

Вирусные инфекции и трансплантация почки (Обзор литературы, часть I)

Е.И. Прокопенко

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Viral infections and renal transplantation

E.I. Prokopenko

Ключевые слова: вирусы, трансплантация почки, иммуносупрессия.

Трансплантация почки (ТП) является методом выбора при лечении больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН). Ежегодно в странах Европейского союза выполняется более 11 тысяч, а в США – более 12 тысяч трансплантаций почки [7]. При этом инфекционные, в том числе и вирусные, осложнения остаются серьезной проблемой посттрансплантационного периода. Установлено, что в течение первого года после ТП среди всех фатальных осложнений наиболее значимы инфекции, доля которых составляет 36% [44]. В последующем инфекционные осложнения отступают на второе место после сердечно-сосудистых, однако продолжают оставаться важнейшей причиной заболеваемости и летальности больных с трансплантированной почкой. Развитие инфекционных осложнений после трансплантации зависит от иммунологического статуса и эпидемиологического окружения. Иммунологический статус определяется типом применяемой иммуносупрессивной терапии, дозами и последовательностью применяемых препаратов, продолжительностью лечения. Важное влияние оказывают наличие уремии, нейтропении, анемии, гипопротенемии, гипергликемии, повреждения кожных покровов [65].

Вирусы являются причиной не менее 50% всех инфекций у реципиентов ренального трансплантата [54]. Большое значение для развития вирусных инфекций в посттрансплантационном периоде имеет клиническое применение циклоспорина А (ЦСА) и антилимфоцитарных антител. ЦСА приводит к блокированию ответа вирус-специфических цитотоксических Т-клеток, что способствует пролиферации даже относительно небольшого числа вирусов. Моноклональные антитела против Т-лимфоцитов обладают, возможно, двойным эффектом: вызывают реактивацию латентного вируса и блокируют Т-клеточный ответ [55]. Данные о частоте развития вирусных инфекций на фоне применения относительно нового иммуносупрессанта – мофетила микофенолата (ММФ) – противоречивы. Есть сообщения о повышении частоты клинически значимой цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции при использовании ММФ, другие авторы

не обнаружили такого воздействия препарата [22, 56].

Роль вирусов в условиях иммуносупрессии состоит не только в первичном поражении органов и систем с нередким развитием диссеминированного процесса, но и в иммуномодулирующем действии, создающем предпосылки для развития тяжелых суперинфекций: пневмоцистоза, аспергиллеза, микоплазмоза, туберкулеза. Потенциальным свойством многих вирусов является онкогенность. У пациентов после ТП уже доказано участие ряда вирусов в развитии онкологических заболеваний. Это вирус Эпштейна–Барра (ЭБВ), вирус папилломы человека, вирус гепатита В (ВГВ), вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) [3, 6, 11, 42, 62].

Существует типичная хронология развития определенных инфекций после ТП. Так, в первый месяц после операции наиболее часто встречаются не вирусные инфекции (за исключением *Herpes simplex*), а бактериальные осложнения, связанные с оперативным вмешательством, наличием катетеров и дренажей, сосудистым доступом. С первого по шестой месяц посттрансплантационного периода наибольшую роль играют инфекционные заболевания, вызванные ЦМВ и ЭБВ. Реже встречаются оппортунистические инфекции, обусловленные *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus* [52]. Спустя 6 и более месяцев после трансплантации большинство реципиентов (более 80%) имеют хорошую функцию почечного трансплантата и получают невысокие поддерживающие дозы иммуносупрессивных препаратов. У этих больных чаще всего развиваются инфекции, характерные для общей популяции: вирусные респираторные заболевания, пневмококковая пневмония и инфекции мочевыводящих путей. От 5 до 10% больных имеют сниженную функцию трансплантата и подвергаются более интенсивному иммуносупрессивному лечению. Такие пациенты часто страдают хроническими вирусными инфекциями. Небольшая группа больных с хроническими вирусными инфекциями, вызванными ВГВ, а также ЦМВ и другими герпес-вирусами, нуждается в полноценной противовирусной терапии для предотвращения фатальных осложнений.

Телефон: 284-57-91. Прокопенко Елена Ивановна
E-mail: linkor@moscow.portal.ru

Цитомегаловирус (ЦМВ)

Человеческий ЦМВ является ДНК-вирусом и относится к семейству бета-герпес-вирусов. ЦМВ называется также вирусом герпеса человека 5-го типа (ВГЧ-5). Он способен реплицироваться в полиморфноядерных лейкоцитах, лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, эпителиальных и эндотелиальных клетках. Вирус обладает ферментами ДНК-полимеразой, протеинкиназой (кодирующей геном UL 97). Репликация включает экспрессию трех классов генов: сверххранние (IE), ранние (E) и поздние (L) гены, кодирующие соответственно сверххранние (IEA), ранние (EA) и поздние (LA) антигены. Матриксный протеин pp65 относится к поздним антигенам.

Репликация ЦМВ контролируется в основном клеточным звеном иммунной системы [50]. Показано, что отсутствие ЦМВ-инфекции у реципиентов сопровождается стабильным уровнем ЦМВ-специфических CD4⁺-лимфоцитов, не отличающимся от такового у здоровых ЦМВ-позитивных лиц. В то же время развитию клинических симптомов заболевания предшествует снижение уровня вирус-специфических CD4⁺-лимфоцитов и рост вирусной нагрузки [59]. В последнее время вызывает интерес изучение протективной роли субпопуляции гамма-дельта Т-лимфоцитов. У здоровых лиц гамма-дельта Т-клетки составляют менее 6% периферических Т-лимфоцитов. Экспансия гамма-дельта Т-лимфоцитов наблюдается у реципиентов ренального аллотрансплантата только при развитии ЦМВ-инфекции, причем замедленное повышение количества этих клеток сопровождается более тяжелым течением заболевания [31].

В литературе латентное течение инфекции, вызванной ЦМВ, обозначается как «ЦМВ-инфекция», а клинически выраженное течение с поражением органов – как «ЦМВ-болезнь». Развитие ЦМВ-болезни характеризуется лейкоцитарной инфильтрацией различных органов, что косвенно свидетельствует об участии в этом патологическом процессе хемокинов и адгезивных молекул. В патогенезе ЦМВ-инфекции большую роль играют такие хемокины, как интерлейкин-8 (IL-8), макрофагальный воспалительный протеин-1 альфа (MIP-1 alpha), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), растворимые молекулы адгезии VCAM-1 и ICAM-1, а также L-селектин. На фоне ЦМВ-инфекции, а особенно ЦМВ-болезни, отмечено значительное повышение в плазме реципиентов уровня этих хемокинов и выявлена положительная корреляция их уровня со степенью pp65-антигенемии [17, 43]. ЦМВ-инфекция также повышает продукцию фактора некроза опухоли альфа (TNF-alpha) и IL-6. С другой стороны, TNF-alpha запускает репликацию ЦМВ. Показано, что уровень TNF-alpha выше 100 пг/мл сильно коррелирует с ЦМВ-болезнью и высоким содержанием ЦМВ в плазме (>10 000 копий/мл). Уровень IL-6 свыше 15 пг/мл ассоциируется с обнаружением ДНК ЦМВ в крови, но не с ЦМВ-болезнью [66].

Частота ЦМВ-инфекции после ТП составляет в различных центрах от 40 до 80%. ЦМВ-болезнь развивается у 30–60% реципиентов [37, 63]. У пациентов после трансплантации активная ЦМВ-инфекция может быть представлена реактивацией латентного эндоген-

ного вируса или попаданием экзогенного вируса из донорского органа или препаратов крови. Первичная ЦМВ-инфекция развивается у серонегативных (по специфическим IgG-антителам) реципиентов, которым был пересажен орган от ЦМВ-серопозитивного донора. Это ранняя инфекция, ее развитие наблюдается в среднем через 5 недель после трансплантации. Вторичная ЦМВ-инфекция встречается у серопозитивных реципиентов и характеризуется либо попаданием в организм с донорской почкой нового штамма ЦМВ, либо реактивацией собственного латентного вируса на фоне иммуносупрессии. Развивается обычно позже, чем первичная инфекция, – через 3–4 месяца после трансплантации. Наиболее высокий риск развития ЦМВ-инфекции наблюдается при сочетании серопозитивного донора и серонегативного реципиента (D+R–), в этом случае частота развития ЦМВ-болезни у реципиентов может достигать 60–80%. У больных с ренальным трансплантатом реактивация вирусов герпеса человека 6-го и 7-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7) способствует развитию ЦМВ-болезни [12, 15]. Поэтому предлагается включать в протокол стандартного обследования доноров и реципиентов диагностические тесты на инфицированность этими вирусами [15].

Показано, что при ТП от ЦМВ-серопозитивного донора серонегативному реципиенту снижается выживаемость трансплантата [58]. Имеются также данные о сочетанном влиянии на выживаемость трансплантата ЦМВ-инфекции и определенного HLA-фенотипа донора и реципиента. Так, более высокий риск потери почечного трансплантата наблюдается при ЦМВ-инфекции и наличии у донора HLA-DR9, а у реципиента HLA-B51 и HLA-B13 [57]. Хорошо известна взаимосвязь между ЦМВ-инфекцией и развитием острого и хронического отторжения трансплантата [70]. Лечение острого отторжения предполагает усиление иммуносупрессии, в том числе использование поли- и моноклональных антилимфоцитарных антител, что повышает риск ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни. С другой стороны, ЦМВ-инфекция сама может способствовать развитию отторжения. Однако в проспективном одноцентровом исследовании были получены данные о том, что ЦМВ-инфекция в первые 4 месяца после трансплантации почки (диагностированная по pp65-антигенемии) не являлась фактором риска острого отторжения и хронической трансплантационной нефропатии в течение 5 лет [16]. Противоречия по этому вопросу, возможно, объясняются тем, что фактором риска острого отторжения трансплантата является именно ЦМВ-болезнь, а не бессимптомная виремия [68].

Наиболее типичными симптомами ЦМВ-болезни являются лихорадка выше 38 °С, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности печеночных ферментов (АЛТ) [69]. Наиболее тяжелой формой заболевания с высокой летальностью является ЦМВ-пневмония, характеризующаяся обычно развитием тяжелой дыхательной недостаточности и резистентностью к антибиотикам. ЦМВ-ретинит обычно наблюдается при ВИЧ-инфекции. При ЦМВ-болезни могут развиваться поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта. Результаты исследования, посвященного изучению причин боли в животе у больных после пересадки почки, получавших ММФ, свидетельствуют о том, что

у большинства пациентов с персистирующей болью в эпигастрии имелось ЦМВ-поражение верхних отделов ЖКТ [26]. Эпигастральная боль, усиливающаяся в вертикальном положении тела и особенно при ходьбе, описана как весьма характерный симптом первичного ЦМВ-гастрита [21]. Вирус способен вызывать поражение клубочков почечного трансплантата, но в литературе имеется также описание ЦМВ-индуцированного тубулоинтерстициального нефрита трансплантата (без ЦМВ-гломерулопатии), успешно леченного фоскарнетом [74]. У реципиентов ренального трансплантата описаны редкие проявления заболевания, вызванного ЦМВ: холецистит и уретерит, приведший к стенозу мочеточника [38]. В обоих случаях в тканях удаленного желчного пузыря и стенозированного сегмента мочеточника были обнаружены специфические ЦМВ-включения, диагноз вирусного поражения был подтвержден гибридизацией *in situ*. Недавно проведенные исследования подтвердили роль ЦМВ-инфекции как одного из факторов развития стеноза артерии трансплантата [47]. Индуцированное ЦМВ поражение крупных сосудов может быть проявлением локальной инфекции и митогенной активности продуктов вирусного генома в клетках сосудистой стенки. Весьма интересны данные о более высокой частоте сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов с ЦМВ-болезнью: наиболее часто у таких больных встречались ангиографически подтвержденные окклюзии сосудов, аритмии, застойная сердечная недостаточность [25].

Диагностика ЦМВ-инфекции

Клиническая симптоматика ЦМВ-инфекции неспецифична, поэтому диагностика практически невозможна без использования лабораторных методов. Существуют следующие методы выявления ЦМВ-инфекции: изоляция вируса, определение ЦМВ-специфических антигенов, определение специфических секвенсов вирусного генома (ДНК или РНК вируса). Лабораторному исследованию могут подвергаться различные биологические жидкости, но наиболее часто используются лейкоциты периферической крови и моча. Одним из важнейших требований к методам лабораторной диагностики ЦМВ-инфекции является оперативность выполнения и возможность выявления активности вируса до появления клинической симптоматики, так как своевременность начала лечения во многом определяет судьбу больного.

Классическое культивирование вируса на фибробластах человека требует слишком много времени – не менее 7 дней, поэтому не совсем подходит для клинических целей [64]. Более современный метод – быстрое культивирование вируса, которое требует всего 2 дня. Вирус идентифицируется по IЕ-антигенам, определяемым с помощью специфических моноклональных антител [39].

Определение ЦМВ pp65-антигенемии является одним из наиболее популярных методов для выявления ЦМВ в крови [64]. Лейкоциты периферической крови выделяются и фиксируются на стеклянных слайдах. Для выявления и подсчета инфицированных клеток применяется иммунопероксидазный метод с использованием моноклональных антител к позднему антигену pp65.

Этот метод диагностики является быстрым (требует меньше суток), обладает высокой чувствительностью (90–100%) и специфичностью (100%). При первичной ЦМВ-инфекции метод дает положительные результаты за 7 дней до появления симптомов ЦМВ-болезни. В последнее время успешно начала применяться новая разновидность метода – прямое количественное определение pp65-антигенемии с помощью флуориметрии [46].

Определение нуклеиновых кислот ЦМВ основано на применении молекулярно-биологических методов. Имеются данные о том, что наибольшее клиническое значение имеет обнаружение генома вируса в лейкоцитах периферической крови, а не в плазме и цельной крови. Первые положительные результаты при определении ДНК ЦМВ в лейкоцитах были получены за 9–10 дней до появления симптомов ЦМВ-болезни по сравнению с 5–6 днями при исследовании плазмы. При использовании для анализа цельной крови ДНК вируса начинала определяться одновременно с появлением клинической симптоматики [45].

ДНК ЦМВ в лейкоцитах может быть определена с помощью качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических праймеров. Чувствительность качественной ПЦР очень высока – 95–100%, однако этот метод обладает не очень высокой специфичностью. Существует мнение, что качественная ПЦР может успешно использоваться как предиктор ЦМВ-болезни только у серонегативных реципиентов, получивших почку от серопозитивных доноров [67]. У серопозитивных пациентов применение любых разновидностей качественной методики не дает удовлетворительных результатов.

В последние годы все шире начинают использоваться полуколичественные и количественные варианты ПЦР (особенно количественная ПЦР в режиме реального времени), обладающие высокой прогностической ценностью. Появились коммерческие наборы для диагностики ЦМВ-инфекции с помощью количественной ПЦР, имеющие в целом сходные характеристики [1]. Количественная реакция используется для обнаружения ДНК вируса как в цельной крови, так и в плазме и лейкоцитах. В ряде исследований показано, что количество копий ДНК ЦМВ в крови (вирусная нагрузка) играет центральную роль в патогенезе ЦМВ-болезни [24, 49, 51]. ЦМВ-позитивные реципиенты с клинической симптоматикой имели значительно более высокую максимальную вирусную нагрузку крови, чем больные с бессимптомной инфекцией [24]. У всех пациентов с вирусной нагрузкой свыше 1000 копий/100 000 лейкоцитов, измеренной через 4 недели после ТП, развились в последующем симптомы ЦМВ-болезни. На фоне лечения ганцикловиром вирусная нагрузка лейкоцитов экспоненциально снижалась. Уровни свыше 10 000 копий ассоциировались с более продолжительным периодом очищения от ДНК ЦМВ [51]. В другом исследовании была обнаружена значимо более высокая вирусная нагрузка плазмы у больных с симптоматикой ЦМВ-болезни ($7,9 \times 10^5$ копий/мл), чем у пациентов без клинических симптомов ($7,9 \times 10^4$ копий/мл), при этом успешная противовирусная терапия снижала вирусную нагрузку плазмы более чем на 90% [1]. Таким образом, количественная ПЦР в настоящее время успешно ис-

пользуется не только для диагностики ЦМВ-инфекции, но и для мониторинга противовирусной терапии.

Разработано также определение в лейкоцитах м-РНК ЦМВ [9]. После изоляции лейкоцитов периферической крови из них экстрагируется РНК. Затем осуществляется обратная транскрипция для трансформации РНК в ДНК с последующей ПЦР со специфическими праймерами к генам IE, E и L. Этот метод обеспечивает наиболее раннее определение ЦМВ – за 16 дней до развития первичной ЦМВ-болезни.

Серологические методы малоприменимы для ранней диагностики ЦМВ-инфекции, однако они применяются для оценки риска развития ЦМВ-болезни. Обычно используется твердофазный иммуноферментный анализ [39, 64]. Определяются специфические антитела против капсида вируса, матрикса и/или ядерных белков. Появление антител, относящихся к IgM, свидетельствует обычно о первичной ЦМВ-инфекции или реинфекции новым штаммом ЦМВ. Определение специфических антител IgG дает отрицательный результат у серонегативных доноров и реципиентов, положительный – у серопозитивных лиц. Клиническое значение имеет повышение титра IgG в 4 раза и более при динамическом наблюдении, однако этот показатель может обеспечить только позднюю диагностику активной ЦМВ-инфекции. Кроме того, недавно проведенное сравнительное исследование эффективности пяти коммерческих систем для диагностики ЦМВ-специфических IgM показало, что между этими системами имеются значительные различия по чувствительности, специфичности и кросс-реактивности с IgM ЭБВ и ревматоидным фактором [20].

Профилактика и лечение ЦМВ-инфекции

Поскольку латентная герпес-вирусная инфекция широко распространена в общей популяции, существует достаточно высокий риск переноса ЦМВ с компонентами крови, полученной от серопозитивных доноров. Вирус обычно присутствует в мононуклеарах периферической крови и при нормальном иммунитете не реплицируется (или имеется очень низкий уровень репликации). Для предотвращения переноса ЦМВ необходимо использовать компоненты крови только от ЦМВ-серонегативных доноров или адекватно фильтровать эритроцитарную массу для освобождения ее от мононуклеарных лейкоцитов. Появились данные о том, что ЦМВ реплицируется почти исключительно в CD13-позитивных мононуклеарах и элиминация именно этих клеток снижает риск переноса вируса при переливании крови и при трансплантации костного мозга [32]. Другим направлением профилактики может быть подбор ЦМВ-серонегативных доноров для серонегативных реципиентов, однако такой подбор практикуется не везде из-за низкой доли ЦМВ-негативных лиц в общей популяции. Все ЦМВ-серонегативные реципиенты подвержены высокому риску развития ЦМВ-болезни с потенциальным риском смерти от ЦМВ-пневмонии. Поэтому такие пациенты (за исключением комбинации D–R–) нуждаются в профилактическом лечении. У серопозитивных реципиентов профилактическая противовирусная терапия необходима при использовании ATG или ОКТ₃.

Использование ЦМВ-специфического гипериммунного глобулина – эффективное средство профилактики ЦМВ-болезни [61], однако его практическое применение несколько ограничивается высокой стоимостью препарата и существованием альтернативных профилактических схем. В рандомизированном исследовании ЦМВ гипериммунный глобулин значительно снижал частоту ЦМВ-болезни у реципиентов ренального трансплантата при сочетании D+R– [61]. Рекомендуются дозы препарата: 400 мг/кг 1 раз в неделю – 6 недель после трансплантации или более низкие дозы, но более продолжительно (150–200 мг/кг в неделю в течение 16 недель).

Для профилактики ЦМВ-болезни используется также ацикловир *per os*. Однако эффективность такой профилактики показана только при использовании высоких доз препарата – 3200 мг/сут (при нормальной СКФ) в течение 12 недель [29]. R.H. Rubin и соавт. в сравнительном исследовании [53] получили данные о более успешной профилактике первичной ЦМВ-болезни ганцикловиром перорально (1 г 3 раза в день) по сравнению с использованием ацикловира (400 мг 3 раза в день). В обеих группах реципиентов пероральному приему ганцикловира или ацикловира в течение 12 недель предшествовал короткий (5–10-дневный) курс внутривенного применения ганцикловира в дозе 5 мг/кг/сут. Длительное применение противовирусных препаратов сопряжено с риском развития лекарственной устойчивости. Действительно, в последнее время выявляются ганцикловир-резистентные штаммы ЦМВ, возникновение которых связано с наличием специфических мутаций в генах UL97 и UL54. Короткие курсы ганцикловира обычно не вызывают развития резистентности. В то же время у 7% серонегативных реципиентов органов от серопозитивных доноров (D+R–), получавших массивную иммуносупрессию и длительную противовирусную профилактику, развивалась ганцикловир-резистентная ЦМВ-болезнь [34]. Появление устойчивости к противовирусным препаратам чревато развитием серьезных осложнений. В таких ситуациях может быть рекомендована значительная редукция иммуносупрессии (например отмена ММФ) и лечение специфическим гипериммунным глобулином [8].

Внутривенное введение ганцикловира также используется для профилактики ЦМВ-болезни. Применение ганцикловира в/в у серопозитивных реципиентов, получавших ALG/ATG, значительно снижало частоту заболевания, вызванного ЦМВ [13]. Рекомендуются в/в инфузии ганцикловира не менее 14 дней в дозе 5 мг/кг 2 раза в день с учетом СКФ.

Валацикловир – противовирусный препарат, трансформирующийся в организме в ацикловир, но его биодоступность в 3–5 раз выше, чем у ацикловира. Проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором была показана высокая эффективность валацикловира в профилактике ЦМВ-болезни как у серонегативных, так и у серопозитивных реципиентов ренального трансплантата [35]. Кроме того, на фоне приема валацикловира выявлено статистически значимое снижение частоты острого отторжения. Препарат назначался в дозе 2 г 4 раза в день не менее 90 дней с учетом СКФ.

Поскольку при отсутствии терапии ЦМВ-болезнь

создает реальную угрозу жизни реципиента, при установлении диагноза лечение должно быть начато незамедлительно. Достаточно успешно применяется тактика «опережающей» терапии, когда ганцикловир назначается до развития клинической симптоматики заболевания при обнаружении маркеров активной ЦМВ-инфекции (pp65-антигенемии, ДНК ЦМВ в крови). Безусловно, при этом необходим интенсивный мониторинг активности ЦМВ. Доказано, что «опережающая» терапия существенно снижает частоту развития симптомов ЦМВ-болезни [5, 10]. Хотя затраты на противовирусный препарат выше при «опережающей» терапии в сравнении с «отсроченным» лечением, общая стоимость лечения реципиентов с ЦМВ-инфекцией оказалась примерно одинаковой [10].

Ганцикловир для лечения ЦМВ-инфекции назначается в/в капельно в дозе не менее 5 мг/кг 2 раза в день не менее 14 дней, а при персистенции ЦМВ-инфекции или ЦМВ-болезни – более продолжительно. Пероральный прием ганцикловира может быть использован для продолжения лечения, в этом случае препарат может применяться в течение 1–3 месяцев. Важным компонентом лечения является снижение иммуносупрессии. При развитии ЦМВ-болезни рекомендуется отмена АТГ или ОКТ₃, а также редукция базисной иммуносупрессии. В случае резистентности к в/в введению ганцикловира может быть использован фоскарнет, однако его применение несколько ограничивается нефротоксичностью. Фоскарнет используется в виде в/в инфузии в дозе 60 мг/кг 3 раза в день (с учетом СКФ) в течение 2 недель. Спустя 6 и более месяцев после трансплантации риск развития ЦМВ-болезни существенно снижается. ЦМВ-инфекция в этот период обычно персистирует или принимает хроническое течение. Реципиентам с таким течением инфекции можно назначать ганцикловир внутрь в течение 1–3 месяцев.

Выше мы уже отмечали взаимосвязь острого отторжения и ЦМВ-инфекции. Если диагноз острого отторжения подтверждается у больного с ЦМВ-инфекцией или ЦМВ-болезнью, рекомендуется в течение 2 недель провести лечение ганцикловиром в/в с последующим переходом на пероральный прием препарата. Если отторжение не купируется в течение нескольких дней терапии ганцикловиром, возможно проведение пульс-терапии стероидами [48]. Следует по возможности избегать назначения препаратов антилимфоцитарных антител.

Вирус простого герпеса (ВПГ)

Большинство исследователей подразделяет вирус простого герпеса на 2 типа: ВПГ-1 чаще вызывает орфациальный герпес, а ВПГ-2 – генитальный герпес. Однако это деление достаточно условно. Реактивации ВПГ могут способствовать различные стрессовые моменты, от вирусной и пневмококковой инфекции до ультрафиолетового облучения и менструации. Первичная ВПГ-инфекция редко встречается у реципиентов почечного трансплантата. Наиболее часто отмечается реактивация вируса, не сопровождающаяся развитием клинической симптоматики примерно в 40% случаев (вирус можно обнаружить в смывах из зева и иногда в моче). Обнаружено, что 47% реципиентов почечного

трансплантата экскретируют ВПГ [72]. Имеются единичные сообщения о переносе вируса с донорским органом, по-видимому, это происходит очень редко. ВПГ-инфекция обычно не оказывает отрицательного влияния на функцию пересаженного органа, за исключением генерализованного вирусного поражения.

Клинически выраженная ВПГ-инфекция обычно развивается в первый месяц после трансплантации и проявляется характерными везикулезными высыпаниями на губах и слизистой полости рта. Элементы высыпаний обычно персистируют более 1–2 недель. Иногда встречаются аногенитальные поражения, вирусный конъюнктивит, кератит и язвы роговицы. Диссеминация инфекции с вовлечением внутренних органов является редкостью. Фульминантный ВПГ-гепатит с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания и печеночной недостаточностью труден для диагностики и имеет обычно неблагоприятный прогноз [30]. В тяжелых случаях могут возникать язвенные поражения пищевода, прямой кишки и даже тонкой кишки, клинически проявляющиеся диареей и кровотечением, а также менингоэнцефалит и пневмония с фатальным исходом. ВПГ-инфекция, вызванная вирусом типа 2, описана как причинный фактор повторных мочевого затеков у реципиента ренального трансплантата [23].

В типичных случаях диагностика не вызывает затруднений. Для подтверждения диагноза могут быть использованы классические вирусологические методы. Однако в последнее время все чаще для этой цели используется ПЦР. Определение титра антител может иметь прогностическое значение: если титр специфических антител не нарастает в течение 2 недель или они вообще не определяются, существует угроза развития генерализованной инфекции.

Бессимптомная экскреция вируса не требует лечения. При типичном *Herpes labialis* может быть использован крем с ацикловиром. Для лечения распространенного поражения кожи и слизистых, а также для профилактики диссеминации ВПГ применяется ацикловир перорально. Вирусные поражения глаза диктуют необходимость консультации специалиста-офтальмолога и совместного выбора препарата и его дозировки. В таких случаях эффективны ацикловир внутрь и местно, интерферон, полудан в виде глазных капель. При диссеминированной ВПГ-инфекции препаратом выбора является ацикловир, назначаемый парентерально. Продолжительность курса лечения – 5–7 дней, при тяжелой инфекции терапия может быть и более длительной. Доза ацикловира зависит от почечной функции, так как период полувыведения препарата, составляющий примерно 2–3 часа у здоровых лиц, увеличивается примерно в 10 раз у пациентов с анурией. Необходимо также учитывать, что во время сеанса гемодиализа удаляется около 60% ацикловира, присутствующего в организме [33]. Внутривенная инфузия ацикловира должна быть очень медленной, поскольку болюсное введение может вызывать кристаллизацию препарата в почечных канальцах с ухудшением функции трансплантата. При лечении ВПГ-инфекции, вызванной ацикловир-резистентными штаммами, может быть использован фоскарнет.

Вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3)

ВГЧ-3 способен вызывать два различных заболевания: ветряную оспу и опоясывающий лишай, – поэтому в англоязычной литературе он обозначается как вирус *varicella-zoster* (VZV). Ветряная оспа крайне редко встречается у больных после трансплантации органов, однако *Herpes zoster* ежегодно развивается примерно у 3% реципиентов ренального трансплантата. Иногда наблюдается субклиническая ВГЧ-3-виремия. Рост титра антител к ВГЧ-3 без признаков заболевания отмечается в 2 раза чаще, чем появление явных поражений кожи и слизистых. Ветряная оспа у пациентов с иммуносупрессией имеет тенденцию к тяжелому течению. Высыпания могут быть сливными, геморрагическими или гангренозными. У больных с пересаженной почкой при опоясывающем герпесе элементы сыпи бывают более распространенными и дольше сохраняются, чем у здоровых лиц. Диссеминация вируса может вызывать появление генерализованных пузырьковых высыпаний. К редким появлениям ВГЧ-3-инфекции относятся менингоэнцефалит и так называемый «двигательный зостер», характеризующийся поражением соответствующих участков нервных корешков и развитием мышечной слабости и параличей.

С 1981 по 2000 гг. у взрослых реципиентов почечного трансплантата описано 34 случая диссеминированной инфекции, вызванной ВГЧ-3, с общей летальностью 32%. Среди этих больных у 82% была первичная инфекция и у 18% – реактивация вируса. До 1990 года при диссеминированной ВГЧ-3-инфекции летальность составляла 53%. После 1990 года летальность снизилась до 22% в связи с применением высоких доз ацикловира в сочетании с редукцией иммуносупрессии. В 2002 году швейцарские авторы сообщили о 4 случаях диссеминированной ВГЧ-3-инфекции, причем у одного из 4 пациентов заболевание было вызвано двумя герпетическими вирусами – ЦМВ и ВГЧ-3 [18]. Наиболее характерными в этой серии наблюдений были специфический гепатит, пневмония и диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Данных о том, что ВГЧ-3 способен провоцировать острое отторжение трансплантата, не имеется.

При любой форме заболевания, вызванного вирусом опоясывающего герпеса, у больных с ренальным трансплантатом необходима системная химиотерапия ацикловиrom, поскольку весьма высок риск генерализации инфекции. Описано также успешное лечение генерализованной ВГЧ-3-инфекции в сочетании с ЦМВ-болезнью внутривенным введением ганцикловира, при этом эффективность терапии контролировалась определением вирусной нагрузки [2]. Рекомендуется начинать лечение как можно раньше и продолжать не менее 5 дней. При отсутствии роста титра антител противовирусная терапия может продолжаться до 2 недель. В случае поражения глазной ветви тройничного нерва системную терапию необходимо дополнять местным применением противовирусного препарата.

Перед трансплантацией почки желательна оценка иммунного статуса по отношению к ВГЧ-3. В большинстве центров активная иммунизация против этого вируса не является обязательной. Однако многие авторы считают, что серонегативные пациенты могут

быть иммунизированы живой ослабленной вакциной в претрансплантационном периоде. В случае контакта серонегативного невакцинированного реципиента почечного трансплантата с больным ветряной оспой или *Herpes zoster*, введение ВГЧ-3-специфического иммуноглобулина не предупреждает развитие заболевания, но уменьшает тяжесть его течения.

Вирус Эпштейна–Барра (ЭБВ)

ЭБВ называют также вирусом герпеса человека 4-го типа. Этот вирус может поражать эпителий верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта, а также В-лимфоциты. Первичная ЭБВ-инфекция у серонегативных реципиентов ренального трансплантата может протекать бессимптомно, может проявляться синдромом, напоминающим типичный инфекционный мононуклеоз. В редких случаях наблюдается fulminantное течение с органной диссеминацией и летальным исходом. Первичная ЭБВ-инфекция не является частым событием при трансплантации почки и развивается в течение первого года только у 6% реципиентов [27], поскольку большинство больных оказывается ранее инфицированным. Реактивации ЭБВ способствует не только иммуносупрессивная терапия, но и иммунодефицит, вызываемый уремией. Немецкие авторы показали, что серологические признаки реактивации хронической ЭБВ-инфекции имелись у 18% больных ХПН, не получавших заместительную почечную терапию, у 11% больных на перитонеальном диализе, у 25% больных на гемодиализе, у 24% реципиентов почечного трансплантата и только у 6% здоровых лиц контрольной группы [73]. В клетках неизмененной слизистой полости рта у 65% больных с пересаженной почкой обнаруживается ДНК ЭБВ, в то же время у здоровых лиц этот показатель составляет 16,6% [4].

Воздействие иммуносупрессивных препаратов на популяцию цитотоксических Т-лимфоцитов приводит к неконтролируемой пролиферации ЭБВ-инфицированных лимфоцитов, что клинически проявляется развитием посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ). ПТЛЗ – клинически и морфологически неоднородная группа нарушений лимфоидной пролиферации, встречающихся после трансплантации костного мозга и солидных органов. Чаще всего встречаются злокачественные лимфомы (около 80% всех ПТЛЗ), несколько реже – плазмноклеточная гиперплазия и полиморфная лимфопролиферация [40]. По иммуногистохимическим признакам ПТЛЗ подразделяются на В-клеточные, Т-клеточные и редко НК-клеточные. Более 80% В-клеточных и 30% Т-клеточных лимфопролифераций ЭБВ-позитивны. Иногда встречается коинфекция ЭБВ и человеческим вирусом Т-клеточного лейкоза 1-го типа. В патогенезе ЭБВ-ассоциированных ПТЛЗ большую роль играет интерлейкин-10 (IL-10), который также участвует в развитии трансплантационной толерантности за счет индукции анергии к аллоантигенам донора и реципиента. ЭБВ продуцирует вирусный IL-10 (vIL-10), обладающий сходством с человеческим IL-10. Обнаружено, что vIL-10 обладает противовоспалительным действием, ингибирующим острое отторжение почечного трансплантата [41]. Именно этим эффектом сейчас пытаются

объяснить случаи длительного сохранения удовлетворительной функции трансплантата после полной отмены иммуносупрессии у реципиентов с ПТЛЗ.

ПТЛЗ развиваются примерно у 1% взрослых реципиентов. Прогностическими факторами выживаемости пациентов являются клиническая стадия заболевания, уровень лактатдегидрогеназы, число очагов поражения. У детей риск развития лимфотропных вирус-ассоциированных нарушений значительно выше, особенно при первичной ЭБВ-инфекции. В исследовании R. Shapiro и соавт. ПТЛЗ встречались у 10% детей после трансплантации почки, что значительно превышает распространенность данной патологии у взрослых реципиентов [60]. Однако течение и прогноз ПТЛЗ у педиатрических пациентов благоприятнее, чем у взрослых.

Развитие ПТЛЗ нередко сопровождается нарушениями функции трансплантата различного генеза. Отмена или снижение иммуносупрессии, которое используется в схеме лечения ПТЛЗ, нередко (хотя и не всегда) приводят к развитию отторжения трансплантата. Нефропротективное действие химиопрепаратов также может приводить к ухудшению почечной функции. Наконец, опухолевые массы, локализующиеся возле трансплантата, могут приводить к сдавлению мочеточника и сосудов. Именно поэтому вероятность возникновения ПТЛЗ обязательно должна учитываться при проведении дифференциальной диагностики дисфункций трансплантата, развивающихся в течение 1 года после трансплантации.

Раннее выявление ЭБВ при подозрении на ПТЛЗ чрезвычайно важно. Выявление антител к вирусу не может считаться надежным маркером активной ЭБВ-инфекции. Наибольшей ценностью для диагностики обладает обнаружение ДНК вируса с помощью ПЦР в плазме, хотя для исследования можно использовать и периферические мононуклеары [71]. Большое значение придается в настоящее время использованию количественной ПЦР: в недавно проведенном исследовании уровень ДНК ЭБВ свыше 500 копий/75 000 мононуклеаров периферической крови был обнаружен у всех больных с инфекционным мононуклеозом, у всех пациентов с ПТЛЗ и только у 7,5% реципиентов без этих осложнений [19].

При ранней диагностике в лечении ПТЛЗ может быть эффективным снижение или отмена иммуносупрессивной терапии и применение ганцикловира. Части пациентов требуется агрессивная химиотерапия (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон), позволяющая добиться длительной ремиссии заболевания [36]. Однако такое лечение часто вызывает серьезные, даже фатальные, инфекционные осложнения. Основной причиной смерти больных является сепсис. Поэтому предлагаются новые стратегии лечения, например использование небольших доз химиопрепаратов в сочетании с моноклональными антителами анти-CD20. Показана эффективность лечения ПТЛЗ активированными аутологичными ЭБВ-специфическими Т-лимфоцитами [28]. Профилактика ПТЛЗ включает оптимизацию иммуносупрессивной терапии (использование по возможности неагрессивных протоколов иммуносупрессии) и профилактическое противовирусное лечение [14].

Литература

1. Aitken C., Barrett-Muir W., Millar C. et al. Use of molecular assays in diagnosis and monitoring of cytomegalovirus disease following renal transplantation. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (9): 2804–2807.
2. Aitken C., Hawrami K., Miller C. Simultaneous treatment of cytomegalovirus and varicella-zoster infections in a renal transplant recipient with ganciclovir: use of viral load to monitor response to treatment. *J Med Virol* 1999; 59 (3): 412–414.
3. Alkan S., Karcher D.S., Ortiz A. et al. Human herpesvirus-8/Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in organ transplant patients with immunosuppression. *Br J Haematol* 1997; 96 (2): 412–414.
4. Ammatuna P., Campisi G., Giovannelli L. Presence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human papillomavirus in normal oral mucosa of HIV-infected and renal transplant patients. *Oral Dis* 2001; 7 (1): 34–40.
5. Aranda-Verastegui F., Alberu J., Soto-Ramirez L.E. et al. Effectiveness of preemptive therapy with ganciclovir in recipients of renal transplants at high risk (R-/D+) for the development of cytomegalovirus disease. *Rev Invest Clin* 2002; 54 (3): 198–203.
6. Arends M.J., Benton E.C., McLaren K.M. et al. Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumours and a greater risk of anogenital malignancy. *Br J Cancer* 1997; 75 (5): 722–728.
7. Bertoux F., Abramowicz D., Bradley B. et al. Evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 7): 3–37.
8. Bienvenu B., Thervet E., Bedrossian J. et al. Development of cytomegalovirus resistance to ganciclovir after oral maintenance treatment in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2000; 69 (1): 182–184.
9. Blok M.J., Christiaans M.H., Goossens V.J. et al. Evaluation of a new method for early detection of active cytomegalovirus infections. A study in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 1998; 11 [Suppl]: S107–S109.
10. Brennan D.C., Garlock K.A., Lippmann B.A. et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (1): 118–125.
11. Chang Y., Cesarman E., Pessin M.S. et al. Identification of herpes-like DNA sequence in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865–1869.
12. Chapenko S., Folkmane I., Tomson V. et al. Co-infection of two beta-herpesviruses (CMV and HHV-7) as an increased risk factor for «CMV disease» in patients undergoing renal transplantation. *Clin Transplant* 2000; 14 (5): 486–492.
13. Conti D.J., Freed B.M., Gruber S.A., Lempert N. Prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. A trial of ganciclovir vs immunoglobulin. *Arch Surg* 1994; 129: 443–447.
14. Darenkov I.A., Marcarelli M.A., Basadonna G.P. Reduced incidence of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder using preemptive antiviral therapy. *Transplantation* 1997; 64 (6): 848–852.
15. Desjardin J.A., Gibbons L., Cho E. et al. Human herpesvirus-6 reactivation is associated with cytomegalovirus infection and syndromes in kidney transplant recipients at risk for primary cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1998; 178 (6): 1783–1786.
16. Dickenmann M.J., Catbomas G., Steiger J. et al. Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation. *Transplantation* 2001; 71 (6): 764–767.
17. Eriksson B.M., Sjolín J., Claesson K. et al. Circulating soluble vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 in immunocompetent and renal transplant patients: correlation with cytomegalovirus disease and renal function. *Scand J Infect Dis* 2001; 33 (5): 350–354.
18. Febr T., Bossart W., Wahl C., Binswanger U. Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: four cases and a review of the literature. *Transplantation* 2002; 73 (4): 608–611.
19. Frias C., Lauzurica R., Bayes B., Ausina V. Prospective follow-up of Epstein-Barr virus load in adult kidney transplant recipients by semi-quantitative polymerase chain reaction in blood and saliva samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20 (12): 892–895.
20. Genser B., Truschmig-Wilders M., Stunzner D. et al. Evaluation of five commercial enzyme immunoassays for the detection of human cytomegalovirus-specific IgM antibodies in the absence of a commercially available gold standard. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39 (1): 62–70.
21. Giladi M., Lembo A., Johnson B.L.Jr. Postural epigastric pain: a unique symptom of primary cytomegalovirus gastritis? *Infection* 1998;

26 (4): 234–235.

22. *Giral M, Nguyen JM, Daguin P* et al. Mycophenolate mofetil does not modify the incidence of cytomegalovirus (CMV) disease after kidney transplantation but prevents CMV-induced chronic graft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (8): 1758–1763.

23. *Gomez E, Melon S, de Ona M*. Disseminated herpes simplex virus infection in a renal transplant patient as possible cause of repeated urinary extravasations. *Nephron* 1999; 82 (1): 59–64.

24. *Hassan-Walker AF, Kidd IM, Sabin C* et al. Quantity of human cytomegalovirus (CMV) DNAemia as a risk factor for CMV disease in renal allograft recipients: relationship with donor/recipient CMV serostatus, receipt of augmented methylprednisolone and antithymocyte globulin (ATG). *J Med Virol* 1999; 58 (2): 182–187.

25. *Humar A, Gillingham K, Payne WD* et al. Increased incidence of cardiac complications in kidney transplant recipients with cytomegalovirus disease. *Transplantation* 2000; 70 (2): 310–313.

26. *Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Jacobs MG* et al. Prevalence of cytomegalovirus in the gastrointestinal tract of renal transplant recipients with persistent abdominal pain. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (1): 65–68.

27. *Khameeneh ZR, Sojn J, Durlik*. Factors affecting reactivation of Epstein–Barr virus infection after kidney allograft transplantation. *Ann Transplant* 1999; 4 (2): 18–22.

28. *Khanna R, Bell S, Sherritt M*. Activation and adoptive transfer of Epstein–Barr virus-specific cytotoxic T-cells in solid organ transplant patients with posttransplant lymphoproliferative disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (18): 10391–10396.

29. *Kleyzmayr J, Kotzmann H, Popow-Kraupp T* et al. Impact of high-dose oral acyclovir prophylaxis on cytomegalovirus (CMV) disease in CMV high-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 325–330.

30. *Kusne S, Schwartz M, Breinig MK* et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis* 1991; 163: 1001.

31. *Lafarge X, Merville P, Cazin MC* et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients resolves when circulating gamma-delta T-lymphocytes expand, suggesting a protective antiviral role. *J Infect Dis* 2001; 184 (5): 533–541.

32. *Larsson S, Soderberg-Naucler C, Moller E*. Productive cytomegalovirus (CMV) infection exclusively in CD13-positive peripheral blood mononuclear cells from CMV-infected individuals: implications for prevention of CMV transmission. *Transplantation* 1998; 65 (3): 411–415.

33. *Laskin OL*. Acyclovir. Pharmacology and clinical experience. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1241–1245.

34. *Limaye AP, Corey L, Koelle DM* et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 2000; 356 (9230): 645–649.

35. *Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM* et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340 (19): 1462–1470.

36. *Mamzer-Bruneel MF, Lome C, Morelon E*. Durable remission after aggressive chemotherapy for very late post-kidney transplant lymphoproliferation: a report of 16 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 2000; 18 (21): 3622–3632.

37. *Metselaar HJ, Weimar W*. Cytomegalovirus infection and renal transplantation. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23 (Suppl E): 37–45.

38. *Moudgil A, Germain BM, Nast CC* et al. Urethritis and cholecystitis: two unusual manifestations of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64 (7): 1071–1073.

39. *Murray BM, Amsterdam D, Gray V* et al. Monitoring and diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1448–1457.

40. *Muti G, Cantoni S, Oreste P* et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: improved outcome after clinico-pathologically tailored treatment. *Haematologica* 2002; 87 (1): 67–77.

41. *Nast CC, Moudgil A, Zuo XJ* et al. Long-term allograft acceptance in a patient with posttransplant lymphoproliferative disorder: correlation with intragraft viral interleukin-10. *Transplantation* 1997; 64 (11): 1578–1582.

42. *Nemerow GL, Wolferd R, McNaughton ME*. Identification and characterization of the Epstein–Barr virus receptor on human B-lymphocytes and its relationship to the C3d complement receptor (CR2). *J Virol* 1985; 55: 347.

43. *Nordoy L, Muller F, Nordal KP* et al. Chemokines and soluble adhesion molecules in renal transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Clin Exp Immunol* 2000; 120 (2): 333–337.

44. *Opelz G*. Collaborative Transplant Study/Newsletter 3. 1998; 5.

45. *Pellegrin I, Garrigue I, Ekouevi D* et al. New molecular assays to predict occurrence of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2000; 182 (1): 36–42.

46. *Poirier-Toulemonde AS, Milpied N, Cantarovich D* et al. Clinical relevance of direct quantification of pp65 antigenemia using flow cytometry in solid organ and stem cell transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (9): 3143–3149.

47. *Pouria S, State OL, Wong W, Hendry BM*. CMV infection is associated with transplant renal artery stenosis. *QJM* 1998; 91 (3): 185–189.

48. *Poutel-Noble C, Ecohard R, Landrison G* et al. Cytomegalovirus infection – an etiological factor for rejection? A prospective study in 242 renal transplant patients. *Transplantation* 1993; 55: 851–857.

49. *Rao M, Finny GJ, Abraham P* et al. Cytomegalovirus infection in a seroendemic renal transplant population: a longitudinal study of virological markers. *Nephron* 2000; 84 (4): 367–373.

50. *Reusser P, Catbomas G, Attenhofer R* et al. Cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell immunity after renal transplantation mediates protection from CMV disease by limiting the systemic virus load. *J Infect Dis* 1999; 180 (2): 247–253.

51. *Roberts TC, Brennan DC, Buller RS* et al. Quantitative polymerase chain reaction to predict occurrence of symptomatic cytomegalovirus infection and assess response to ganciclovir therapy in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1998; 178 (3): 626–635.

52. *Rubin RH*. Infections diseases in transplantation/ pre- and post-transplantation. In: Norman DJ, Thorofare SW, eds. *Primer on transplantation*. The American Society of Transplant Physicians 1998; 141–152.

53. *Rubin RH, Kenmerly SA, Conti D* et al. Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2000; 2 (3): 112–117.

54. *Rubin RH, Tolckoff-Rubin NE*. Opportunistic infections in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1988; 20: 12–18.

55. *Rubin RH, Tolckoff-Rubin NE*. Infection. The new problems. *Transplant Proc* 1989; 21: 1440–1447.

56. *Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR* et al. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant* 2000; 14 (2): 136–138.

57. *Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC* et al. Cytomegalovirus and HLA-A, B, and DR locus interactions: impact on renal transplant graft survival. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (6): 766–771.

58. *Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC* et al. Impact of cytomegalovirus serology on graft survival in living related kidney transplantation: implications for donor selection. *Surgery* 1997; 121 (5): 563–568.

59. *Sester M, Sester U, Gartner B* et al. Levels of virus-specific CD4 T cells correlate with cytomegalovirus control and predict virus-induced disease after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 71 (9): 1287–1294.

60. *Sbapiro R, Nalesnik M, McCauley J* et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in adult and pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 1999; 68 (12): 1851–1854.

61. *Snydman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B* et al. Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1987; 317: 1049–1054.

62. *Stephanian E, Gruber SA, Dunn DL*. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplant Rev* 1991; 5: 120.

63. *Sulowicz W, Ignacak E, Kuzniewski M* et al. Cytomegalovirus infection in kidney transplant patients: clinical manifestations and diagnosis. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 287 (4): 489–500.

64. *Tanabe K, Tokumoto T, Isbikawa N* et al. Comparative study of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay, polymerase chain reaction, serology and shell vial assay in the early diagnosis and monitoring of CMV infection after renal transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 1721–1725.

65. *Tolckoff-Rubin NE, Rubin RH*. Clinical approach to viral and fungal infections in the renal transplant patient. *Seminars in Nephrology* 1992; 12: 354–358.

66. *Tong CY, Bakran A, Williams H* et al. Association of tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 levels with cytomegalovirus DNA detection and disease after renal transplantation. *J Med Virol* 2001; 64 (1): 29–34.

67. *Tong CY, Cuevas LE, Williams H, Bakran A*. Prediction and diagnosis of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients using qualitative and quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation* 2000; 69 (5): 985–991.

68. *Toupance O, Bouedjoro-Camus MC, Carquin J* et al. Cytomeg-

alovirus-related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transpl Int* 2000; 13 (6): 413–419.

69. *van den Berg AP, van der Bij W, van Son WJ.* Cytomegalovirus antigenemia as a useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation – a report of 130 consecutive patients. *Transplantation* 1989; 48: 991–996.

70. *van Es A, Baldwin WM, Ojans PJ.* et al. Expression of HLA-DR on T-lymphocytes following renal transplantation, and association with graft rejection episodes and cytomegalovirus infection. *Transplantation* 1984; 37: 65–67.

71. *Wagner HJ, Wessel M, Jabs W.* Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein–Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation* 2001; 72 (6): 1012–1019.

72. *Warrell MJ, Chinn I, Morris PJ, Morris JO.* The effects of viral infection on renal transplants and their recipients. *Q J Med* 1980; 49: 219.

73. *Winkelspecht B, Mueller-Lantzsch N, Kobler H.* Serological evidence for reactivation of EBV infection due to uraemic immunodeficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (10): 2099–2104.

74. *Wong KM, Chan YH, Chan SK.* et al. Cytomegalovirus-induced tubulointerstitial nephritis in a renal allograft treated by foscarnet therapy. *Am J Nephrol* 2000; 20 (3): 222–224.

Волчаночный гломерулонефрит: клиника, морфология, прогноз*

Е.В. Захарова

Московская городская клиническая больница им. С.П. Боткина

Lupus glomerulonephritis: clinical features, morphology and prognosis

E.V. Zakharova

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный гломерулонефрит, прогноз, клиника, морфология.

Волчаночный гломерулонефрит (ВГН) является одним из серьезных и прогностически значимых проявлений системной красной волчанки (СКВ) [9, 18]. Механизм развития люпус-нефрита иммунокомплексный. В основе патогенеза лежит обусловленный генетически дефект апоптоза аутореактивных клонов Т- и В-клеток, приводящий к активации поликлональных В-лимфоцитов и формированию Т-зависимого иммунного ответа на аутоантигены – ДНК и нуклеосомы. Связывание антител к ДНК и других аутоантител с базальной мембраной почечных клубочков ведет к активации комплемента и рекрутированию клеток воспаления в клубочек [7, 18, 23, 28, 30, 33, 52, 63, 65, 67].

Клинически почечная патология выявляется, по данным разных авторов, у 50–70% больных, а морфологические изменения – еще чаще [6, 9, 14, 18, 67]. Изучение почечных биоптатов больших групп больных показало, что вовлечение почек имеет место практически во всех случаях СКВ. Даже при отсутствии протеинурии и изменений мочевого осадка в биопсийном материале практически всегда обнаруживают изменения, особенно при использовании методов иммунофлюоресценции и электронной микроскопии [29]. Помимо собственно ВГН, может развиваться также почечная тромботиче-

ская микроангиопатия, тромбозы почечных артерий и вен, обусловленные наличием антифосфолипидных аутоантител, и иммунокомплексные тубулоинтерстициальные повреждения [3, 4, 18, 23, 37].

Клиническая картина ГН при СКВ многообразна (табл. 1) и включает в себя практически все выделяемые в настоящее время варианты: минимальный мочевого синдром; выраженный мочевого синдром в комбинации с гипертонией; нефротический синдром (НС), часто сочетающийся с гематурией и гипертонией, и быстро прогрессирующий гломерулонефрит. При этом каких-либо специфических клинических признаков, свойственных именно люпус-нефриту, нет [8, 9]. Доминирующим симптомом является протеинурия – до 100% случаев, НС развивается примерно у половины больных. Микрогематурия присутствует почти всегда, но не бывает изолированной, макрогематурия встречается достаточно редко [18]. Преобладают тяжелые формы заболевания, частота которых достигает 63% [58]. Артериальная гипертензия встречается в 50% случаев, более чем у половины больных отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации, нарушаются также канальцевые функции [18]. Поражение почек часто развивается в начале заболевания, на фоне высокой

* Автор выражает благодарность профессору кафедры патологической анатомии ММА им. Н.А. Сеченова В.А. Варшавскому за представленные морфологические данные.

Адрес для переписки: 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20, ГКБ им. Боткина
Телефон: 252-93-10