соответствии с разработанной методикой определения ДНК полиомавирусов, выявление ДНК ВГЧ 7 – методом ПЦР в реальном времени с использованием прямого (ННВ-7f, 20 пмоль), обратного (ННВ-7r, 20 пмоль) праймеров, зонда (ННВ-7z, 10 пмоль) («Праймтех», Беларусь) [28], $MgCl_2$ (50 мМ), полимеразы SmArt («АртБиоТех», Беларусь), смеси дезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTPs), H_2O .

Постановку ПЦР в реальном времени осуществляли на амплификаторах RotorGene 6000 (Corbett Life Sciences, Австралия) и CFX 96 Real-Time System (Bio-Rad, США).

Для математической обработки и статистического анализа данных использовали программу Microsoft Excel и Statistica 10.0. Рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении признака, медиану и квартили ($Me (P25; P75)$ и $Me (min-max)$) – при распределении, отличном от нормального.

Результаты и их обсуждение. Медиана возраста обследованных пациентов 1-й группы ($n = 35$) составила 13,0 (1,4–26,6) лет, соотношение мальчиков и девочек – 19:16. До трансплантации почки у детей этой группы практически с одинаковой частотой использовали гемодиализ (ГД) и перитонеальный диализ (ПД). Почку от умершего донора получили 34 из 35 пациентов. Медиана количества несовпадений по HLA антигенам составила 4, поскольку во всех случаях подбор трансплантата осуществляли только по I классу HLA (A и B), что свидетельствует о далеко не идеальном подборе донорского органа. Медиана времени холодовой ишемии графта у детей после трансплантации почки от умершего донора (гТх) составила 11 (8–16) ч, после родственной трансплантации (рТх) – 3 ч.

Все пациенты получали универсальную схему профилактики ЦМВ инфекции с использованием валганцикловира (23 пациента – в течение 100 дней, 12 детей – в течение 200 дней) и иммуносупрессивную терапию, включающую использование глюкокортикостероидов (ГК), мофетила микофенолата (ММФ) и такролимуса. Всем пациентам проводилась индукционная терапия базиликсимабом.

По результатам проведенной генодиагностики вирусных инфекций у детей в раннем послеоперационном периоде частота определения ДНК исследуемых возбудителей (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6, ВГЧ 7, ВПГ 1, 2, ВЗВ, АдВ, ВКВ, JCV) в крови составила 20,0 % (7 позитивных пациентов). Этиологическая структура выявленных вирусных инфекций в 2,9 % случаев была представлена ВЭБ, в 14,7 % – ВГЧ 6, в 3,3 % – ВГЧ 7. При исследовании образцов мочи ДНК полиомавирусов (ВКВ и/или JCV) обнаруживалась у 40,0 % обследованных (14 позитивных детей): ВКВ вирурия регистрировалась у 22,9 % реципиентов, JCV вирурия – у 20,0 % (рис. 1).

В целом по результатам ПЦР-диагностики частота выявления вирусных инфекций в раннем послеоперационном периоде составила 57,1 % (20 позитивных реципиентов). При этом у 1 пациента было отмечено одновременное выявление ДНК ВКВ и JCV. Еще у одного пациента при динамическом наблюдении определены виремия ВЭБ и вирурия ВКВ. Случаи обнаружения ВПГ 1, 2, ЦМВ, ВЗВ и АдВ в 1-й группе реципиентов отсутствовали.

Медиана возраста детей 2-й группы ($n = 87$) составила 14,1 года, длительность после операции – 31,1 (3,0–83,5) мес., преобладали мальчики (50:37). У большинства пациентов (80,7 %) отмечалась немедленная функция графта. Детям выполнены гТх ($n = 79$) и рТх ($n = 8$). Медиана несовпадений антигенов по HLA – 4 (2–5), причем подбор органа по I и II классу HLA антигенов проведен только у 13 (18,6 %) обследованных. Длительность холодовой ишемии – 10,5 (3,0–22,0) ч.

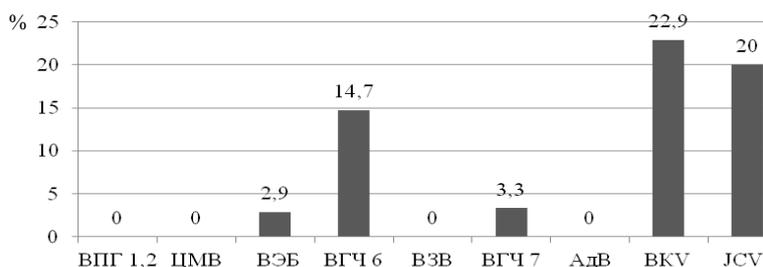


Рис. 1. Частота выявления вирусных инфекций, регистрируемых у детей после трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде, %

Fig. 1. Frequency of detection of viral infections in children renal transplant in the early postoperative period, %

Всем детям этой группы также проводилась профилактика ЦМВ инфекции: в большинстве случаев валганцикловиром, реже ацикловиром, в 35,4 % случаев – 200 дней, в 64,6 % – 100 дней. Индукционная терапия базиликсимабом проведена 86 детям, у 1 ребенка, получившего трансплантат от отца, такая терапия не использовалась. Лекарственные средства для поддерживающей терапии – ММФ, такролимус и ГК. На момент обследования 37 детей уже не получали ГК.

Результаты ПЦР-исследований крови детей в позднем послеоперационном периоде показали, что частота выявления ДНК вирусных патогенов составила 8,0 % (7 позитивных пациентов). Этиологическая структура выявленных вирусных инфекций была представлена ВЭБ (1,2 %), ВГЧ 6 (3,6 %), ВГЧ 7 (2,4 %), АдВ (2,3 %). ПЦР-исследования мочи пациентов показали наличие ДНК полиомавирусов у 41 реципиента (47,1 %), при этом ВКВ вирусия регистрировалась у 14,9 % пациентов, JCV вирусия – у 36,9 % (рис. 2).

В целом по результатам ПЦР диагностики частота выявления вирусных инфекций в позднем послеоперационном периоде составила 51,7 % (45 позитивных реципиентов). Смешанное инфицирование двумя возбудителями отмечалось у 4 детей и было представлено следующими сочетаниями: ВКВ + JCV, ВКВ + ВГЧ 7, ВЭБ + ВКВ, ВКВ + ВГЧ 6. Случаи обнаружения ЦМВ, ВПГ 1, 2 и ВЗВ во 2-й группе реципиентов отсутствовали.

Таким образом, и в 1-й, и во 2-й группе детей ВКВ и JCV были наиболее часто определяемыми агентами, что побудило исследовать кинетику развития полиомавирусной инфекции (ПВИ) в разные периоды после пересадки почки (рис. 3, 4). В результате проведенных исследований установлено, что ВКВ инфекция, начиная с 4-х суток, в течение первых 3 мес. после трансплантации (рис. 3) имела тенденцию к росту с достижением максимальных показателей ко 2–3-му месяцу (50,0 и 62,5 % соответственно). Кинетика развития JCV инфекции после достижения максимальных значений в первые 2 недели после операции (71,4 %), наоборот, имела тенденцию к снижению вплоть до 14,3 % к 3-му месяцу после пересадки почки. При этом частота первичного выявления ВКВ инфекции регистрировалась в период со 2-й недели до 1–3-го месяца после операции (по 25,0 % соответственно). Максимальное количество случаев регистрации первичного выявления JCV инфекции отмечалось в первую неделю после трансплантации почки (57,1 % с последующим снижением выявления новых эпизодов до 14,3 % (рис. 4).

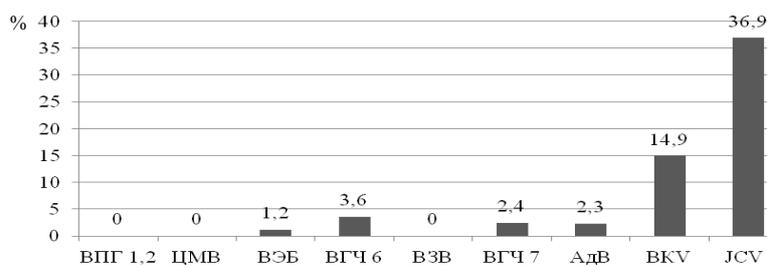


Рис. 2. Частота выявления вирусных инфекций, регистрируемых у детей после трансплантации почки в позднем послеоперационном периоде, %

Fig. 2. Frequency of detection of viral infections in children renal transplant in the late postoperative period, %

В позднем посттрансплантационном периоде кинетика развития BKV инфекции показала ее снижение с 3-го месяца после операции до 1 года и более до 10,4 % (рис. 5). Пик активации JCV инфекции (39,0 %), наоборот, приходился на период более 1 года после трансплантации.

Среди пациентов 3-й группы ($n = 14$, 8 мальчиков и 6 девочек) дисфункция трансплантата имела место у 1 ребенка в ранний и у 13 детей в поздний период после трансплантации почки. Медиана возраста обследованных 14,3 (6,3–26,0) года, у 10 из 13 пациентов отмечалась немедленная функция графта и у 12 из 13 подбор органа проводился только по I классу HLA антигенов. Хирургические осложнения встречались у 1 ребенка, нехирургические – у 2. У 2 детей ранее диагностировалось отторжение почечного трансплантата, подтвержденное почечной биопсией, что требовало соответствующего лечения. Всем обследованным 3-й группы проводилась профилактика ЦМВ инфекции валганцикловиром, а также терапия, включающая индукционную и поддерживающую.

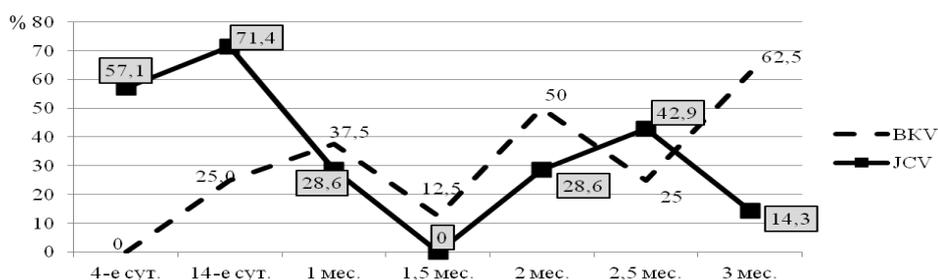


Рис. 3. Кинетика развития BKV и JCV инфекции у детей после трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде, %

Fig. 3. Kinetics of BKV and JCV infection in children renal transplant in the early postoperative period, %

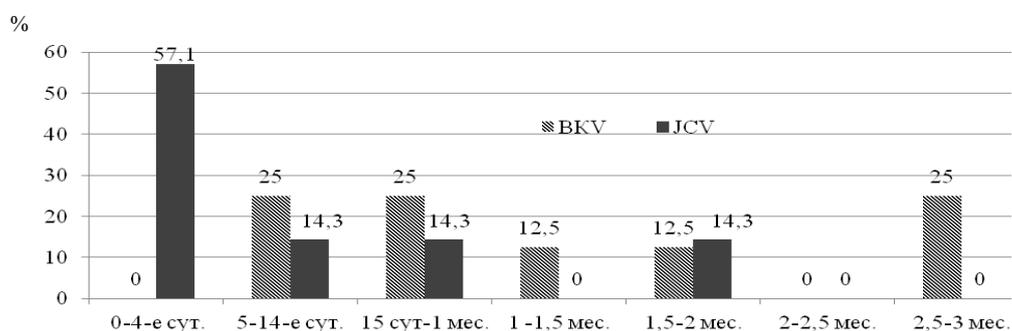


Рис. 4. Динамика частоты первичного выявления BKV и JCV инфекции у детей после трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде, %

Fig. 4. The frequency of primary detection of BKV and JCV infections in children with renal transplant in the early postoperative period

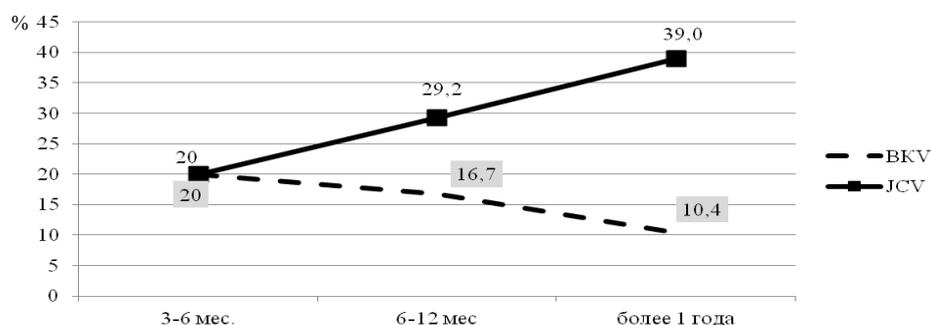


Рис. 5. Кинетика развития BKV и JCV инфекции у детей после трансплантации почки в позднем послеоперационном периоде, %

Fig. 5. Kinetics of BKV and JCV infection in children renal transplant in the late postoperative period, %

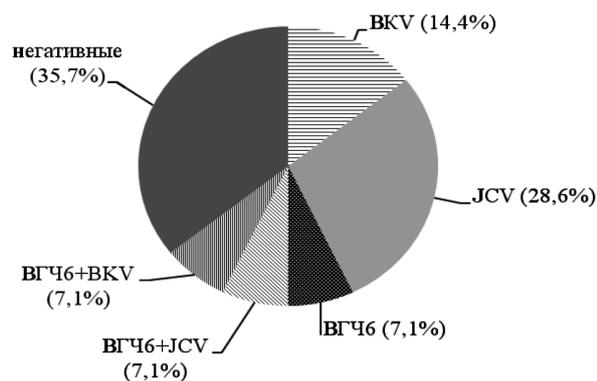


Рис. 6. Этиологическая структура вирусных осложнений у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата

Fig. 6. Etiological structure of viral complications in renal recipients with graft dysfunction

филактики ЦМВ инфекции ацикловиром/валганцикловиром, длительность которой для реципиентов с серологическим статусом пар донор/реципиент (Д/Р) в отношении IgG к ЦМВ Д+/Р+ и Д-/Р+ составляла 100 дней, для Д+/Р- реципиентов – 200 дней. За время проведения исследования ни у одного из пациентов как в раннем, так и в позднем посттрансплантационном периоде не отмечено ни одного клинического случая ее проявления, что также подтверждалось отрицательными результатами ПЦР-диагностики. ВЭБ и ВГЧ 6 инфекции, зарегистрированные у реципиентов в раннем периоде после пересадки почки, а также АдВ, ВГЧ 6 и ВГЧ 7 инфекции, выявленные в позднем послеоперационном периоде, протекали транзиторно (в подавляющем большинстве случаев отмечалась регистрация однократной виремии). Все случаи регистрируемой ПВИ сопровождались вирурией. Среди реципиентов с выявленными ВКВ и/или JCV инфекциями встречались как пациенты с транзиторной ПВИ (регистрацией однократной вирурии), так и пациенты, у которых возбудитель в моче обнаруживался в течение 2 мес. и более. Так, у 6 (5,7 %) детей ВКВ вирурия регистрировалась, как минимум, в двух последовательных пробах: у 2 детей вирус персистировал в течение 2 и 4 мес. с последующей элиминацией без изменения иммуносупрессивной терапии и специфического лечения, у 4 детей он продолжал определяться через 1 год 7 мес., 6 мес., 4 мес. и 1 год соответственно.

Этиотропная терапия в условиях угрозы отторжения пересаженной почки в настоящее время достаточно успешно применяется в отношении ЦМВ и ВПГ инфекций [9, 10, 12]. Несмотря на наличие определенного количества противовирусных средств, стратегия терапии в отношении других вирусов до настоящего времени не нашла широкого применения. Имеющиеся в литературе данные о лечении ВГЧ 6 инфекции после трансплантации почки весьма ограничены [29]. Эффективность валганцикловира в лечении ВГЧ 6 инфекции в нашем исследовании представлена на клиническом примере с ребенком, у которого при плановом обследовании и при отсутствии каких-либо жалоб выявлена дисфункция трансплантата (нарастание уровней креатинина крови более чем на 25 % от предыдущего уровня, увеличение размеров трансплантата по данным УЗИ). После вирусологического обследования (получен положительный тест на ВГЧ 6) и оценки функции почечного аллографта в динамике данное состояние было расценено как криз отторжения трансплантата, для купирования которого назначена пульс-терапия метилпреднизолоном и параллельно применен вальцит (валганцикловир). На фоне применения метилпреднизолона и вальцита зарегистрирована положительная динамика со стороны функции графта: отмечено снижение креатинина крови и увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Однако спустя 3 мес. состояние пациента резко ухудшилось. По результатам проведенной генодиагностики как в крови, так и в моче вновь был обнаружен ВГЧ 6. Была продолжена терапия валганцикловиром в течение 3 недель до неопределяемой вирусной нагрузки ВГЧ 6 в крови. Функция трансплантата восстановилась. Нельзя исключить, что именно ВГЧ 6 в первом эпизоде спровоцировал криз острого отторжения трансплантата, а во втором – привел к его дисфункции [30].

По результатам ПЦР-исследований крови у 3 детей была обнаружена виремия ВГЧ 6 (21,4 %). Частота регистрации ВКВ и/или JCV вирурии при исследовании мочи составила 57,1 % (8 позитивных пациентов). В целом в данной группе детей вирусные инфекции, представленные ВГЧ 6, ВКВ и JCV, были выявлены у 9 (64,3 %) из 14 обследованных реципиентов. У 1 ребенка зарегистрирована ВГЧ 6 инфекция, у 2 – ВКВ, у 4 – JCV. Еще у 2 пациентов выявлено смешанное инфицирование двумя возбудителями – ВГЧ 6 + ВКВ и ВГЧ 6 + JCV (рис. 6).

В нашем исследовании динамическое наблюдение за развитием инфекционных процессов у детей – реципиентов почки осуществлялось на фоне использования универсальной схемы про-

Схема иммуносупрессивной терапии пациента с дисфункцией трансплантата на фоне ВКВ вирусии
Scheme of immunosuppressive therapy of a patient with graft dysfunction on the BKV infection background

ВКВ вирусия		Препарат (мг/сут) и сроки его введения				
Дата регистрации	ВКВ, копий/мл	Сроки введения	Програф	Мифортик	Медрол	Азатиоприн
08.09.16	~10 ⁶ –10 ⁷	16.12.16	7	720	4	–
20.04.17	~10 ⁶ –10 ⁷	14.06.17	7	720	4	–
23.11.17	~10 ⁷	21.12.17	7	720	4 ч/з день	–
25.04.18	6067	25.04.18	5	720	12	–
28.06.18	1246	28.06.18	7	–	4 ч/з день	50

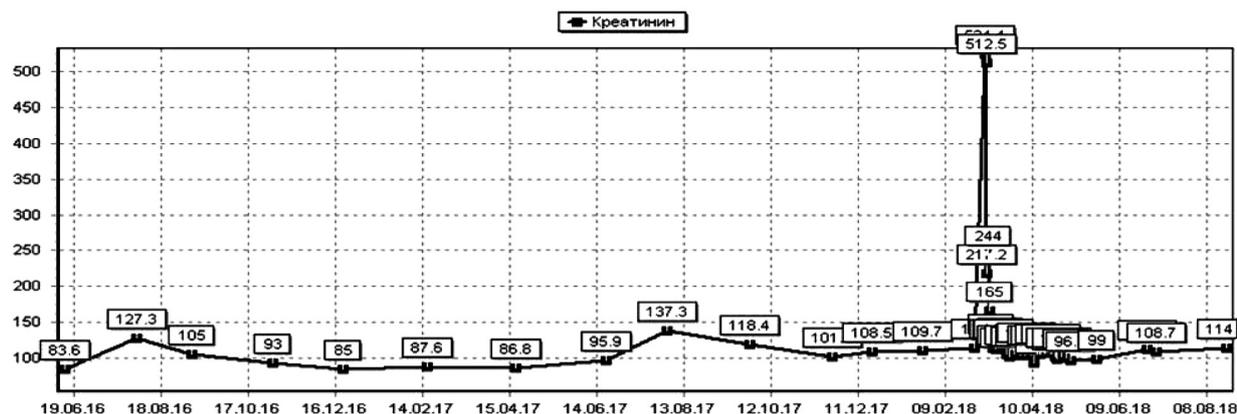


Рис. 7. Динамика изменения креатинина крови у ребенка с дисфункцией трансплантата на фоне ВКВ инфекции

Fig. 7. Dynamics of blood creatinine of a child with graft dysfunction on the BKV infection background

По данным литературы, в лечении ВКВ инфекции эффективными мероприятиями являются как снижение объема иммуносупрессивной терапии, так и смена иммуносупрессантов [6, 14, 15, 27]. В нашей работе об этом свидетельствует клинический пример с ребенком, у которого ВКВ вирусия регистрировалась в течение 1 года 7 мес. За время персистенции ВКВ у него отмечался один эпизод дисфункции трансплантата, что явилось показанием для первого этапа коррекции лечения: изменения схемы и снижения объема иммуносупрессивной терапии (см. таблицу, рис. 7). Перевод ребенка с ММФ на азатиоприн позволил преодолеть тяжелую дисфункцию трансплантата и восстановить функцию пересаженного органа.

Заключение. По результатам проведенной генодиагностики вирусных инфекций, возбудителями которых являются ЦМВ, ВКВ, JCV, ВЭБ, ВЗВ, ВПГ 1, 2, ВГЧ 6, ВГЧ 7, АдВ, установлено, что частота их регистрации при исследовании крови у детей в раннем посттрансплантационном периоде составила 20,0 %, в позднем – 8,0, в условиях дисфункции трансплантата – 21,4 %. Согласно данным ПЦР-исследований мочи, ВКВ и/или JCV вирусия регистрировалась у 40,0 % реципиентов в раннем послеоперационном периоде, у 47,1 % – в позднем и у 57,1 % реципиентов с дисфункцией трансплантата. Доминирующими возбудителями были полиомавирусы. При этом в раннем периоде преобладали ВКВ (22,9 %), в позднем – JCV (36,8 %).

На фоне применения лекарственной профилактики ЦМВ инфекции не отмечено ни одного клинического случая ее проявления у детей после трансплантации почки, что подтверждает высокую эффективность ее использования.

Зарегистрирован случай острого отторжения трансплантата на фоне вирусии ВГЧ 6 и случай дисфункции графта на фоне длительного персистенции ВКВ инфекции. Применение валганцикловира в первом случае и перевод пациента с ММФ на азатиоприн во втором случае позволили стабилизировать функцию пересаженного органа.

Длительность этиотропной терапии ВГЧ 6 инфекции определялась вирусной нагрузкой в крови (до неопределяемой) и клиническими параметрами, характеризующими функцию трансплантата.

Как следует из полученных данных, ВГЧ 6 и ВКВ могут рассматриваться как инициирующий фактор в развитии криза отторжения трансплантата на фоне иммуносупрессии.

При наличии клинико-лабораторных признаков отторжения графта схема обследования реципиентов почки должна включать обязательные диагностические исследования мочи и крови на предмет выявления генетических маркеров вирусных инфекций для решения вопроса о старте необходимой этиотропной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Baldanti, F. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients / F. Baldanti, D. Lilleri, G. Gerna // *J. Clin. Virol.* – 2008. – Vol. 41, N 3. – P. 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.12.001>
2. Singh, N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients / N. Singh // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32, N 5. – P. 742–751. <https://doi.org/10.1086/319225>
3. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus / A. C. Kalil [et al.] // *Ann. Inter. Med.* – 2005. – Vol. 143, N 12. – P. 870–880. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-12-200512200-00005>
4. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs / E. Ramos [et al.] // *Transplantation.* – 2009. – Vol. 87, N 5. – P. 621–630. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318197c17d>
5. Progressive multifocal leukoencephalopathy with gastrointestinal disease in a pediatric kidney transplant recipient / M. T. Burke [et al.] // *Pediatr. Transplant.* – 2013. – Vol. 17, N 5. – P. E119–E124. <https://doi.org/10.1111/petr.12107>
6. Kuypers, D. R. J. Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients / D. R. J. Kuypers // *Nature Rev. Nephrol.* – 2012. – Vol. 8, N 7. – P. 390–402. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.64>
7. Allen, U. Epstein–Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients / U. Allen, J. Preiksaitis // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9, suppl. 4. – P. S87–S96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02898.x>
8. Differentiation of EBV-induced post-transplant Hodgkin lymphoma from Hodgkin-like post-transplant lymphoproliferative disease / J. C. Rohr [et al.] // *Pediatr. Transplant.* – 2008. – Vol. 12, N 4. – P. 426–431. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00816.x>
9. Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric kidney transplantation: the Dutch experience / H. Jongsma [et al.] // *Pediatr. Transplant.* – 2013. – Vol. 17, N 6. – P. 510–517. <https://doi.org/10.1111/petr.12115>
10. Ponticelli, C. Herpes viruses and tumours in kidney transplant recipients. The role of immunosuppression / C. Ponticelli // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26, N 6. – P. 1769–1775. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr157>
11. Low-dose chemotherapy for Epstein–Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation / T. G. Gross [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 27. – P. 6481–6488. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.08.074>
12. Comoli, P. Monitoring and managing viral infections in pediatric renal transplant recipients / P. Comoli, F. Ginevri // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27, N 5. – P. 705–717. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1812-2>
13. Efficacy and safety of valganciclovir in liver-transplanted children infected with Epstein–Barr virus / L. Hierro [et al.] // *Liver Transpl.* – 2008. – Vol. 14, N 8. – P. 1185–1193. <https://doi.org/10.1002/lt.21498>
14. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stemcell transplant / M. R. Savona [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2007. – Vol. 39, N 12. – P. 783–787. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705678>
15. Leflunomide therapy for BK virus allograft nephropathy after pediatric kidney transplantation / Y. H. Jung [et al.] // *Pediatr. Transplant.* – 2013. – Vol. 17, N 2. – P. E50–E54. <https://doi.org/10.1111/petr.12029>
16. Keswani, M. Adenovirus-associated hemorrhagic cystitis in a pediatric renal transplant recipient / M. Keswani, A. Moudgil // *Pediatr. Transplant.* – 2007. – Vol. 11, N 5. – P. 568–571. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00736.x>
17. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up / B. Maraha [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2001. – Vol. 7, N 11. – P. 619–625. <https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00329.x>
18. Prospective, comprehensive, and effective viral monitoring in Cuban children undergoing solid organ transplantation / V. Kourí [et al.] // *SpringerPlus.* – 2014. – Vol. 3, N 1. – P. 247. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-247>
19. Viral infection in renal transplant recipients in Belarus / T. V. Amvrosieva [et al.] // *J. Infect. Dis. Ther.* – 2015. – Vol. 3, N 2. – P. 212. <https://doi.org/10.4172/2332-0877.1000212>
20. Keough, W. L. Infectious complications in pediatric solid organ transplantation / W. L. Keough, M. G. Michaels // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2003. – Vol. 50, N 6. – P. 1451–1469. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(03\)00126-3](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(03)00126-3)
21. Muñoz, P. Epidemiology and risk factors of infections after solid organ transplantation / P. Muñoz, N. S. Fernández, M. C. Fariñas // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2012. – Vol. 30, suppl. 2. – P. 10–18. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(12\)70077-0](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(12)70077-0)
22. Fishman, J. A. Infection in solid-organ transplant recipients / J. A. Fishman // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, N 25. – P. 2601–2614. <https://doi.org/10.1056/nejmra064928>
23. Prospective study of infectious complications in a cohort of pediatric renal transplant recipients / A. Martín-Peña [et al.] // *Pediatr. Transplant.* – 2009. – Vol. 13, N 4. – P. 457–463. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.01019.x>
24. Green, M. Infections in pediatric solid organ transplant recipients / M. Green, M. G. Michaels // *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* – 2012. – Vol. 1, N 2. – P. 144–151. <https://doi.org/10.1093/jpids/pir001>

25. Smith, J. M. Viral surveillance and subclinical viral infection in pediatric kidney transplantation / J. M. Smith, V. R. Dharnidharka // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, N 5. – P. 741–748. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2866-8>
26. Weikert, B. C. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management / B. Weikert, E. A. Blumberg // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, suppl. 2. – P. S76–S86. <https://doi.org/10.2215/CJN.02900707>
27. Полиомавирус (BKV) у реципиентов с трансплантированной почкой (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Е. В. Горбатенко [и др.] // *Нефрология и диализ.* – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 164–173.
28. Multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7/K. Wada [et al.] // *Microbiol. Immunol.* – 2009. – Vol. 53, N 1. – P. 22–29. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00090.x>
29. HHV-6 infection in a pediatric kidney transplant patient / F. Koukourgianni [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24, N 12. – P. 2445–2448. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1237-3>
30. Вирус герпеса 6-го типа как инициирующий фактор в развитии криза отторжения почечного трансплантата у ребенка / Е. П. Кишкурно [и др.] // *Инновационные технологии в медицине.* – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 156–161.

References

1. Baldanti F., Lilleri D., Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Journal of Clinical Virology*, 2008, vol. 41, no. 3, pp. 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.12.001>
2. Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, vol. 32, no. 5, pp. 742–751. <https://doi.org/10.1086/319225>
3. Kalil A. C., Levitsky J., Lyden E., Stoner J., Freifeld A. G. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus. *Annals of Internal Medicine*, 2005, vol. 143, no. 12, pp. 870–880. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-12-200512200-00005>
4. Ramos E., Drachenberg C. B., Wali R., Hirsch H. H. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation*, 2009, vol. 87, no. 5, pp. 621–630. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318197c17d>
5. Burke M. T., Trnka P., Walsh M., Poole L., McTaggart S. J., Burke J. R. Progressive multifocal leukoencephalopathy with gastrointestinal disease in a pediatric kidney transplant recipient. *Pediatric Transplantation*, 2013, vol. 17, no. 5, pp. E119–E124. <https://doi.org/10.1111/ptr.12107>
6. Kuypers D. R. J. Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nature Reviews Nephrology*, 2012, vol. 8, no. 7, pp. 390–402. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.64>
7. Allen U., Preiksaitis J. Epstein–Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 2009, vol. 9, suppl. 4, pp. S87–S96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02898.x>
8. Rohr J. C., Wagner H. J., Lauten M., Wacker H. H., Jüttner E., Hanke C., Pohl M., Niemeyer C. M. Differentiation of EBV-induced post-transplant Hodgkin lymphoma from Hodgkin-like post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatric Transplantation*, 2008, vol. 12, no. 4, pp. 426–431. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00816.x>
9. Jongsma H., Bouts A. H., Cornelissen E. A., Beersma M. F., Cransberg K. Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric kidney transplantation: the Dutch experience. *Pediatric Transplantation*, 2013, vol. 17, no. 6, pp. 510–517. <https://doi.org/10.1111/ptr.12115>
10. Ponticelli C. Herpes viruses and tumours in kidney transplant recipients. The role of immunosuppression. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, vol. 26, no. 6, pp. 1769–1775. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr157>
11. Gross T. G., Bucuvalas J. C., Park J. R., Greiner T. C., Hinrich S. H., Kaufman S. S., Langnas A. N., McDonald R. A., Ryckman F. C., Shaw B. W., Sudan D. L., Lynch J. C. Low-dose chemotherapy for Epstein–Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol. 23, no. 27, pp. 6481–6488. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.08.074>
12. Comoli P., Ginevri F. Monitoring and managing viral infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Nephrology*, 2012, vol. 27, no. 5, pp. 705–717. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1812-2>
13. Hierro L., Díez-Dorado R., Díaz C., De la Vega A., Frauca E., Camarena C., Muñoz-Bartolo G., González de Zárate A., López Santamaría M., Jara P. Efficacy and safety of valganciclovir in liver-transplanted children infected with Epstein–Barr virus. *Liver Transplantation*, 2008, vol. 14, no. 8, pp. 1185–1193. <https://doi.org/10.1002/lt.21498>
14. Savona M. R., Newton D., Frame D., Levine J. E., Mineishi S., Kaul D. R. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stemcell transplant. *Bone Marrow Transplantation*, 2007, vol. 39, no. 12, pp. 783–787. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705678>
15. Jung Y. H., Moon K. C., Ha J. W., Kim S. J., Ha I.-S., Cheong H. I., Kang H. G. Leflunomide therapy for BK virus allograft nephropathy after pediatric kidney transplantation. *Pediatric Transplantation*, 2013, vol. 17, no. 2, pp. E50–E54. <https://doi.org/10.1111/ptr.12029>
16. Keswani M., Moudgil A. Adenovirus-associated hemorrhagic cystitis in a pediatric renal transplant recipient. *Pediatric Transplantation*, 2007, vol. 11, no. 5, pp. 568–571. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00736.x>
17. Maraha B., Bonten H., van Hooff H., Fiolet H., Buiting A. G., Stobberingh E. E. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. *Clinical Microbiology and Infection*, 2001, vol. 7, no. 11, pp. 619–625. <https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00329.x>
18. Kourí V., Correa C., Martínez P. A., Sanchez L., Alvarez A., González G. [et al.]. Prospective, comprehensive, and effective viral monitoring in Cuban children undergoing solid organ transplantation. *SpringerPlus*, 2014, vol. 3, no. 1, p. 247. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-247>
19. Amvrosieva T., Bogush Z., Paklonskaya N., Kalachik O., Kishkurno E., Dziadziulia K. Viral infection in renal transplant recipients in Belarus. *Journal of Infectious Diseases and Therapy*, 2015, vol. 3, no. 2, p. 212. <https://doi.org/10.4172/2332-0877.1000212>

20. Keough W. L., Michaels M. G. Infectious complications in pediatric solid organ transplantation. *Pediatric Clinics of North America*, 2003, vol. 50, no. 6, pp. 1451–1469. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(03\)00126-3](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(03)00126-3)
21. Muñoz P., Fernández N. S., Fariñas M. C. Epidemiology and risk factors of infections after solid organ transplantation. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 2012, vol. 30, suppl. 2, pp. 10–18. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(12\)70077-0](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(12)70077-0)
22. Fishman J. A. Infection in solid-organ transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, 2007, vol. 357, no. 25, pp. 2601–2614. <https://doi.org/10.1056/nejmra064928>
23. Martín-Peña A., Cordero E., Fijo J., Sánchez-Moreno A., Martín-Govantes J., Torrubia F., Cisneros J. Prospective study of infectious complications in a cohort of pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Transplantation*, 2009, vol. 13, no. 4, pp. 457–463. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.01019.x>
24. Green M., Michaels M. G. Infections in pediatric solid organ transplant recipients. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2012, vol. 1, no. 2, pp. 144–151. <https://doi.org/10.1093/jpids/pir001>
25. Smith J. M., Dharnidharka V. R. Viral surveillance and subclinical viral infection in pediatric kidney transplantation. *Pediatric Nephrology*, 2015, vol. 30, no. 5, pp. 741–748. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2866-8>
26. Weikert B. C., Blumberg E. A. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, vol. 3, suppl. 2, pp. S76–S86. <https://doi.org/10.2215/CJN.02900707>
27. Gorbatenko E. V., Momynaliev K. T., Gribanov O. G., Babenko N. N., Kaabak M. M. BK virus in renal transplant recipients, review. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*, 2010, vol. 12, no. 3, pp. 164–173 (in Russian).
28. Wada K., Mizoguchi S., Ito Y., Kawada J., Yamauchi Y., Morishima T., Nishiyama Y., Kimura H. Multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7. *Microbiology and Immunology*, 2009, vol. 53, no. 1, pp. 22–29. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00090.x>
29. Koukourgianni F., Pichault V., Liutkus A., Gillet Y., Ranchin B., Mestrallet G., Cochat P. HHV-6 infection in a pediatric kidney transplant patient. *Pediatric Nephrology*, 2009, vol. 24, no. 12, pp. 2445–2448. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1237-3>
30. Kishkurno E. P., Sukalo A. V., Baiko S. V., Arinovich A. S., Amvros'eva T. V. Herpesvirus type 6 as an initiating factor in the development of a kidney transplant rejection crisis in a child. *Innovatsionnye tekhnologii v meditsine = Innovative Technologies in Medicine*, 2018, vol. 6, no. 2, pp. 156–161 (in Russian).

Информация об авторах

Амвросьева Тамара Васильевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: amvrosieva@gmail.com

Богуш Зоя Федоровна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: labsanvir@gmail.com

Кишкурно Елена Петровна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kishkurno@yandex.ru

Байко Сергей Валерьевич – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: baico@vanolex.ru

Аринович Александра Сергеевна – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: labsanvir@gmail.com

Поклонская Наталья Владимировна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: labsanvir@gmail.com

Сукало Александр Васильевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Президиум Национальной академии наук Беларуси (пр-т Независимости, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nasb@presidium.bas-net.by

Information about the authors

Tamara V. Amvrosieva – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: amvrosieva@gmail.com

Zoja F. Bohush – Researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: labsanvir@gmail.com

Elena P. Kishkurno – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kishkurno@yandex.ru

Sergey V. Baiko – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: baico@vanolex.ru

Alexandra S. Arinovich – Junior researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: labsanvir@gmail.com

Natalia V. Paklonskaya – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: labsanvir@gmail.com

Alexandr V. Sukalo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nasb@presidium.bas-net.by