



## Лечение и профилактика вирусных инфекций у реципиентов аллогенного трансплантата почки

Е.И. Прокопенко

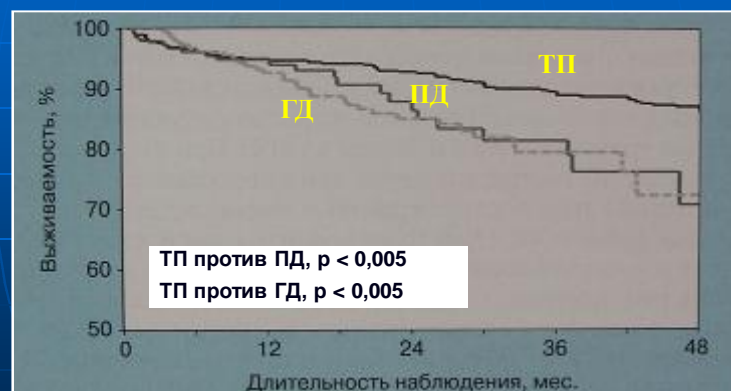
Центр трансплантации и диализа,  
кафедра трансплантологии, нефрологии и  
искусственных органов ФУВ  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

XII Северо-западная нефрологическая школа-семинар,  
г. Великий Новгород, 13-16 июня 2013 г.

## Выживаемость больных при различных видах заместительной почечной терапии

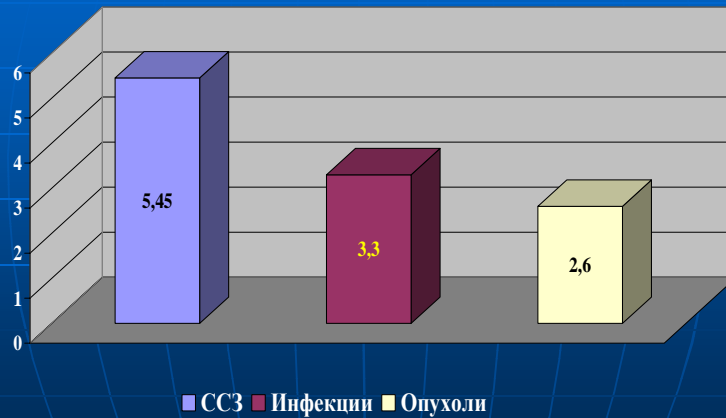


**Трансплантация почки – оптимальный метод ЗПТ**



ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова»

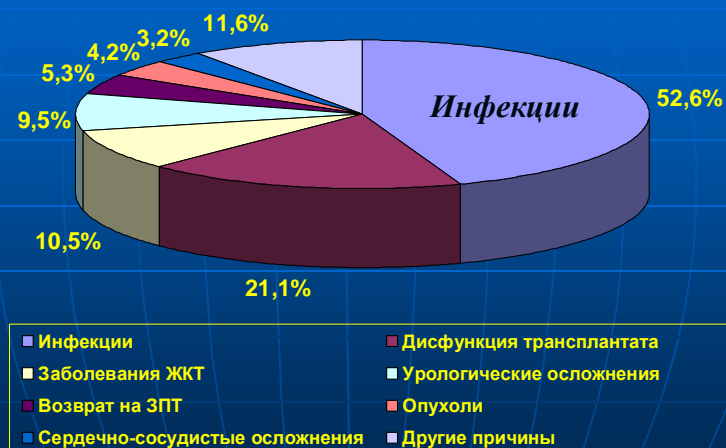
## Летальность реципиентов с функционирующим почечным трансплантатом (число смертей на 1000 пациенто-лет)



Данные USRDS 2011

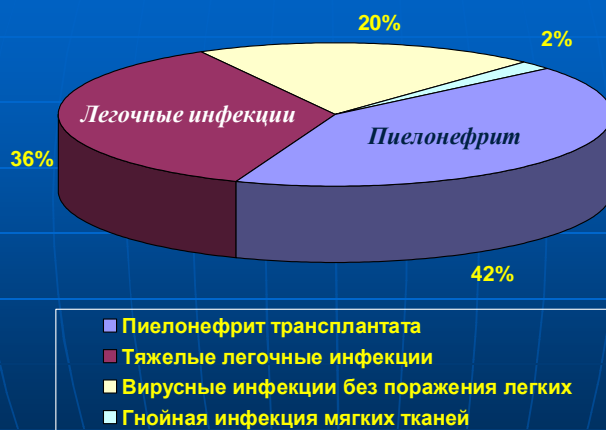
## Структура причин госпитализации больных с функционирующим РТ

95 госпитализаций



МОНИКИ, Центр трансплантации и диализа, 2010

## Структура инфекционных осложнений, требовавших госпитализации



МОНИКИ, Центр трансплантации и диализа, 2010

## Значение вирусных инфекций в клинической трансплантологии

Цитомегаловирус	«Прямые» и «непрямые эффекты»
ВК-полиомавирус	Полиомавирусная нефропатия ренального трансплантата, геморрагический цистит
Вирус Эпштейна-Барр	Мононуклеозоподобный синдром, пост-трансплантационные лимфомы
Вирус герпеса 6 типа и 7 типа	Усиление репликации ЦМВ, самостоятельное заболевание?
Вирус герпеса 8 типа	Саркома Капоши
Вирус опоясывающего и простого герпеса	Поражение кожи и слизистых, диссеминированное поражение - редко
Вирус папилломы	Опухоли кожи и шейки матки
Парвовирус В19	Апластическая анемия, ТМА, коллабирующий ФГС
Вирус гепатита В	Активный гепатит, цирроз, карцинома, ГН?
Вирус гепатита С	Гепатит, цирроз, карцинома, криоглобу-линемия, ГН – возвратный и de novo

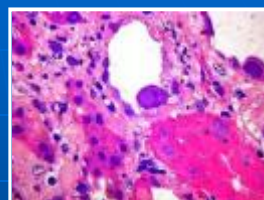
## Клинические проявления вирусных инфекций у реципиентов ренального трансплантата



Herpes simplex



Herpes zoster



ВКВ-нефропатия РТ



ЦМВ-пневмония



Саркома Капоши

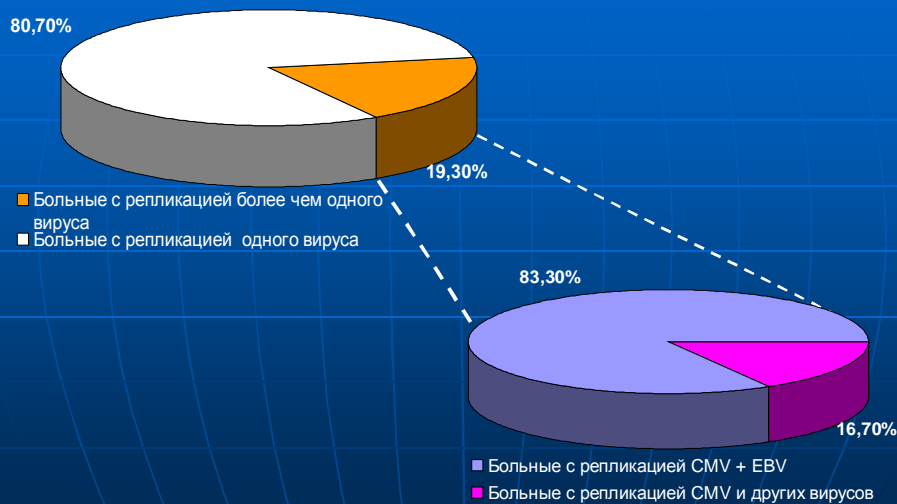


Цирроз-рак у больной с вир. гепатитом С

## Герпесвирусы в трансплантологии

- У ряда больных отсутствует патогенспецифический иммунитет
- Герпесвирусы склонны к персистенции и повторной реактивации в течение всей жизни
- После трансплантации механизмы иммунной защиты, связанные с МНС, могут оказаться неполноценными
- Существует взаимодействие вирусов: репликация одного вируса стимулирует активность другого (CMV  $\leftrightarrow$  HHV-6, CMV  $\leftrightarrow$  EBV), что может приводить к развитию «герпесвирусного синдрома»

## Сочетанная репликация вирусов у больных после трансплантации почки

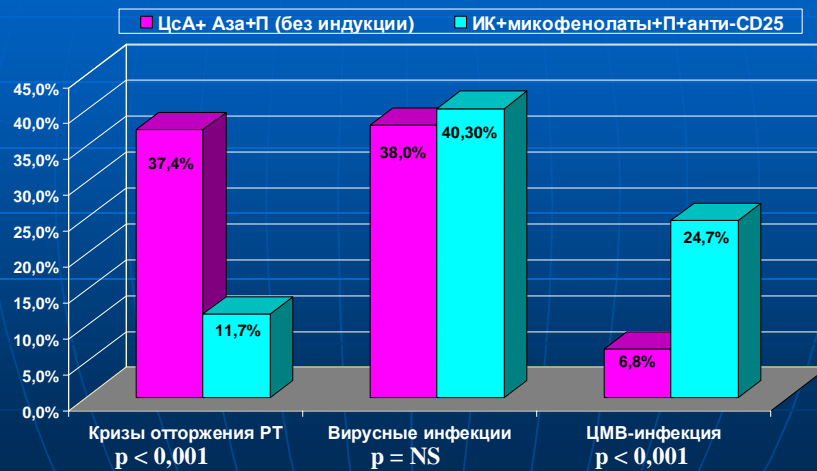


МОНИКИ, Центр трансплантации и диализа, 2009

## Характеристика ЦМВ

- Цитомегаловирус, выделенный в 1956 г. M.G. Smith, относится к семейству **бета-герпевирусов (ВГЧ 5 типа)**
- ЦМВ-инфекция относится к типичным **оппортунистическим инфекциям**, клиническое проявление которых становится возможным в условиях первичного или вторичного иммунодефицита
- Пути передачи вируса: воздушно-капельный, пищевой, половой, вертикальный, парентеральный, **с донорскими органами**
- В России **более 90%** взрослого населения инфицировано ЦМВ
- После первичного инфицирования заболевание протекает в латентной форме, затем формируется **нестерильный иммунитет** (вирус персистирует в организме пожизненно)
- Наибольшее клиническое значение имеет ЦМВ-инфекция у **пациентов с ВИЧ-инфекцией и реципиентов органов и костного мозга**

## Динамика частоты кризов отторжения и вирусных инфекций на фоне совершенствования иммуносупрессии до внедрения универсальной профилактики



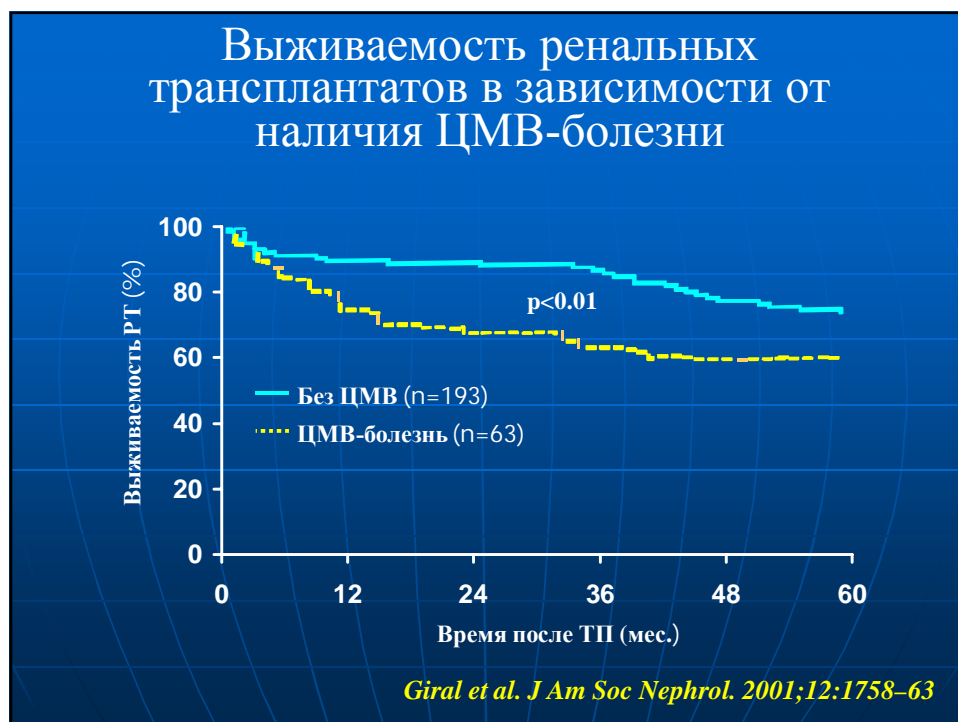
МОНИКИ, Центр трансплантации и диализа, 2009

## ЦМВ-инфекция после ТП

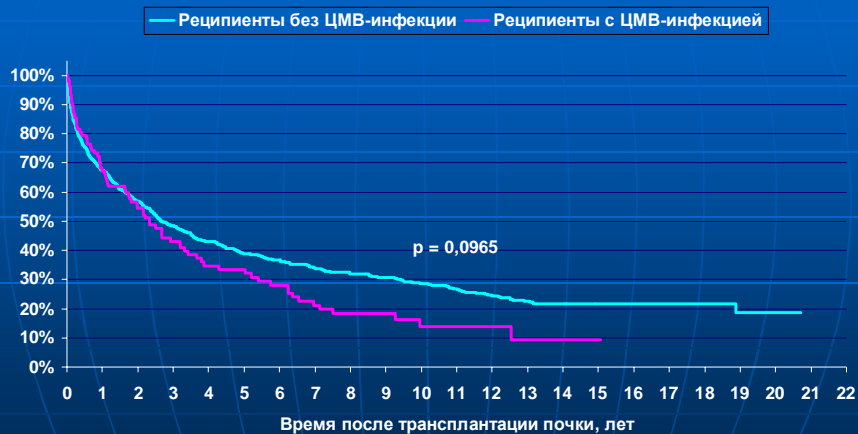
- Важнейшая причина заболеваемости и летальности реципиентов ренального трансплантата
- При отсутствии антивирусной профилактики частота ЦМВ-болезни составляет около 8%
- Ранее сообщалось о частоте активной ЦМВ-инфекции 10-60%

*Paya C., Razonable R. Transplant infections, 2nd ed. Lippincott, Williams and Wilkins, 2003, p. 298–325.*

*Hibberd P.L., Tolkoff-Rubin N.E., Cosimi A.B. et al. Transplantation 1992; 53: 68–72.*



## Выживаемость ренальных трансплантатов в зависимости от наличия ЦМВ-инфекции



МОНКИ, Центр трансплантации и диализа, 2005

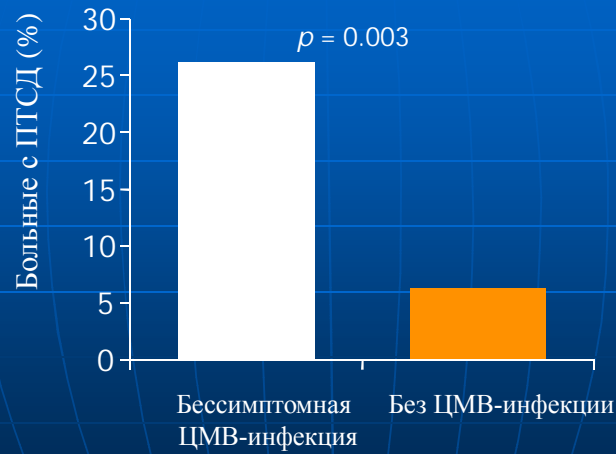
## Значимые предикторы отдаленной летальности реципиентов РТ при отсутствии профилактики или предупреждающего лечения ЦМВИ

	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>
Бессимптомная ЦМВ-инфекция	2,79	1,55-5,01
ЦМВ-болезнь	2,48	1,30-4,74
Возраст реципиента	1,07 на год	1,05-1,08
Потеря трансплантата (цензурированная)	7,46	4,49-12,37

Sagedal et al. *Kidney Int* 2004; 66: 329–37

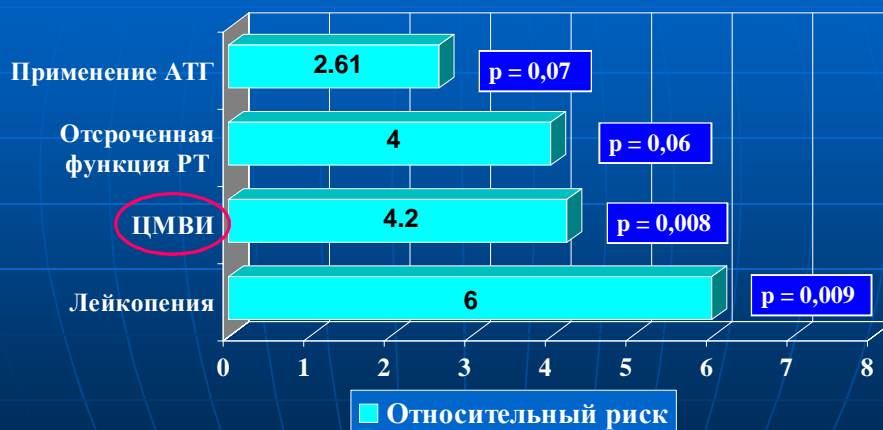


## Бессимптомная ЦМВ-инфекция повышает риск посттрансплантационного СД



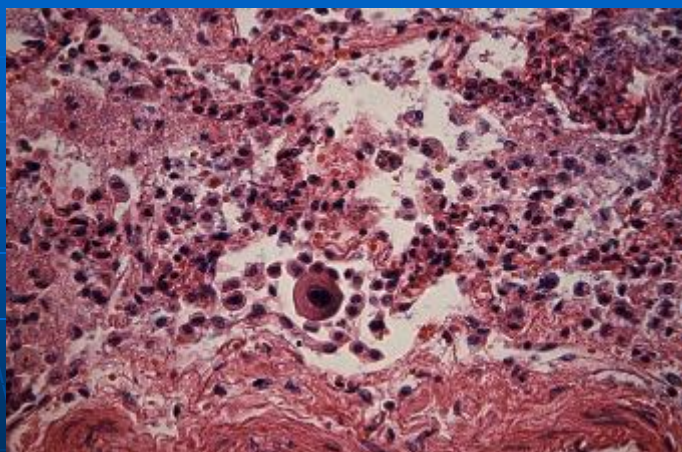
*Hjeltnesaeth J et al. Diabetologia 2004; 47:1550-6.*

## Факторы риска развития легочных инфекций у реципиентов РТ



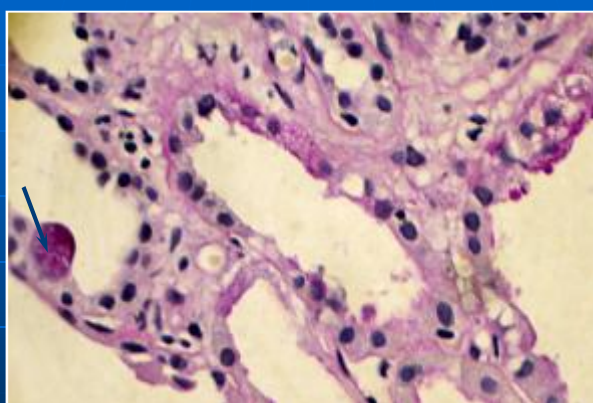
*МОНИКИ, Центр трансплантации и диализа, 2011*

## Эффект цитомегалии в ткани легкого



*МОНИКИ, 2010*

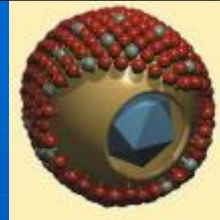
## Нефробиоптат реципиента почечного трансплантата с ЦМВ-инфекцией



Признаки острого канальцевого некроза почечного трансплантата. Эозинофильное внутриядерное включение в канальце, характерное для ЦМВ-инфекции.

*Препарат Столяревич Е.С. , 2008*

## Факторы риска развития ЦМВ-инфекции у реципиентов РТ



- Претрансплантационный серологический статус D+R–
- У серопозитивных реципиентов (R+) – наличие серопозитивного донора (D+)
- Отсроченная функция трансплантата
- Острое отторжение
- Использование ММФ?
- Использование АТГ
- Лимфопения
- **Отсутствие профилактики ЦМВ-инфекции**

*Corona-Nakamura A.L. et al. Transplant Proc 2009; 41(6): 2412-2415.*

*Jorge S. et al. Transplant Proc 2008; 40(3):700-704.*

*Guimarães-Souza N.K. et al. Transplant Proc. 2010; 42(4):1137-41.*

*Kamar N. et al. J Med Virol. 2008; 80(6): 1012-1017.*

## Рекомендации KDIGO по профилактике и лечению ЦМВ-инфекции (1)

- 13.2.1: ЦМВ-профилактика: все реципиенты РТ (за исключением ситуации «серонегативный донор-серонегативный реципиент») должны получать химиопрофилактику ЦМВ пероральным ганцикловиром или валганцикловиром по крайней мере 3 мес.\* после трансплантации (1B) и 6 недель после лечения анти-Т-клеточными антителами (1C)
- 13.2.2: У пациентов с ЦМВ-болезнью рекомендуется еженедельный мониторинг ЦМВ с помощью ПЦР или pp65-антигенемии
- 13.2.3: Лечение ЦМВ:
- 13.2.3.1: Все пациенты с тяжелой ЦМВ-болезнью (включая большинство больных с инвазией тканей) должны получать лечение в/в ганцикловиром (1D)

\* После 2009 г. появились существенные дополнения, касающиеся продолжительности профилактики

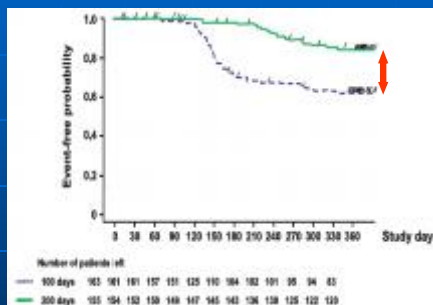
KDIGO 2009

## Рекомендации KDIGO по профилактике и лечению ЦМВ-инфекции (2)

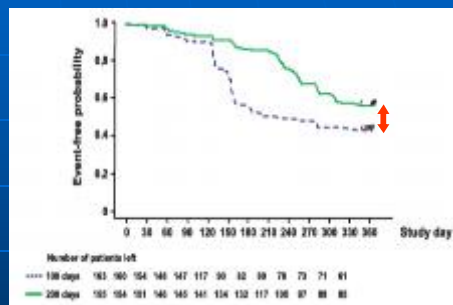
- 13.2.3.2: Взрослые пациенты с нетяжелой ЦМВ-инфекцией (эпизоды с мягкой клинической симптоматикой) могут лечиться в/в ганцикловиром или пероральным валганцикловиром (1D)
- 13.2.3.3: Все реципиенты РТ с ЦМВ-болезнью детского возраста должны получать в/в ганцикловир (1D)
- 13.2.3.4: Рекомендуется продолжать терапию до того момента, когда в плазме перестанет определяться ДНК вируса или антиген pp65 (2D)
- 13.2.4: Предлагается редуцировать иммуносупрессивную терапию при угрожающей жизни ЦМВ-болезни и при ЦМВ-болезни, персистирующей, несмотря на лечение, до разрешения инфекции (2D)
- 13.2.4.1: Рекомендуется тщательно мониторировать функцию трансплантата во время ЦМВ-болезни (2D)

KDIGO 2009

## Применение валганцикловира в течение 200 дней после ТП повышает безсобытийную выживаемость реципиентов РТ (ИМРАСТ 200)



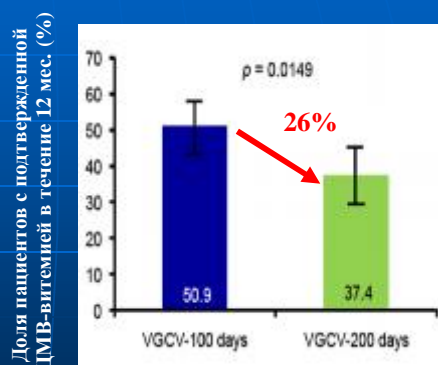
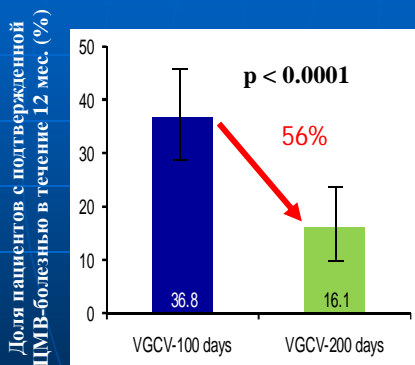
Безсобытийная выживаемость:  
ЦМВ-болезнь



Безсобытийная выживаемость:  
ЦМВ-виремия

Humar A. et al. Am J Transplant 2010; 10:1228-1237

## Снижение частоты ЦМВ-болезни и частоты ЦМВ-виремии на фоне 200-дневной профилактики вальцитом



*Humar A. et al. Am J Transplant 2010; 10:1228-1237*

## Продолжительность профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации почки-200 дней

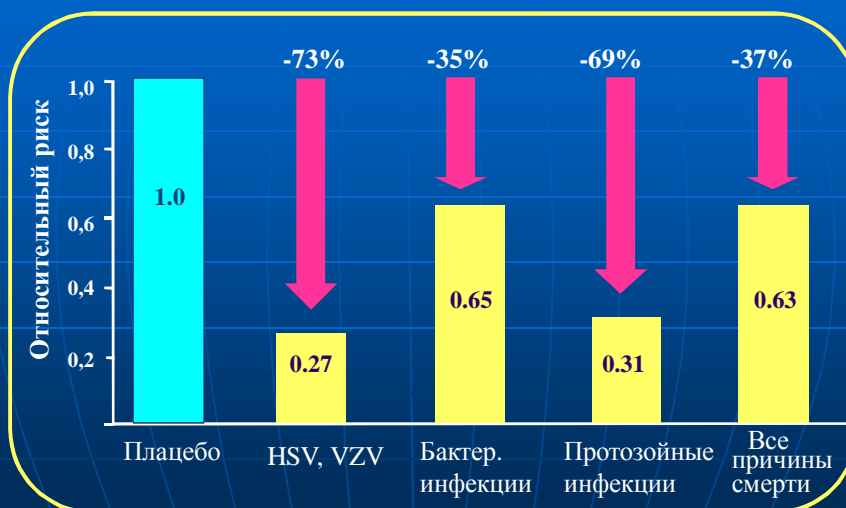
### ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата **ВАЛЬЦИТ®**

**Регистрационный номер**  
П N015446/01

...

*Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации органов*  
Больным, перенесшим трансплантацию почки, необходимо начать терапию препаратом Вальцит® в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию по 200-е сутки посттрансплантационного периода.

## Снижение частоты других инфекций при профилактике ЦМВ-инфекции



*Hodson E.M. et al., Lancet 2005*

## Режим дозирования валганцикловира у пациентов со сниженной почечной функцией

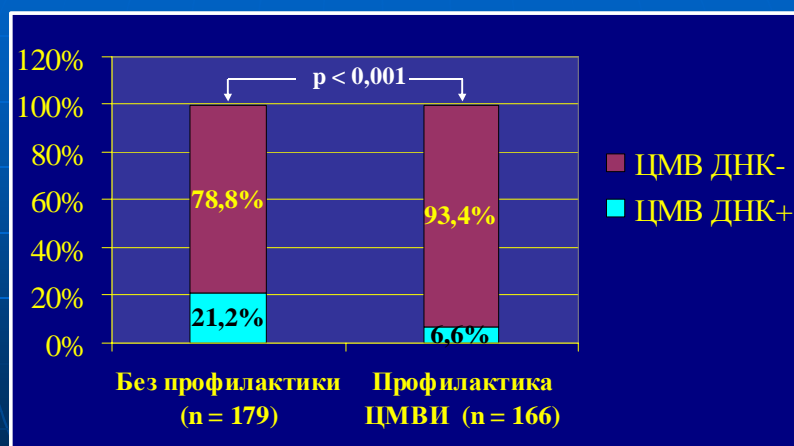
СКФ, мл/мин	≥ 60	40-59	25-39	10-24	< 10
Профилактика	900 мг 1 р/сут	450 мг 1 р/сут	450 мг каждые 2 дня	450 мг 2 р/нед	Не рек. для б-х на ГД

*Передозировка валганцикловира чревата развитием серьезных нежелательных явлений, прежде всего, - тяжелой лейкопении!*

## Режим дозирования ганцикловира в/в у пациентов с почечной недостаточностью

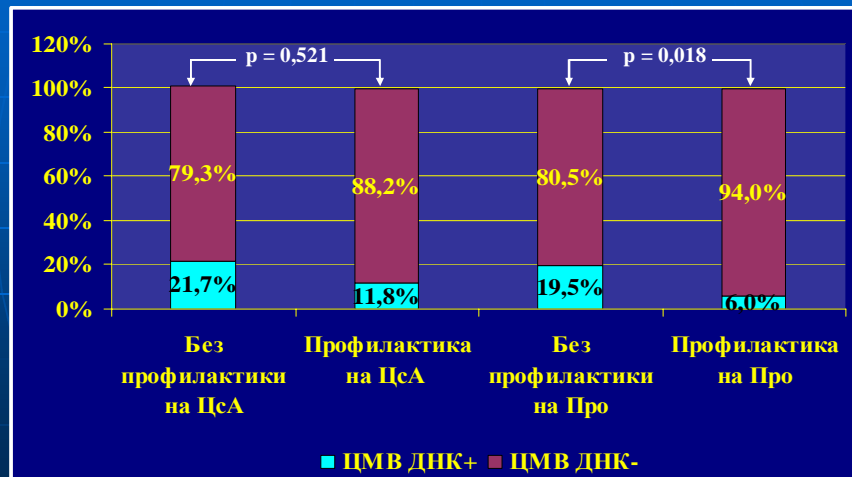
СКФ, мл/мин	≥ 70	50-69	25-49	10-24	< 10
Начальная терапия	5 мг/кг кажд. 12 ч	2,5 мг/кг кажд. 12 ч	2,5 мг/кг 1 р/сут	1,25 мг/кг 1 р/сут	1,25 мг/кг 3 р/нед после ГД
Поддерж. терапия	5 мг/кг 1 р/сут	2,5 мг/кг 1 р/сут	1,25 мг/кг 1 р/сут	0,625 мг/кг 1 р/сут	0,625 мг/кг 3 р/нед

## Влияние профилактики валганцикловиrom на частоту ЦМВ-виремии после ТП



МОНИКИ, Центр трансплантации и диализа, 2013

## Влияние профилактики валганцикловиром на частоту ЦМВ-виремии на фоне приема ЦсА или такролимуса



МОНИКИ, Центр трансплантации и диализа, 2013

## Варианты изменений иммуносупрессии при ЦМВ-инфекции

- Ничего не изменять?
- Снизить дозу или отменить ММФ (обязательно при лейкопении)
- Отменить азатиоприн
- Снизить дозу циклоспорина или такролимуса (обязательно при концентрации в крови выше целевой)

Важно не допускать «провала» иммуносупрессии, поскольку имеется вероятность развития криза отторжения из-за редукции иммуносупрессии и иммуномодулирующего действия самого вируса!!

Anglicheau D. et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1654-1656



Факторы, способствующие ранней эрадикации ДНК ЦМВ на фоне терапии валганцикловином/ ганцикловиром в/в (анализ данных исследования VICTOR)

	Эрадикация на 21 день лечения, OR	Рецидив виремии, OR
Двойная vs тройная иммуносупрессия	2.55, p = 0.002	1.14, p = 0.72
Низкая конц. ИКН	5.52, p = 0.045	1.95, p = 0.33
Такролимус vs ЦсА	1.12, p = 0.67	0.45, p = 0.031
Лечение ММФ	0.87, p = 0.87	0.51, p = 0.044
Индукция антителами	1.90, p = 0.044	0.63, p = 0.25
Сроки $\geq$ 60 дней после операции	1.70, p = 0.047	0.74, p = 0.37

Снижение интенсивности иммуносупрессии в целом способствовало более ранней эрадикации вируса, но не влияло на эффективность лечения в целом. У пациентов, получавших такролимус и микофенолаты, отмечалась более низкая частота рецидивов виремии

Asberg A. et al. Am J Transplant 2010; 10: 1881–1888

## Факторы риска рецидива ЦМВ-инфекции

- Орган от погибшего донора
- Претрансплантационный серостатус D+R–
- Лечение отторжения
- Использование АТГ?
- Высокое число копий ДНК вируса в крови в начале заболевания
- **Низкая скорость снижения вирусной нагрузки на фоне лечения**

Levitsky J., Freifeld A.G., Puumala S. et al. Clin Transplant 2008; 22(2): 222-228.  
 van den Berg A.P., van Son W.J., Haagsma E.B. Transplantation. 1993; 55(4): 847-851.  
 Humar A., Uknis M., Carlone-Jambor C. Transplantation. 1999; 67(1): 94-97.

## Проблема появления штаммов ЦМВ, резистентных к ганцикловиру

- Ранее развитие резистентности к ГЦ считалось редким явлением у больных после ТП, но в последнее время описывается все больше наблюдений
- Летальность при ГЦ-резистентности высока, несмотря на терапию альтернативными препаратами
- Причиной резистентности к ганцикловиру являются мутации гена UL54, кодирующего ДНК-полимеразу ЦМВ, и/или гена UL97, кодирующего вирусную фосфотрансферазу
- Методом выявления ГЦ-резистентности является секвенирование вирусной ДНК
- *О возможности развития ГЦ-резистентности можно думать при сохранении высокой вирусной нагрузки более 2 недель на фоне терапии ганцикловиrom, или рецидивах ЦМВ-инфекции с высокой вирусной нагрузкой*

## Алгоритм лечения ганцикловир-резистентной ЦМВ-инфекции

Клиническая неэффективность или сохраняющаяся виремия на фоне лечения ГЦ per os, ВГЦ per os, ГЦ в/в

Доступны ли фенотипические/генотипические исследования?

Нет

Да

Реиндукция ГЦ в/в с повышением дозы до 10 мг/кг каждые 12 часов

$IC_{50} < 20-30 \mu M$   
Мутация только UL97

$IC_{50} > 20-30 \mu M$   
Мутация UL97+UL54

Клиническая неэффективность/сохранение виремии<sup>#</sup>

Фоскарнет в/в или Фоскарнет в/в + ГЦ в/в

Клиническая неэффективность/сохранение виремии<sup>#</sup>

Цидофовир

<sup>#</sup>Рекомендуется еженедельный мониторинг ЦМВ-нагрузки во время лечения  
ГЦ - ганцикловир; ВГЦ - валганцикловир

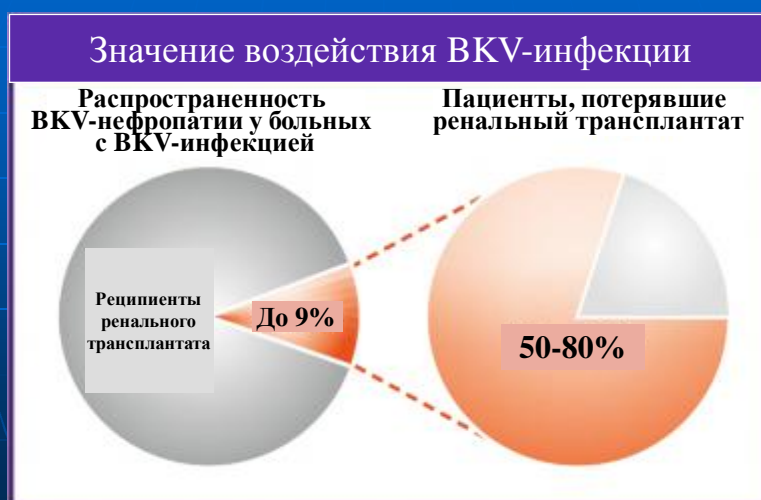
Preiksaitis JK et al. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in SOT Final Report. *Am J Transplant* 2005;5:218-27

## Лечение *H. simplex* и *H. zoster* после ТП

Тип инфекции	Препараты для лечения
Лабиальный герпес	Мази и кремы с ацикловиром для местного применения; ацикловир внутрь по 200 мг 5 раз в сутки; при выраженной иммуносупрессии – по 400 мг 5 раз в сутки не менее 5 дней <i>или</i> валацикловир внутрь по 500 мг 2 раза в сутки 5-10 дней <i>или</i> фамцикловир внутрь по 500 мг 2 раза в сутки
Герпетический энцефалит (или поражение внутр. органов)	Ацикловир в/в капельно 10 мг/кг каждые 8 час. (при нормальной почечной функции) 2-3 недели <i>или</i> ганцикловир в/в капельно 5 мг/кг 2 раза в сутки при нормальной функции почек
Герпес зостер	Ацикловир в/в капельно 10 мг/кг каждые 8 часов при нормальной почечной функции. При достижении клинического контроля или сразу при нетяжелом заболевании внутрь: ацикловир по 800 мг 5 раз в сутки <i>или</i> валацикловир по 1000 мг 3 раза в сутки <i>или</i> фамцикловир по 500 мг 3 раза в сутки

**NB!** Дозы всех препаратов корректируются в соответствии с СКФ

## Влияние ВКВ-нефропатии на результаты трансплантации почки



Адаптировано из Nicleleit V. u Mihatsch M.J. 2006

## Факторы риска развития ВКV-нефропатии

Ретроспективный анализ базы данных SRTR из 34 937 реципиентов ренального трансплантатав 2004-2007 г.г.

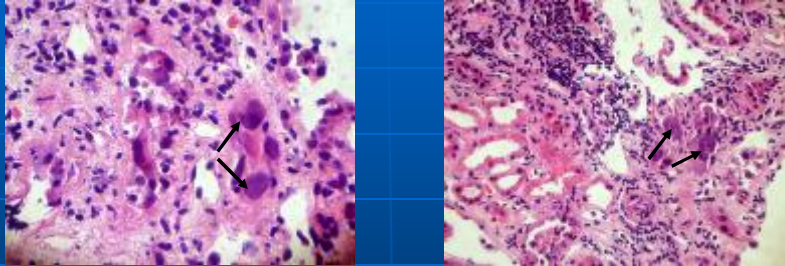
N=34,937	Соотношение шансов (odds ratio) развития ВКV нефропатии через 12 мес.	95% CI
Такролимус как основа иммуносупрессии	1.3	1.0 – 1.7
Индукция тимоглобулином	1.2	1.0 – 1.5
Мужской пол	1.6	1.4 – 1.9
Реципиенты-дети	2.2	1.4 – 3.4
Возраст донора >69 лет	2.1	1.2 – 3.7
6 несовпадений по HLA	1.6	1.2 – 2.2

*Meier-Kriesche H.-U. et al. Am J Transplant 2008; 8(Supple 2): Abstract 1054*

## Диагностика ВКV-инфекции и ВКV-нефропатии: необходимо комплексное обследование

1. Исследование мочи
  - ✓ Обнаружение «decoy»- клеток (подтверждает присутствие вируса в уротелии)
  - ✓ Обнаружение ДНК (отсутствие вирурии с высокой вероятностью позволяет исключить ВКV-нефропатию)
2. Исследование крови на ДНК вируса
  - ✓ Виремия – показатель активности вируса
  - ✓ Высокая вирусная нагрузка (более 10000 копий/мл) в сочетании с вирурией позволяет диагностировать «предполагаемую ВКV-нефропатию»
3. Биопсия трансплантата
  - ✓ Характерны ОКН, наличие внутриядерных включений, инфильтрация интерстиция мононуклеарами, обнаружение SV-40 антигена при ИГХ
  - ✓ Биопсия является золотым стандартом, но возникают трудности интерпретации при остром отторжении, фокальном вирусном поражении, синдроме ВКV-специфического восстановления иммунитета после снижения иммуносупрессии
  - ✓ В далеко зашедшей стадии морфологическая картина обычно расценивается как ХТН (специфических изменений нет)

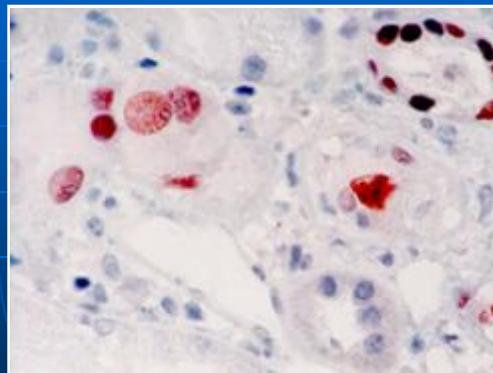
## Нефробиоптат больной с полиомавирусной нефропатией трансплантата



- Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками
- Во многих канальцах встречаются крупные эпителиальные клетки, размеры которых в 3-5 раз превышают размеры нормальных эпителиоцитов

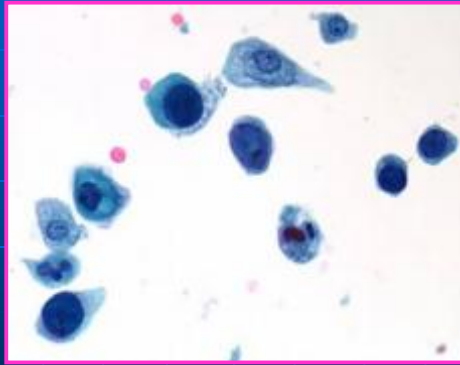
*Столяревич Е.С., Корчилава М.А, Мойсюк Я.Г.,  
Можейко Н.П., Ильинский И.М., 2011*

## ВК-вирусное поражение ренального трансплантата: иммунопероксидазная окраска на SV-40 Т-антиген



*Fishman J.A. – Transplant Virology*

## «Десоу»-клетки в моче при ВКВ-нефропатии трансплантата (окраска по Papanicolaou)



## Лечение ВКВ-нефропатии

- Основное направление – снижение иммуносупрессии:
  - ✓ снижение доз ингибиторов кальцинейрина для достижения уровня в крови такролимуса — 6 нг/мл и ниже, ЦсА — менее 125 нг/мл;
  - ✓ снижение на 50% доз антипролиферативных препаратов: доза ММФ — 1г/сут и менее, доза Аза — 75 мг/сут и менее;
  - ✓ отмена одного из компонентов трехкомпонентной иммуносупрессии, чаще всего — ММФ, или замена его на лефлуномид или сиролимус (концентрация ниже 6 нг/мл);
- Не разработана эффективная противовирусная терапия
- Предпринимаются отдельные попытки лечения видарабином, цидофовиром, топотеканом, а также в/в иммуноглобулином и фторхинолонами

## Рекомендации по вакцинации детей и взрослых до и после ТП (1)

Вакцина	Инактив./ослабленная живая (И/ОЖ)	Дети/взрослые (Д/В)	Рекомендуется до ТП	Рекомендуется после ТП
<i>Haemophilus influenzae b</i>	И	Д	Да	Да
Гепатит В	И	Д/В	Да	Да
Гепатит А	И	Д/В	Да	Да
Человеческий папиллома-вирус	И	Д/В	Да	Да
Грипп, инъекционная	И	Д/В	Да	Да
Корь, паротит, краснуха	ОЖ	Д	Да	Нет

## Рекомендации по вакцинации детей и взрослых до и после ТП (2)

Вакцина	Инактив./ослабленная живая (И/ОЖ)	Дети/взрослые (Д/В)	Рекомендуется до ТП	Рекомендуется после ТП
Менингококковая	И/И	Д/В	Да	Да
Полиомиелит, инактивированная вакцина	И	Д	Да	Да
<i>S. pneumoniae</i>	И/И	Д/В	Да	Да
Столбняк, дифтерия, коклюш	И	Д/В	Да	Да
Ветряная оспа	ОЖ	Д/В	Да	Нет
Herpes zoster	ОЖ	В	Да	Нет

## Особенности вакцинации после ТП



- После ТП не рекомендуется использование живых вакцин!!
- В первые 6 мес. после ТП вакцинация нецелесообразна, за исключением вакцинации против гриппа. В преддверии эпидемии противогриппозная вакцина может быть применена у реципиентов даже через 1 мес. после операции
- При повышенном риске специфических заболеваний используются вакцины против бешенства, клещевого менингоэнцефалита, японского энцефалита (инактивированная), против менингококка, пневмококка и сальмонеллы (инактивированная)

*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. American Journal of Transplantation 2009; 9(Suppl 3): S1–S157*

## Профилактика инфекций у реципиентов РТ:

1. Тщательный отбор кандидатов на ТП и оценка степени риска инфекций до операции.
2. Лечение активных инфекций до трансплантации (вирусные гепатиты, туберкулез, нефрэктомия инфицированных поликистозных почек и т.д.)
3. Вакцинация до и (при необходимости) после трансплантации
4. Отказ от чрезмерной иммуносупрессии, предупреждение повышенных концентраций ИКН, лейкопении
5. Исключение потенциально опасных эпид. контактов  
Химиопрофилактика ЦМВ-инфекции, пневмоцистоза, у пациентов группы риска – туберкулеза (положительная туберкулиновая проба, ТБ-анамнез, рентгенологические признаки латентного ТБ, недавние туб. контакты или ренальный трансплантат от туберкулинопозитивного донора)