

28. Parfrey P.S., Foley R.N. The Clinical Epidemiology of Cardiac Disease in Chronic Renal Failure (reviews). *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606–1615.

29. Petersen L.J., Petersen J.R., Ladefoged S.D., Meblsen J., Jensen H.A. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries in patients with hypertension and chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (11): 2060–2064.

30. Platt J.F., Ellis J.H., Rubin J.M., DiPietro M.A., Sedman A.B. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with non-obstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154 (6): 1223–1227.

31. Radernacher R.J., Ellis S., Halle H. Renal Resistance Index and Progression of Renal Disease. *Hypertension* 2002; 39: 699–709.

32. Ritz E. Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart* 2003; 89: 963–964.

33. Sugiura T., Nakamori A., Wada A., Fukubara Y. Evaluation of tubulo-interstitial injury by Doppler ultrasonography in glomerular diseases. *Clin Nephrol* 2004; 61 (2): 119–126.

34. Vigna C., Perna G.P., Pacilli M.A., De Rito V., Russo A., Salvatori M.P., Lanna P., Langialonga T., Fanelli R., Loperfido F. Doppler flow-velocity analysis of the renal arteries in left ventricular dysfunction. *G Ital Cardiol* 1996; 26 (6): 639–646.

Комплемент-фиксирующие антитела к ВК-вирусу у реципиентов аллотрансплантатов почки

И.А. Ежков, И.Г. Ким, А.Г. Строков, Ф.С. Баранова, В.Ю. Абрамов
ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава РФ»,
Московский городской нефрологический центр,
Городская клиническая больница № 52, г. Москва

Complement-fixing antibodies to BK-virus in kidney transplant recipients

I.A. Ezhkov, I.G. Kim, A.G. Strokov, F.S. Baranova, V.Yu. Abramov

Ключевые слова: комплемент-фиксирующие антитела, ВК-вирус, аллотрансплантация почки.

ВК-вирусная нефропатия трансплантата, вызванная реактивацией ВК-вируса, является важной причиной потери аллотрансплантата почки. В настоящей работе нами представлены данные о комплемент-фиксирующих антителах (КФА) к ВК-вирусу у реципиентов аллотрансплантатов почки, больных, находящихся на программном гемодиализе и доноров крови. КФА были выявлены у 63/181 (35%) реципиентов аллотрансплантатов почки, у 7/41 (17%) больных, находящихся на программном гемодиализе, и у 3/38 (8%) доноров крови. Титры КФА у больных, находящихся на программном гемодиализе, и доноров крови не превышали 1:20, тогда как у реципиентов аллотрансплантатов почки выявлялись и более высокие титры (1:40 и 1:80). Нами проанализирована частота выявления КФА в зависимости от сроков после трансплантации; в группе со сроком более года она составила 45%, тогда как до года – только 16%. Результаты данного исследования подтверждают имеющуюся точку зрения о высокой частоте реактивации ВКВ у реципиентов аллотрансплантата почки и являются первой попыткой получить сведения о ВК-вирусной инфекции в популяции реципиентов аллотрансплантатов почки в России.

BK-virus-associated nephropathy caused by reactivation of BK-virus is a major reason of allograft loss. In this article we present our findings for complement-fixing antibodies (CFA) to BK-virus in kidney transplant recipients, patients on hemodialysis and healthy blood donors. CFA were observed in 63/181 (35%) of kidney transplant recipients, 7/41 (17%) of patients on hemodialysis and in 3/38 (8%) of blood donors. The patients on hemodialysis and blood donors had maximal titers 1:20 whereas the kidney transplant recipients had CFA-titers 1:40 or 1:80. We also analyzed the frequency of revealing CFA as a function of duration of posttransplant period; it was 45% in group of patients with posttransplant period more than 1 year, and only 16% in group about one year. This work provides the first set of data about BK-virus infection in the population of kidney transplant recipients in Russia. The results confirm an existing point of view that there is high frequency of BK-virus reactivation in kidney transplant recipients.

В многочисленных исследованиях последних лет сообщается о ВК-вирусной нефропатии как о важной причине дисфункции аллотрансплантата почки [2, 6,

7, 9–11, 14]. ВК-вирус (полиомавирус 1-го типа, ВКВ) относится к семейству полиомавирусов человека. У 1–10% реципиентов реактивация ВКВ в условиях имму-

Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава РФ
Телефон: (499) 190-62-22. Ежков Иван Андреевич
E-mail: ezhkovv@rambler.ru

нодепрессии приводит к развитию нефропатии аллотрансплантата, которая почти в половине случаев заканчивается потерей трансплантата [5]. Большинство случаев нефропатии аллотрансплантата (приблизительно 75%) регистрируется в первый год после трансплантации [4]. Кроме ВК-вируса, в семейство полиомавирусов человека входит JC-вирус (полиомавирус 2-го типа, JCV), который вызывает прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию у больных с иммунодефицитом, вызванным HIV-1 [4]. Описан случай нефропатии аллотрансплантата, связанной с реактивацией вируса JC [15].

Данные серологических исследований показывают, что до 90% населения инфицируется ВКВ и JCV в детском возрасте и инфекция главным образом протекает бессимптомно [3]. После первичной инфекции оба вируса (ВКВ и JCV) становятся латентными [13].

Интенсивная иммуносупрессия у реципиентов аллотрансплантата почки является фактором, приводящим к реактивации вируса и развитию нефропатии трансплантата. Диагностика этих состояний в последние годы уделяется большое внимание. Анализ и подробные рекомендации по мониторингу ВК-инфекции у реципиентов аллотрансплантата почки недавно опубликованы [5]. Нам не удалось найти в отечественной литературе сведений о ВК-инфекции в популяции реципиентов аллотрансплантата почки, кроме краткого обзора [1]. В настоящей работе нами представлены данные о комплемент-фиксирующих антителах (КФА) к ВК-вирусу у реципиентов аллотрансплантата почки.

Материал и методы

Нами были обследованы реципиенты аллотрансплантата почки в разные сроки после трансплантации (n = 181), больные с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на программном гемодиализе (n = 41) и доноры крови (n = 38). КФА в сыворотке крови определяли, используя реакцию связывания комплемента (РСК).

В качестве антигена использовали РV-антиген фирмы Virion (Швейцария) из ВКВ-инфицированных Vero-клеток. РСК выполнялась в соответствии с рекомендациями фирмы Virion с некоторыми модификациями. Использовалась гемолитическая сыворотка кролика и лиофилизированный комплемент морской свинки фирмы «Микроген», отмытые в физиологическом растворе эритроциты барана (3% взвесь). Исследуемые сыворотки разводились 1:10 в веронал-мединаловом буфере и дважды инактивировались при 56 °С (30 мин за день до постановки реакции и 10 мин непосредственно перед постановкой). В качестве положительного контроля использовались сыворотки реципиентов аллотрансплантата почки, имеющие высокие титры КФА (>1:80). Реакция останавливалась центрифугированием (200 g) в течение 5 минут. Результаты оценивались как визуально, так и после измерения оптической плотности (405 нм) лизата осажденных эритроцитов. За титр КФА принималось наибольшее разведение сыворотки, при котором наблюдалось полное торможение гемолиза.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Biostat. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Для попарного сравнения групп применяли поправку Бонферрони. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Был обследован 181 реципиент аллотрансплантата почки, КФА к ВКВ были выявлены у 63 (35%) из них. Из 38 доноров крови КФА были обнаружены у 3 (8%), в группе больных на гемодиализе – у 7 из 41 (17%) (рис. 1). Между группой доноров и больных на заместительной терапии программным гемодиализом статистически значимых различий в частоте выявления КФА не обнаружено ($p = 0,375$). Также группа реципиентов аллотрансплантата почки достоверно отличается по частоте выявления КФА как от группы доноров, так и от группы больных, находящихся на программном гемодиализе ($p < 0,05$).

Следует отметить, что титры КФА у больных на программном гемодиализе и доноров крови не превышали 1:20, в то время как у реципиентов аллотрансплантата почки, напротив, часто наблюдались титры 1:40 и 1:80 (табл.).

Между группой доноров крови и больных, находящихся на заместительной терапии программным гемодиализом, статистически значимых различий в частоте выявления КФА не обнаружено ($p = 0,375$). Однако группа реципиентов аллотрансплантата почки достоверно отличается по частоте выявления КФА как

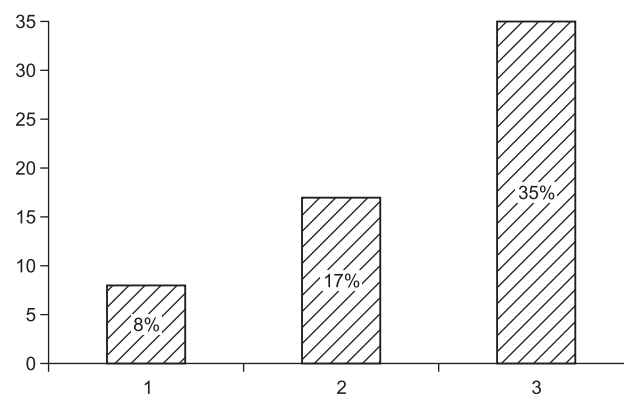


Рис. 1. Частота выявления КФА у доноров крови (1), больных, находящихся на программном гемодиализе (2), реципиентов аллотрансплантатов почки (3)

Таблица
Данные о титрах КФА к ВКВ в трех исследуемых группах

	n	Титр антител			
		≥1:80 n (%)	1:40 n (%)	1:20 n (%)	1:10 n (%)
Реципиенты аллотрансплантата почки	181	25 (14%)	9 (5%)	12 (7%)	17 (9%)
Больные на программном гемодиализе	41	0	0	3 (7%)	4 (10%)
Доноры крови	38	0	0	1 (3%)	2 (5%)

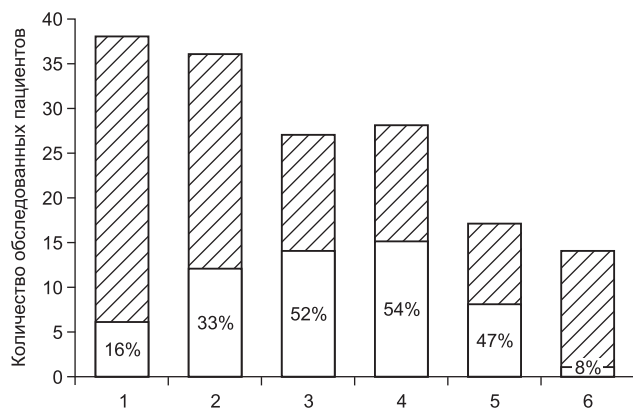


Рис. 2. Частота выявления КФА на разных сроках после трансплантации (%): 1 – с 1,5 до 12; 2 – с 13 до 36; 3 – с 37 до 60; 4 – с 61 до 84; 5 – с 85 до 108; 6 – от 109 до 163 месяцев

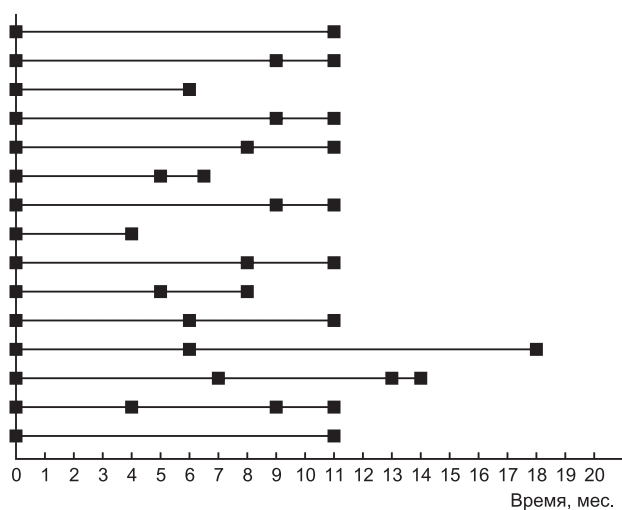


Рис. 3. Персистенция КФА у 15 реципиентов аллотрансплантата почки

от группы доноров, так и от группы больных, находящихся на программном гемодиализе ($p < 0,05$).

Из исследуемой группы реципиентов аллотрансплантата почки нам были доступны данные о сроках после трансплантации 160 человек. Частота выявления КФА в зависимости от срока после трансплантации представлена на рис. 2.

Средняя частота выявления КФА у больных со сроком после трансплантации более года (2, 3, 4, 5-я группы на рис. 1) составила 45% (статистически достоверных различий между группами 2–5 не обнаружено, $p > 0,05$). Тогда как в группе реципиентов аллотрансплантата почки со сроком после трансплантации до года (группа 1) частота выявления КФА была 16%. Различия между группой 1 и группами 2–5 (в сумме) статистически достоверны ($p < 0,05$). Интересно, что из 14 реципиентов аллотрансплантата почки со сроком после трансплантации более 9 лет (группа 6) КФА были обнаружены только у одного (8%). Из представленных данных видно, что в ближайшие от трансплантации сроки (до года) частота выявления КФА к ВКВ у реципиентов аллотрансплантата почки ниже, чем в более поздние сроки (до 9 лет).

Обращает на себя внимание длительность персистенции КФА к ВКВ у реципиентов аллотрансплантата почки. Мы обследовали небольшое число больных ($n = 19$), имеющих КФА к ВКВ, в течение 18 месяцев на наличие КФА в динамике. У 15 (79%) из них КФА персистировали от 4 до 18 месяцев (рис. 3), и только у 4 (21%) за время наблюдения произошла сероверсия.

КФА являются преимущественно иммуноглобулинами класса М (IgM) и у здоровых людей появляются при первичной инфекции и затем в течение короткого времени (до месяца) переключаются на иммуноглобулины других классов. Наши данные показывают, что динамика IgM-ответа на ВКВ у реципиентов аллотрансплантата почки отличается от такового у здоровых людей. На возможность длительной персистенции антител класса IgM к некоторым вирусам у реципиентов аллотрансплантата почки указывается в ряде работ [8, 12]. Можно предположить, что одной из причин длительной персистенции IgM у трансплантационных больных является нарушение механизмов переключения классов иммуноглобулинов, связанное, вероятно, с дефектом функции Т-клеток. Механизм этого явления в настоящее время недостаточно ясен.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают имеющуюся точку зрения о высокой частоте реактивации ВКВ у реципиентов аллотрансплантата почки. Длительная персистенция IgM к ВКВ, по-видимому, является следствием иммунодепрессии и зависит от ее характера и интенсивности.

Литература

1. Суханов А.В. Полиомавирусная нефропатия трансплантата. Нефрология и диализ 2001; 3 (4): 411–414.
2. Binet I, Nickleleit V, Hirsch H.H., Prince O, Dalquen P, Gudat F, Mibatsch M.J., Thiel G. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. Transplantation 1999; 67 (6): 918–922.
3. Comoli P, Binggeli S, Ginevri F, Hirsch H. Polyomavirus-associated nephropathy: update on BK-virus-specific immunity. Transplant Infectious Disease 2006; 8: 86–94.
4. Dubois V, Dutronc H, Lafon M.E., Poinsot V, Pellegrin J.L., Ragnaud J.M., Ferrer A.M., Fleury H.J. Latency and reactivation of JC-virus in peripheral blood of human immunodeficiency virus type 1-infected patients. Journal of Clinical Microbiology 1997; 35 (9): 2288–2292.
5. Hirsch H.H., Brennan D., Drachenberg C.B., Ginevri F., Gordon J., Limaye A., Mibatsch M., Nickleleit V., Ramos E., Raudbawa P., Shapiro R., Steiger J., Suthantiraman M., Trofe J. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. Transplantation 2005; 79: 1277–1286.
6. Hirsch H.H., Knowles W., Dickenmann M., Passweg J., Klimkait T., Mibatsch M.J., Steiger J. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. N Engl J Med 2002; 347 (7): 488–496.
7. Hurault de Ligny B, Etienne I, Francois A, Toupance O, Buchler M, Touchard G, Lepogamp P, Comoz F, Lobbedez T, Godin M, Ryckelynck J.P., Lebranchu Y. Polyomavirus-induced acute tubulointerstitial nephritis in renal allograft recipients. Transplantation Proceedings 2000; 32 (8): 2760–2761.
8. Jung M, Krech U, Price P.C., Pindiah M.N. Evidence of chronic persistent infections with polyomaviruses (BK Type) in renal transplant recipients. Archives of Virology 1975; 47: 39–46.
9. Kim H.C., Huang E.A., Kang M.J., Han S.Y., Park S.B., Park K.K. BK-virus infection in kidney transplant recipients. Transplantation Proceedings 2004; 36 (7): 2113–2115.
10. Namba Y., Moriyama T., Kyo M., Imamura R., Sbi Y., Ichimaru N., Oka K., Takahara S., Okuyama A. Prevalence, characteristics, and out-

come of BK-virus nephropathy in Japanese renal transplant patients: analysis in protocol and episode biopsies. *Clinical Transplantation* 2005; 19 (1): 97–101.

11. *Randhawa P.S., Finkelstein S., Scantlebury V., Shapiro R., Vivas C., Jordan M., Picken M.M., Demetris A.J.* Human poliovirus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67 (1): 103–109.

12. *Steininger C., Kundi M., Kletzmayr J., Aberle S.W., Popow-Kraupp T.* Antibody maturation and viremia after primary cytomegalovirus infection, in immunocompetent patients and kidney-transplant patients. *Journal Infectious Disease* 2004; 190 (11): 1908–1912.

13. *Stolt A., Sasnauskas K., Koskela P., Lehtinen M., Dillner J.* Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *Journal of General Virology* 2003; 84: 1499–1504.

14. *Wali R.K., Drachenberg C., Hirsch H.H., Papadimitriou J., Nabar A., Mabanlal V., Brisco M.A., Bartlett S.T., Weir M.R., Ramos E.* BK-virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2004; 78 (7): 1069–1073.

15. *Wen M.C., Wang C.L., Wang M., Cheng C.H., Wu M.J., Chen C.H., Shu K.H., Chang D.* Association of JC-virus with tubulointerstitial nephritis in a renal allograft recipient. *Journal of Medical Virology* 2004; 72 (4): 675–678.

Переносимость препаратов микофеноловой кислоты у пациентов с гастроинтестинальными побочными эффектами на поздних сроках после аллотрансплантации почки

Е.С. Столяревич, Р.Н. Ведерникова, Н.А. Томилина
ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава», г. Москва

Tolerance to maintenance therapy with MMF drugs in patients after kidney transplantation with gastrointestinal adverse effects

E.S. Stoliarevich, R.N. Vedernikova, N.A. Tomilina

Ключевые слова: трансплантация почки, иммунодепрессивная терапия, микофенолаты, гастроинтестинальные побочные эффекты.

Гастроинтестинальные побочные явления – частые осложнения терапии препаратами микофеноловой кислоты, что препятствует достижению максимального иммунодепрессивного эффекта. Целью настоящего исследования было оценить выраженность гастроинтестинальных побочных явлений и связанного с ними качества жизни у реципиентов трупной почки после перевода их с поддерживающей терапии микофенолата мофетиллом (ММФ) на майфортик в эквивалентной дозе. С этой целью было выполнено проспективное исследование у 30 пациентов на поздних сроках после АТП, получавших поддерживающую ИСТ преднизолоном, ММФ и циклоспорином. Переносимость препаратов, так же как и связанное с ней качество жизни, оценивались при помощи соответствующих опросников. Помимо этого оценивалась динамика желудочно-кишечных симптомов и динамика качества жизни после конверсии с ММФ на майфортик.

При анализе динамики выраженности желудочно-кишечных побочных эффектов было выявлено статистически значимое улучшение по всем подшкалам: абдоминальная боль ($-1,38$; $p < 0,001$), рефлюкс ($-1,06$; $p = 0,00005$), диарея ($-1,8$; $p = 0,00026$), диспепсия ($-1,0$; $p < 0,000001$), кроме параметров в подшкале «Запор» ($0,36$; $p = 0,3$). Сравнение параметров шкалы влияния выраженности гастроинтестинальных симптомов на качество жизни в течение исследования по общему количеству баллов показало статистически значимый рост – с $82,3 \pm 17,5$ балла (1 неделя наблюдения) до $108,6 \pm 15,5$ балла при $p = 0,00013$ (12 недель наблюдения). В целом 63% пациентов отметили улучшение как желудочно-кишечных симптомов, так и качества жизни после конверсии с ММФ на майфортик. Таким образом, перевод реципиентов трупной почки, находящихся на поддерживающей ИСТ, с ММФ на майфортик привел к значимому уменьшению выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов и улучшению качества жизни пациентов после АТП.

Телефон: 8 (499) 196-19-73
E-mail: Stoliarevich@yandex.ru