

Проблема вирусных инфекций в трансплантологии

Прокопенко Е.И.

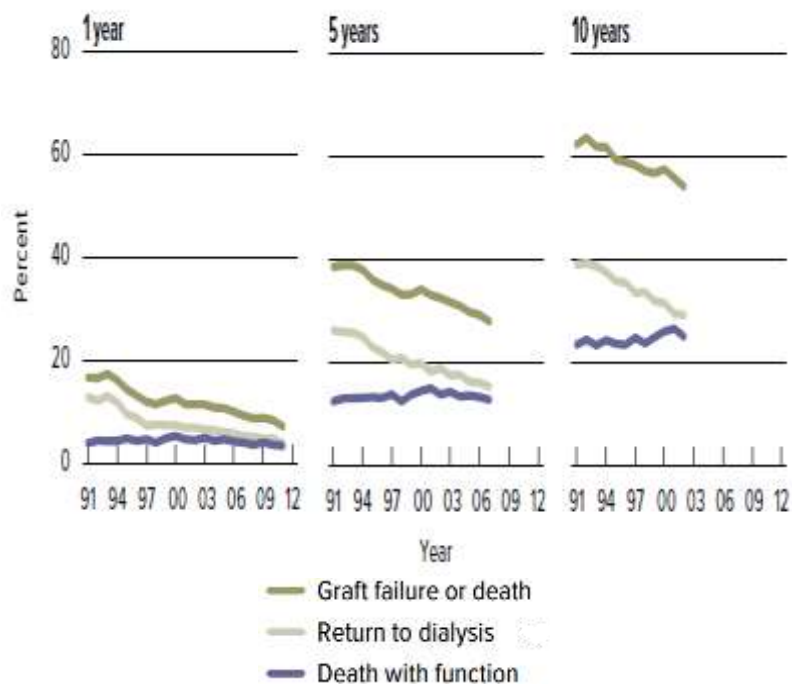
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных
органов, Отдел трансплантологии

XI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РДО ДЛЯ ПРИВОЛЖСКОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕФРОЛОГИИ
И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ»

2-4 октября 2020 г.

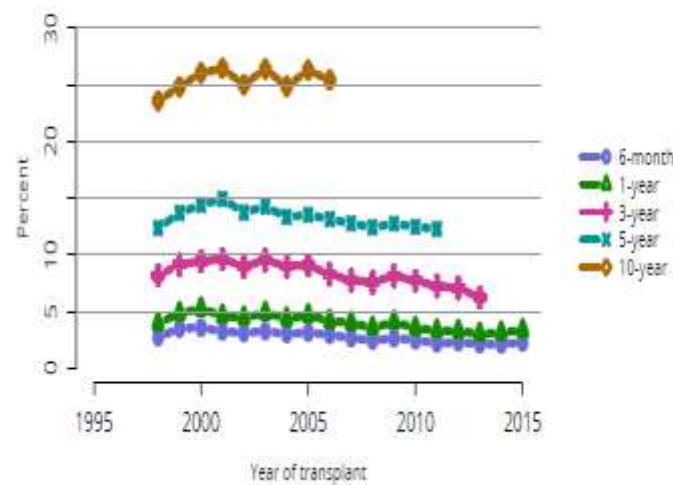
До настоящего времени отдаленные результаты трансплантации почки не оптимальны

Исходы у взрослых реципиентов почки от умершего донора



OPTN / SRTR - 2012 - Annual Data Report

Смерть с функционирующим трансплантатом взрослых реципиентов почки от умершего донора



OPTN / SRTR - 2018 - Annual Data Report

Инфекции продолжают оставаться важнейшей причиной патологии трансплантата, а также заболеваемости и смертности реципиентов¹

Оценка по Kaplan-Meier. Смерть с функционирующим трансплантатом определяли как: отсутствие дисфункции трансплантата до момента смерти; возвращение на диализ – дисфункция трансплантата, предшествующая смерти

Составляющие иммуносупрессивного статуса после ТП



Характер инфекционных осложнений и синдромов при использовании различных вариантов иммуносупрессии

**Антилимфоцитарный
глобулин**

Т-лимфоциты: активация латентных вирусов, лихорадка, выброс цитокинов; **В-лимфоциты:** инкапсулированные бактерии

Плазмаферез

Инкапсулированные бактерии,
инфекции кровотока

**Блокада
костимуляции**

Не известно, возможно, повышение частоты EBV/PTLD

Кортикостероиды

Бактерии, пневмоцисты, гепатит В, нарушение заживления ран

Азатиоприн

Нейтропения, возможно - папилломавирусы

ММФ

Подавление В-клеток, ранние бактериальные инфекции,
поздняя ЦМВ-инфекция

**Ингибиторы
кальцинейрина**

Усиление репликации герпетических вирусов, инфекция дёсен,
внутриклеточные патогены

Ингибиторы mTOR

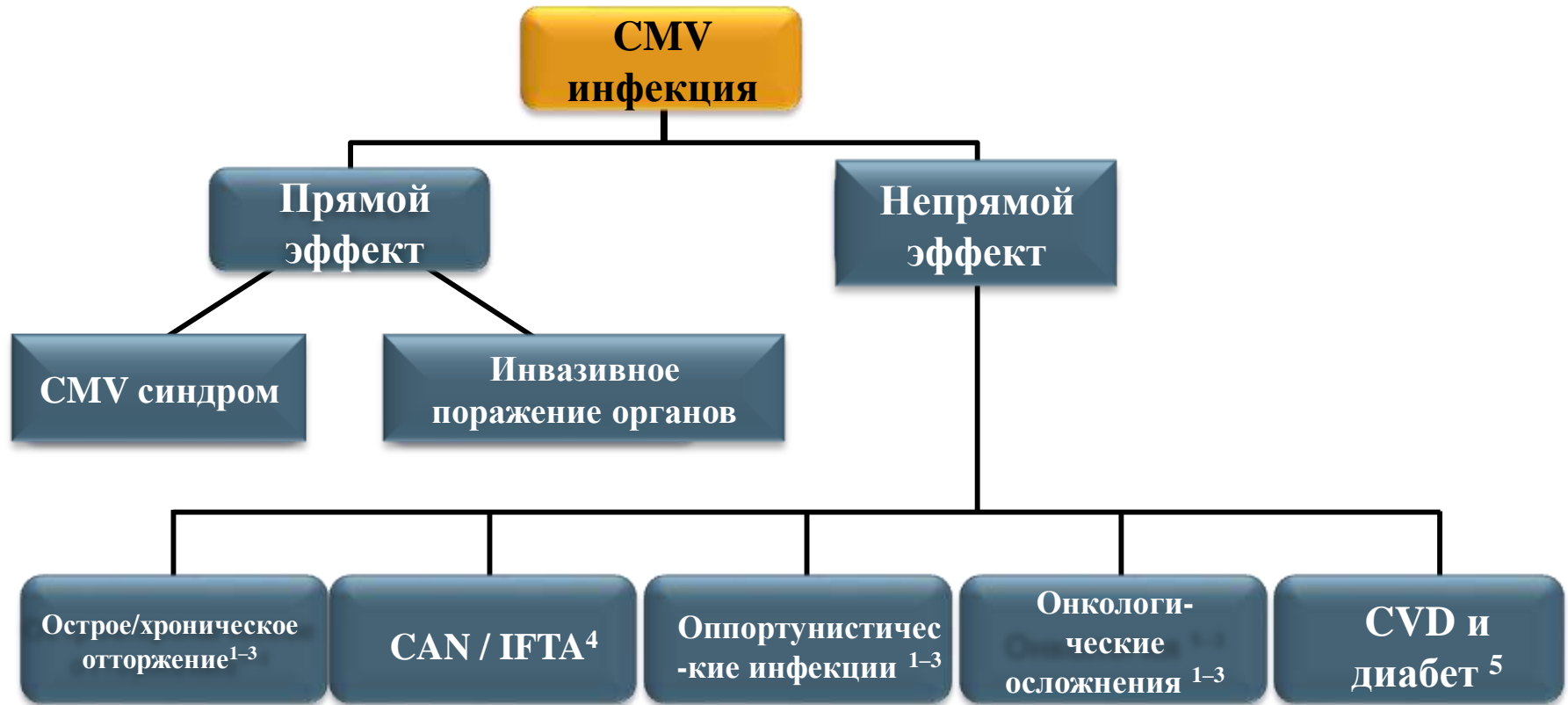
Нарушение заживления ран, повышение частоты инфекций при сочетании с др. препаратами, интерстициальный пневмонит (не инфекционный)

Клинические проявления вирусных инфекций в трансплантологии

Цитомегаловирус	Множественные «прямые» и «непрямые» эффекты
ВК-полиомавирус	Полиомавирусная нефропатия ренального трансплантата, геморрагический цистит
Вирус Эпштейна-Барр	Мононуклеозоподобный синдром, ПТЛЗ, ГФС, моноклональная гаммапатия
Вирус герпеса 6 типа	Усиление репликации ЦМВ
Вирус герпеса 8 типа	Саркома Капоши, ГФС, моноклональная гаммапатия, первичная выпотная лимфома, вирус-ассоциированный воспалительный цитокиновый синдром
Вирус простого и опоясывающего герпеса	Поражение кож и слизистых, диссеминированное поражение - редко
Вирус папилломы	Опухоли кожи и шейки матки, кишки, кожные бородавки, аногенитальные кондиломы
Парвовирус В19	Парциальная красноклеточная аплазия, ТМА
Вирус гепатита В	Активный гепатит, цирроз, карцинома
Вирус гепатита С	Гепатит, цирроз, карцинома, криоглобулинемия, ГН – возвратный и <i>de novo</i>

ПТЛЗ – посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, ГФС – гемофагоцитарный синдром, ТМА – тромботическая микроангиопатия, ГН - гломерулонефрит

Множественные повреждающие эффекты ЦМВ-инфекции у реципиентов солидных органов

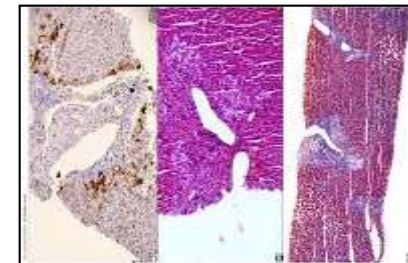
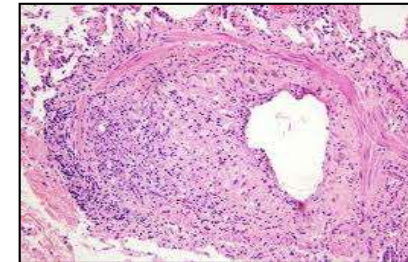
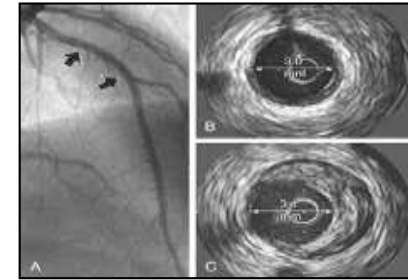


CMV-цитомегаловирус; CAN-хроническая нефропатия трансплантата; CVD-сердечно-сосудистая патология; IFTA-интерстициальный фиброз и атрофия канальцев

1. Preiksaitis JK, et al. *Am J Transplant.* 2005;5:218–227;
2. Fishman JA, Rubin RH. *N Engl J Med.* 1998;338:1741–1751;
3. Valenzuela M, et al. *Transplant Proc.* 2009;41:2673–2675;
4. Lautenschlager I, et al. *Monogr Virol Basel, Karger* 2003;24:10–22;
5. Leung Ki EL, et al. *Clin Transplant.* 2008;22:245–249.

Важные орган-специфические непрямые эффекты ЦМВ при неренальных трансплантациях

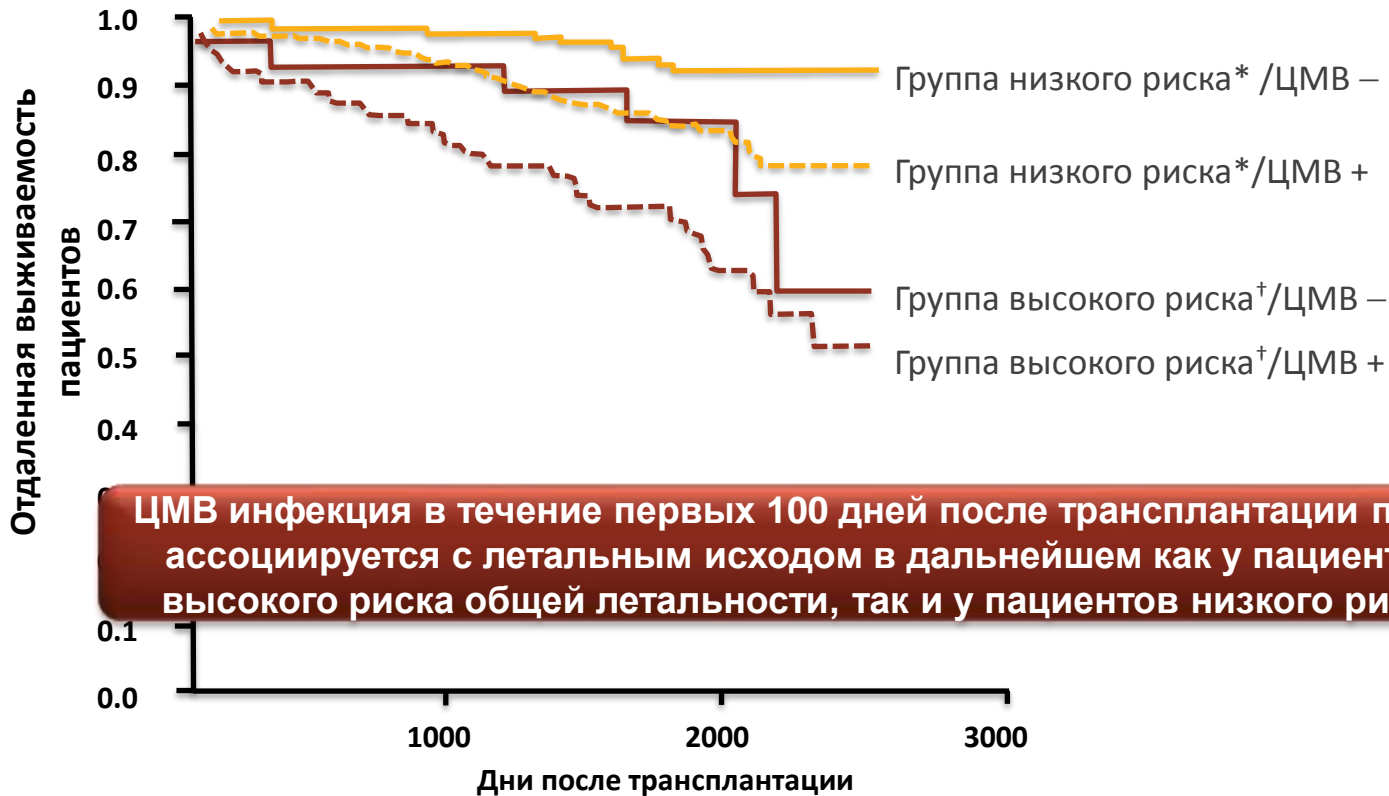
- ¹ Болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца
- ² Облитерирующий бронхиолит при трансплантации легких
- ³ Усиление репликации HCV, повреждение желчных путей (в т.ч. «Синдром исчезающих желчных протоков») при трансплантации печени



1. Sobieszcańska-Malek M, et al. Ann Transplant 2017. PMID 29146891
2. Paraskeva M, et al. Am J Transplant 2011; 11 (10): 2190-6
3. Roman A, et al. Transplant Rev (Orlando) 2014; 28 (2), 84-91.

ЦМВ-инфекция у реципиентов почки ассоциируется со снижением выживаемости пациентов

Анализ общей выживаемости пациентов через 100 дней после трансплантации (по Kaplan–Meier)

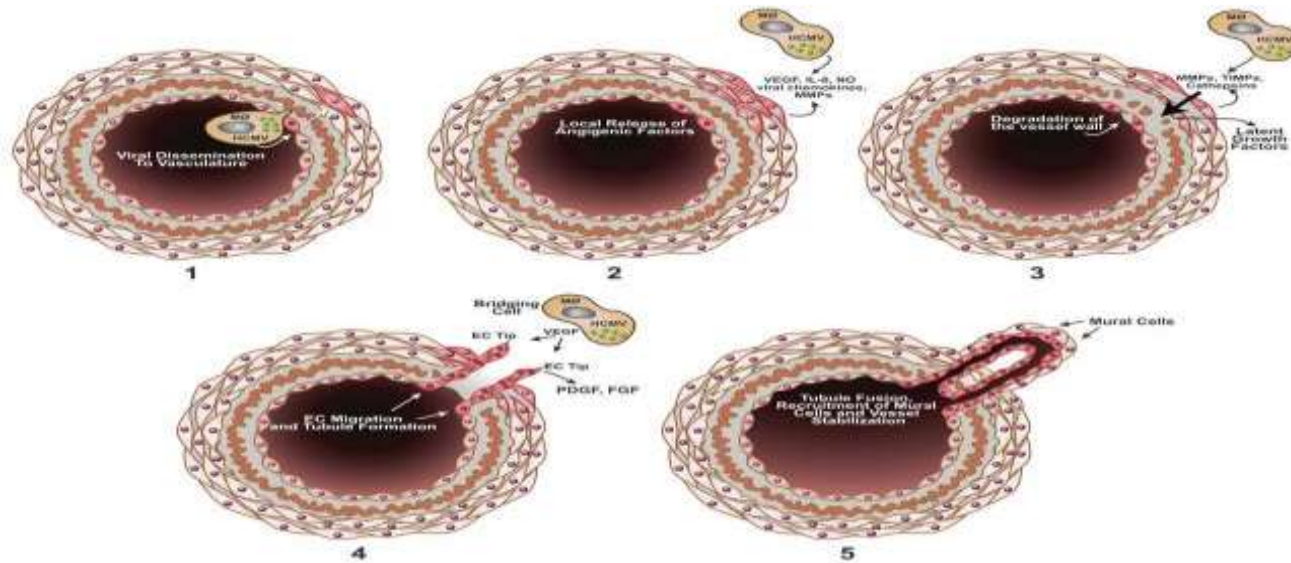


*низкий риск летальности : все другие пациенты

†высокий риск летальности: трансплантированные пациенты с диагнозом нефросклероза, диабетической нефропатии и амилоидоза

ЦМВ - цитомегаловирус.

Роль цитомегаловирусной инфекции в развитии ангиогенеза

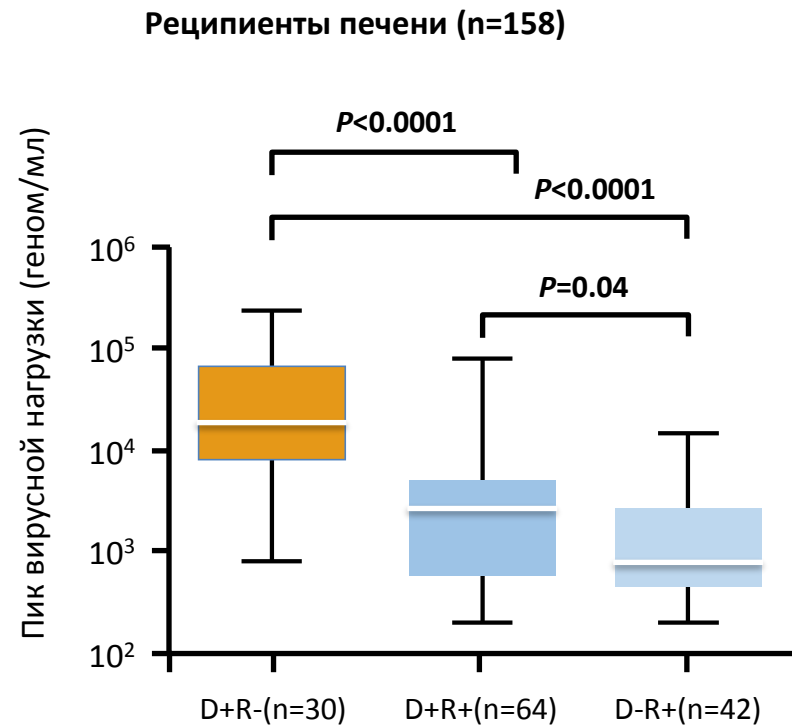
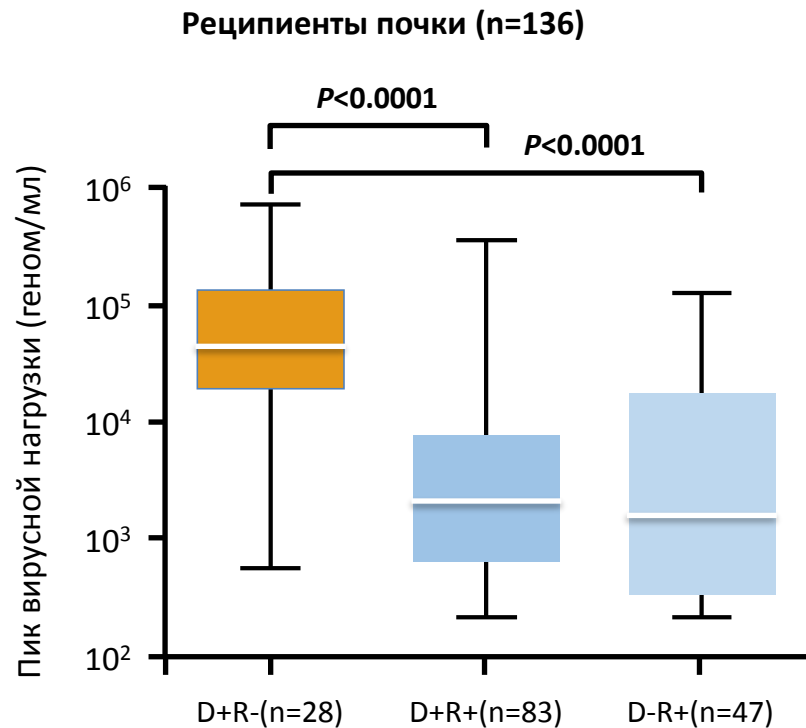


1. Инфицированные CMV моноциты/макрофаги диссеминируют вирус в клетки эндотелия (EC) и гладкой мускулатуры сосудов (SMC)
2. Инфицированные клетки высвобождают ангиогенные факторы роста (VEGF, IL-6, etc.) и матриксные металлопротеиназы (MMPs)
3. Инфицированные клетки и локально активированные клетки высвобождают дополнительно внеклеточные ремоделирующие ферменты (MMPs, катепсины, TIMPs, etc.), что приводит к разрушению сосудистой стенки
4. Факторы роста стимулируют миграцию и пролиферацию EC, что способствует началу образования новых кровеносных сосудов
5. Вновь образованные сосуды также высвобождают факторы роста (PDGF и FGF), что определяет вовлечение клеток стабилизирующих вновь возникшие сосудистые образования

Установлено, что CMV инфекция индуцирует ангиогенез, что способствует ускорению формирования сосудистой патологии и имеет важное значение в формировании онкологической патологии.

CMV-нагрузка наиболее высока у реципиентов почки D+R-

Пик вирусной нагрузки у D+R-, D+R+ и D-R+ групп реципиентов почки и печени с риском CMV инфекции



Стратегии предупреждения активной ЦМВ-инфекции после трансплантации

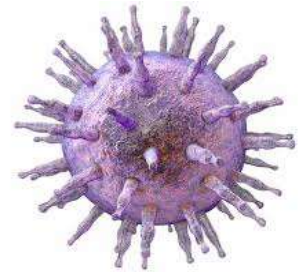
- **Профилактика** - назначение противовирусного препарата всем больным группы риска, начиная с раннего послеоперационного периода и до 3-6 мес. после операции (во время профилактики не рекомендуется рутинный контроль ДНК-емии)
- **Предупредительная (pre-emptive) терапия** – проведение мониторинга ЦМВ-виремии путем регулярного определения ДНК ЦМВ или антигена pp65 в крови и назначение противовирусного препарата при обнаружении виремии, но до появления клинических симптомов
- **«Гибридный» подход** – «наблюдение после профилактики», наблюдение проводится 8-12 недель после окончания курса профилактики



Рекомендации по профилактике и предупредительной терапии ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

- Для D+/R– трансплантаций почки и печени рекомендуется использование превентивной терапии или профилактики (strong, high).
- Для центров или пациентов, которые не могут обеспечить превентивную терапию по строгим протоколам в связи с организационными особенностями, предпочтительнее профилактика.

Для профилактики ЦМВ-инфекции в большинстве центров сейчас используется валганцикловир

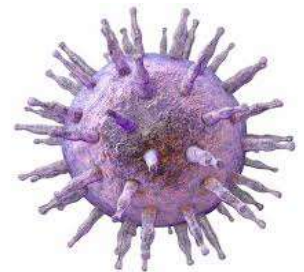


Рекомендации по лечению ЦМВ-инфекции

- Важно назначение адекватных доз валганцикловира и в/в ганцикловира. **Неадекватные дозы приводят к низкой эффективности и способствуют развитию резистентности.**
- При нетяжелой ЦМВ-болезни валганцикловир (900 мг каждые 12 часов) или в/в ганцикловир (5 мг/кг каждые 12 часов) рекомендованы в качестве первой линии у взрослых пациентов. **Валганцикловир не используется в случаях угрожающего жизни заболевания или в случаях его сниженной биодоступности или неприверженности пациента лечению**
- Во время лечения рекомендуется исследование ДНК ЦМВ в плазме 1 раз в неделю

Возможности изменения иммуносупрессии у пациентов с активной цитомегаловирусной инфекцией

- У пациентов **без сопутствующего отторжения** редукция иммуносупрессии предполагается в следующих ситуациях: **тяжелая ЦМВ-болезнь, неадекватный клинический ответ на лечение, высокая вирусная нагрузка, цитопения (weak, very low)**.
- При развитии лейкопении замена (вал)ганцикловира на другой противовирусный препарат не рекомендуется до использования гранулоцитарных колониестимулирующих факторов и/или отмены других препаратов с миелосупрессивным действием (**strong, low**)

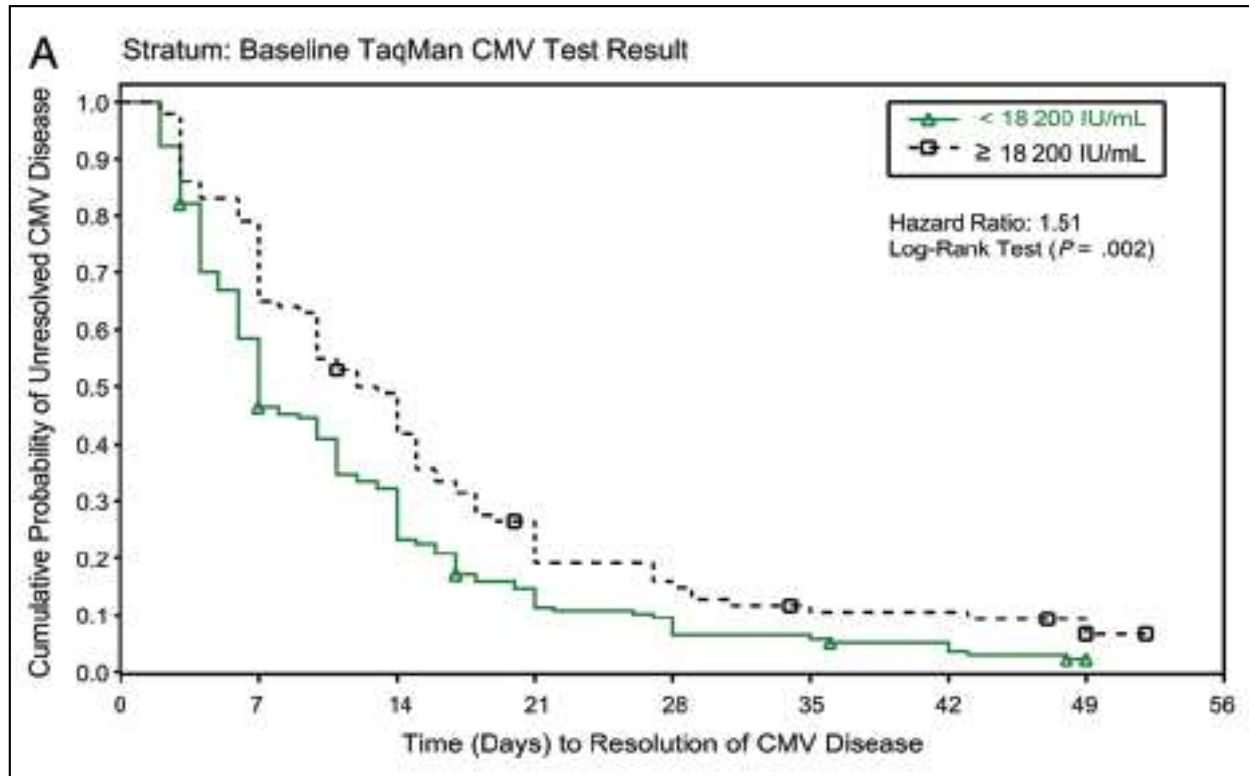


Факторы, способствующие ранней эрадикации ДНК ЦМВ на фоне терапии валганцикловином/ ганцикловиром в/в (анализ данных исследования VICTOR)

	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 ≥ 60 дней после операции	1.70, p = 0.047	0.74, p = 0.37

Снижение интенсивности иммуносупрессии способствовало более ранней эрадикации вируса (особенно снижение концентрации ингибиторов кальцинейрина), но не влияло на эффективность лечения в целом

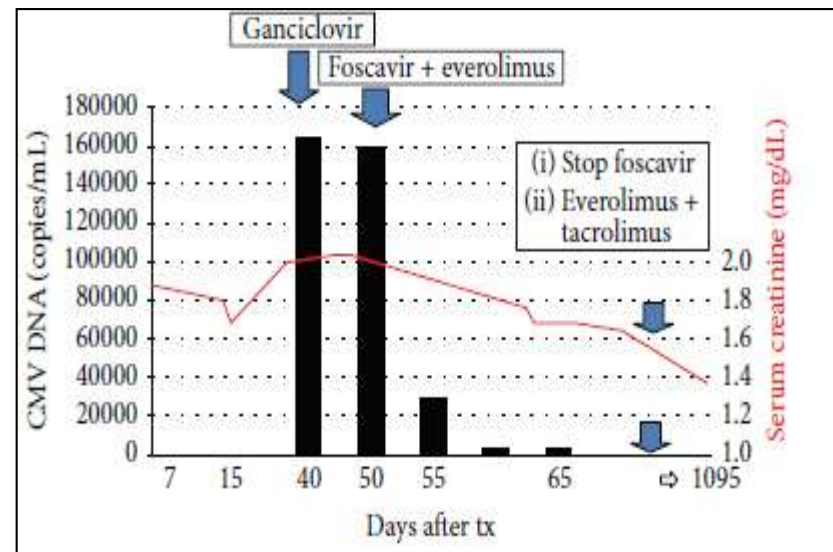
Изначально высокая вирусная нагрузка замедляет эрадикацию вируса и разрешение ЦМВ-болезни



Крайне важно определять вирусную нагрузку в динамике в процессе лечения и перед прекращением противовирусного лечения

Ганцикловир-резистентная ЦМВ-инфекция

- Снижение иммуносупрессии – по возможности
- Генетическое исследование на мутации UL-97 и UL-54
- Применение высоких доз ганцикловира, использование цидофовира или фоскарнета (не зарегистрированы в РФ)
- При неэффективности – использование экспериментальной терапии



Случай успешного лечения ганцикловир-резистентной ЦМВ-болезни фоскарнетом и эверолимусом (обнаружена мутация CMV гена UL97 в кодоне С603W, ответственная за резистентность к ганцикловиру)

1. Kotton C.N. et al. Transplantation 2018;102: 900–931
2. Menghi V. et al. Case Reports in Nephrology 2016, Article ID 2736805

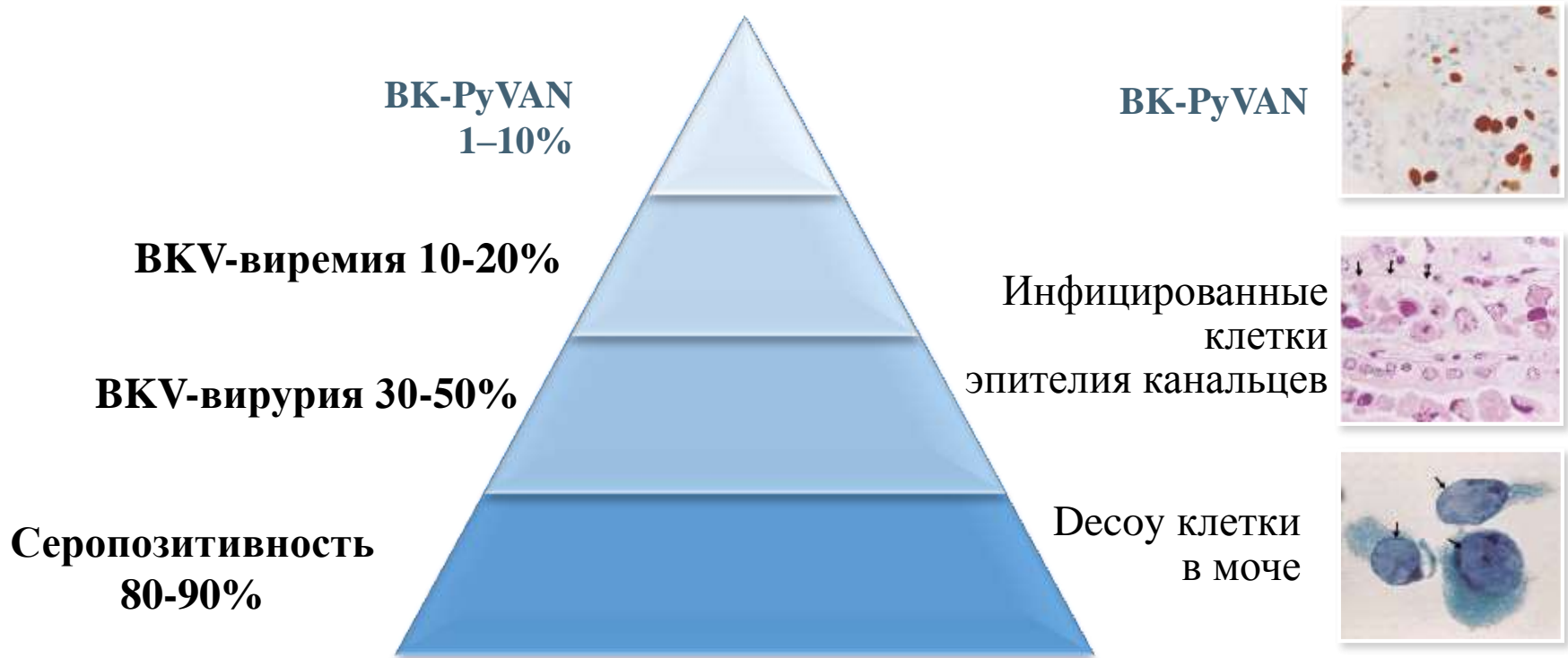
Перспективы в лечении и вакцинопрофилактике ЦМВ-инфекции после трансплантации органов

- **Новые молекулы (не зарегистрированы в РФ):**
 - **бринцидофовир** (СМХ001- пролекарство цидофовира), мишень – вирусная ДНК-полимераза; прошел фазу 2 клинических испытаний;
 - **летермовир** (AIC246), его мишенью является рUL56 субъединица вируса; успешно прошел фазу 2 и 3 (при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) клинических испытаний;
- **Терапевтические вакцины (не доступны в клинике)**
- **Адоптивная Т-клеточная терапия** (инфузия реципиенту активных ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов) – при рефрактерной ЦМВ-инфекции. **Используется гематологами, требует наличия банков клеток, возможностей использования клеточных технологий**

Пока перспективы остаются только перспективами...

Но возможна модуляция иммуносупрессии

Репликация ВК-вируса часто встречается при трансплантации почки

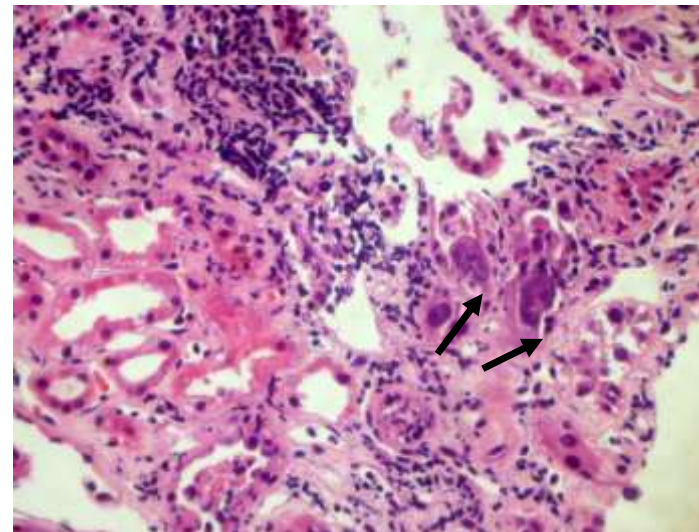
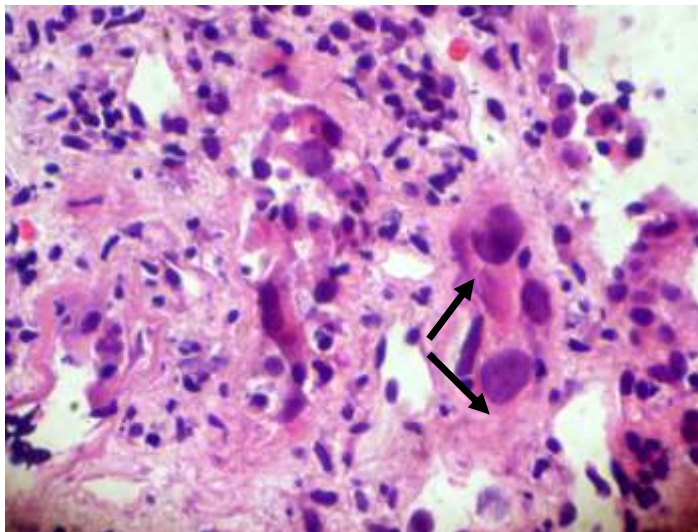


С развитием ВК-нефропатии ассоциирована ВКV-виремия, но не ВКV-вирурия. Но вирурия нередко предшествует развитию виремии

БКV- вирус ВК; ВК-РyVAN – нефропатия, ассоциированная с ВК-полиомавирусом

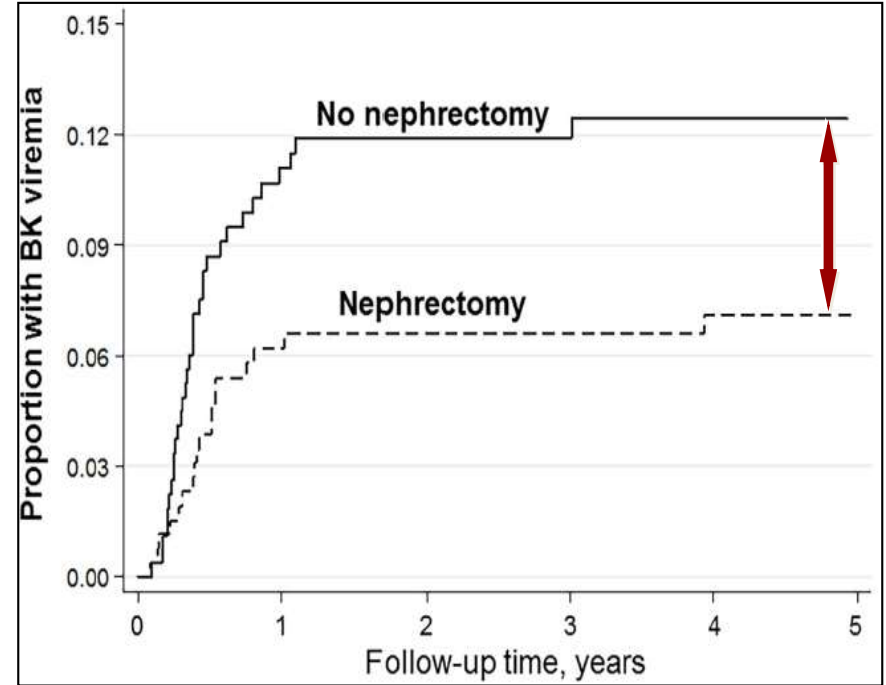
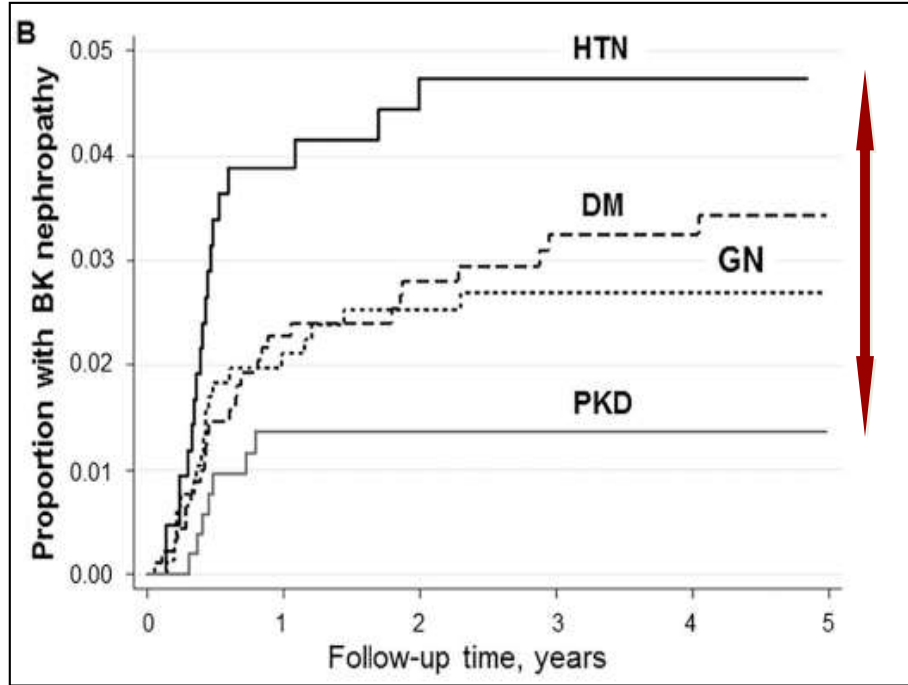
1. Drachenberg CB, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:374–379;
2. Ramos E, et al. Transplantation. 2009;87:621–630.
3. Helanterä I et al. Clin Transplant 2012;26:596e601.
4. Schiavelli R. et al. Transplant Proc 2014;46:3010e4.

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

У пациентов с поликистозом почек и у перенесших нефрэктомию, отмечается пониженный риск ВК-виремии

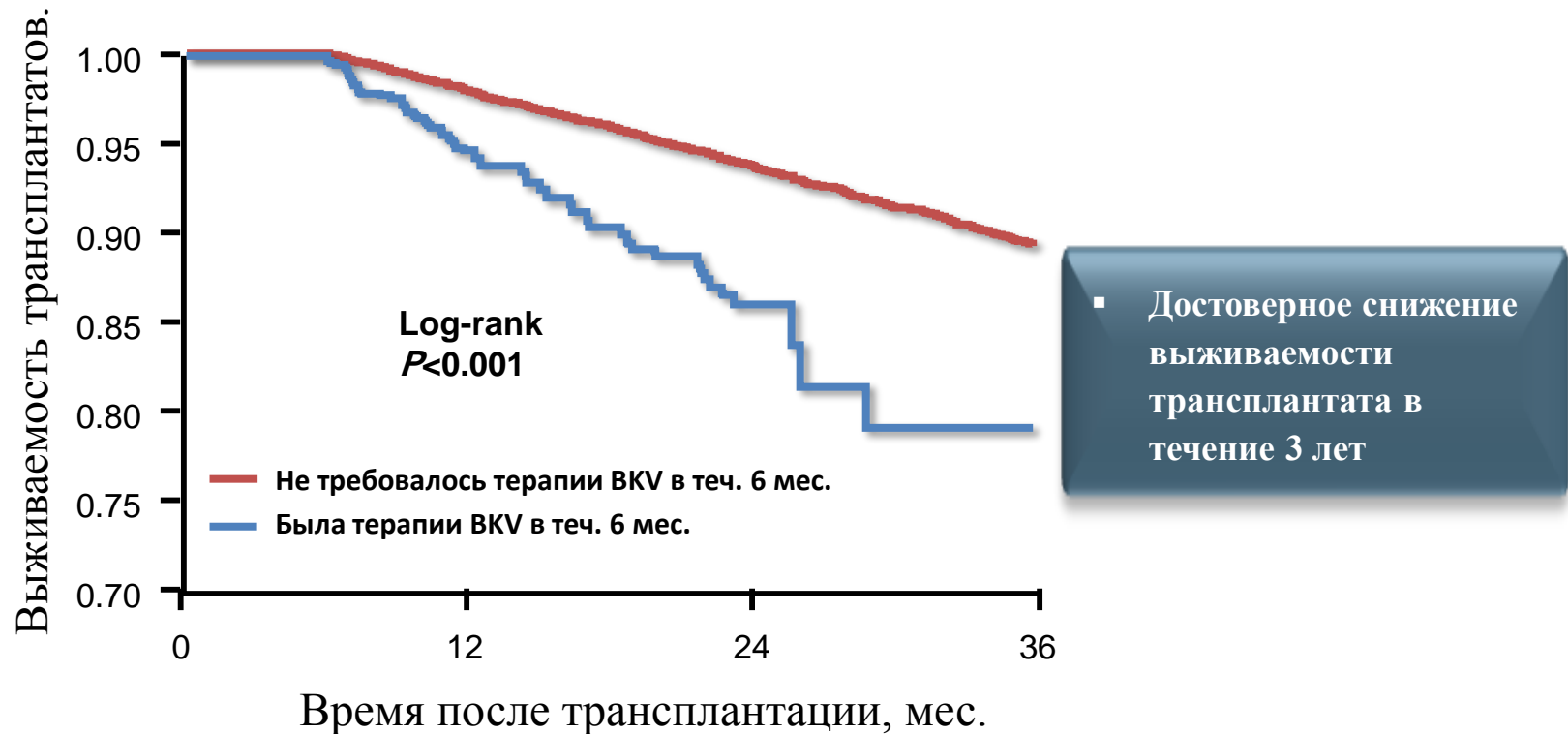


HTN – артериальная гипертензия гипертонический нефросклероз; DM – сахарный диабет, диабетическая нефропатия; GN – хронический гломерулонефрит; PKD – поликистозная болезнь почек

ВКV- репликация ассоциируется с потерей ренального трансплантата (данные SRTR)

Ретроспективный анализ научной базы данных реципиентов почки в США (SRTR)

34,937 реципиентов солидных органов в период 2004 -2006 при использовании термина 'лечение по поводу ВК (полиома) вируса'



ВК-нефропатия является независимым фактором риска появления донор-специфических антител

Факторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Появление <i>de novo</i> донор-специфических антител (ДСА)				
ВК-нефропатия	3,18 (1,22; 6,86)	0,008	3,75(1,43; 9,19)	0,003
HLA-несовпадение	2,18 (1,35; 3,85)	0,003	2,15 (1,34; 3,84)	0,005
Неприверженность к лечению	5,6 (3,14; 9,56)	<0,001	6,09(3,39;10,52)	<0,001
Алемтузумаб (индукция)	2,34 (1,33; 3,97)	0,002	1,99 (1,12; 3,40)	0,01

Механизм данного явления до конца не ясен. Возможно, играет роль не только снижение иммуносупрессии, но и эффекты самого вируса

Лечение и профилактика ВКV- нефропатии

- **Упреждающий мониторинг и ступенчатое снижение иммуносупрессии остаются основными методами предупреждения и лечения ВКV-виремии**
- **Может быть использован в/в иммуноглобулин в дозе 2 г/кг 2-5 дней, а в качестве второй линии лечения - цидофовир**
- **В отдельных случаях может быть эффективен лефлюномид**
- **Фторхинолоны в двух РКИ оказались не эффективными ни для лечения, ни для профилактики ВКV-виремии**
- **Специфических препаратов против ВКV нет**
- **Профилактикой может быть использование протокола иммуносупрессии с использованием эверолимуса и сниженной экспозицией ИК**



1. Santeusanio AD, et al. Am J Health-Syst Pharm. 2017; 74:2037-45
2. Pascual J. Am Soc Nephrol 2018. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2018010009>

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛЗ)

- Термин «ПТЛЗ» был введен в клиническую трансплантологию Т.Е. Starzl в 1984 г., и в настоящее время он продолжает использоваться.
- ПТЛЗ включают **широкий спектр вариантов лимфоидной и плазмоцитарной пролиферации, развивающейся после трансплантации солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток.**
- Спектр морфологических проявлений ПТЛЗ изменяется в зависимости от следующих факторов:
 - *состава клеточного инфильтрата,*
 - *степени сходства с реактивными и неопластическими изменениями у иммунокомпетентных лиц,*
 - *связи заболевания с вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ).*

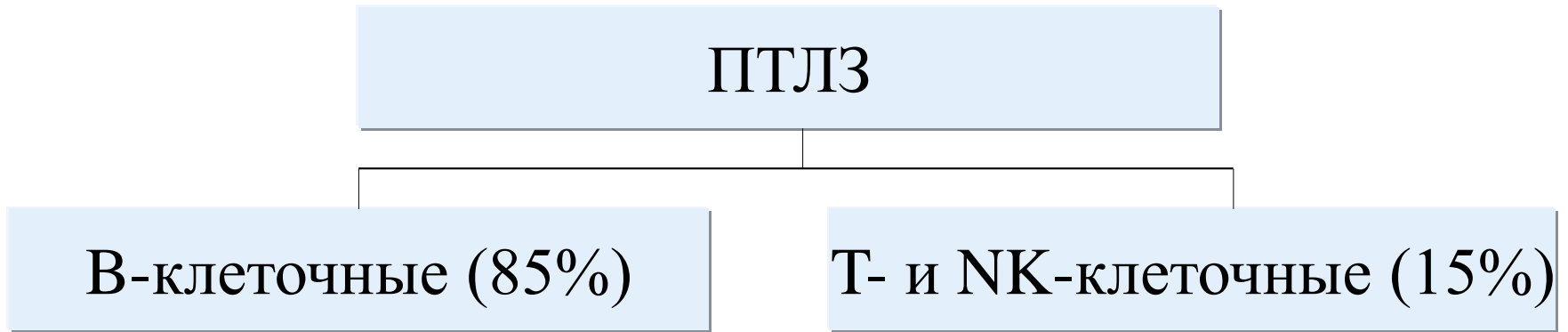


1.Starzl TE et al. Lancet. 1984; 1: 583–587.

2.Dierickx D et al. Blood. 2015; 126: 2274-2283.

3.Fellner MD et al. Rev Argent Microbiol. 2016; 48(2):110-118.

Характеристика ПТЛЗ



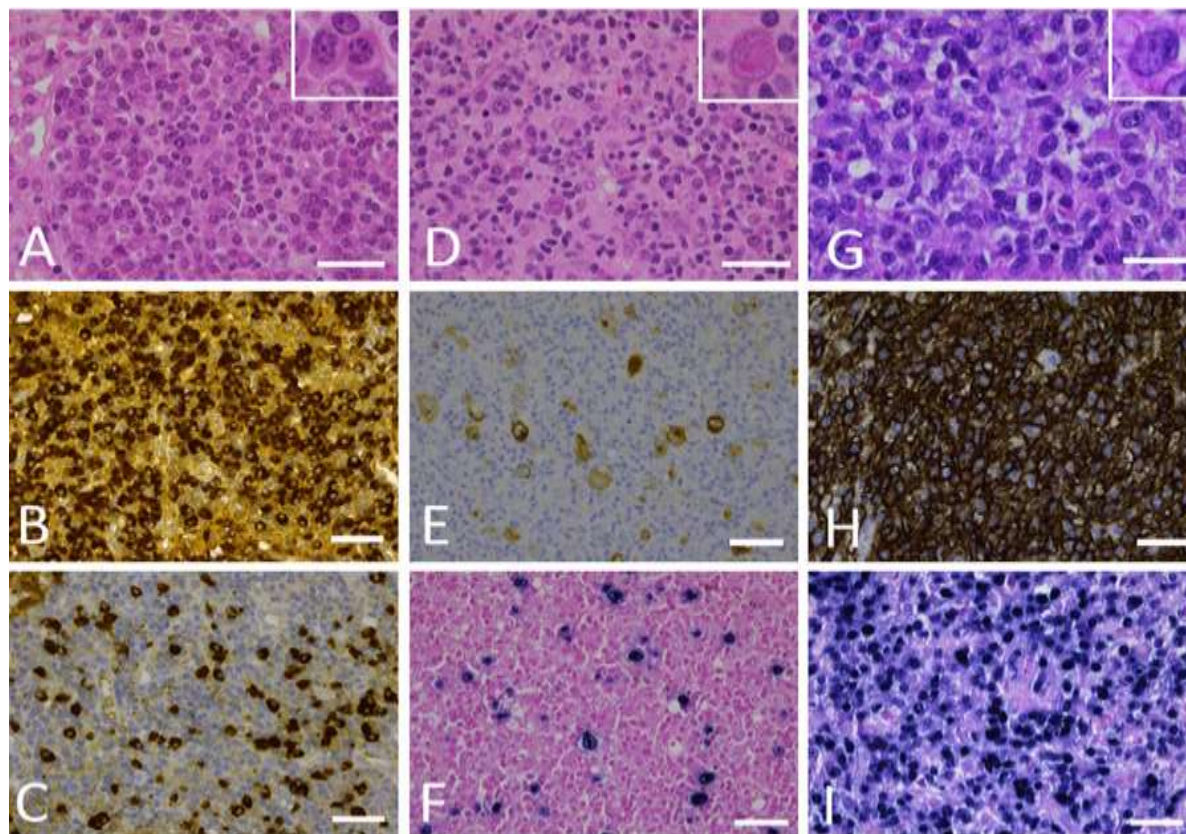
ПТЛЗ:

- **ЭБВ-позитивные:** составляют более 70%, чаще всего развиваются в ранние сроки после ТП, чаще В-клеточные, часто экстранодальные, часто поражают почечный трансплантат
- **ЭБВ-негативные:** составляют около 30%, часто развиваются в поздние сроки, нередко Т- и НК-клеточные, чаще – не экстранодальные

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания: классификация ВОЗ

- 1. Ранний тип ПТЛЗ – недеструктивная лимфоплазмочитарная пролиферация.** Делится на лимфатическую гиперплазию и инфекционную моноклеозоподобную паракортикальную гиперплазию.
- 2. Полиморфные ПТЛЗ.**
 - Наиболее сложны для оценки, поскольку они представляют собой деструктивные варианты лимфоплазмочитарной пролиферации, не отвечающей строгим критериям злокачественной лимфомы.
 - При полиморфных ПТЛЗ инфильтрат содержит небольшую часть трансформированных В-бластов на полиморфном фоне, включающем лимфоциты, гистиоциты и плазматические
- 3. Мономорфные ПТЛЗ.**
 - Полностью соответствуют гистопатологическим критериям лимфом, обнаруживаемых у иммунокомпетентных лиц.
 - Большинство этих лимфом имеют В-клеточный фенотип, но описаны также Т-клеточные лимфомы и даже редкие композитные лимфомы.
- 4. Классическая лимфома Ходжкина (спорадически встречается после трансплантации).**
 - В биоптате обнаруживают клетки Ходжкина и Рид-Штернберга на фоне присутствия плазматических клеток, эозинофилов и гистиоцитов.

Морфологический спектр ПТЛЗ



Ранние ПТЛЗ

Полиморфные

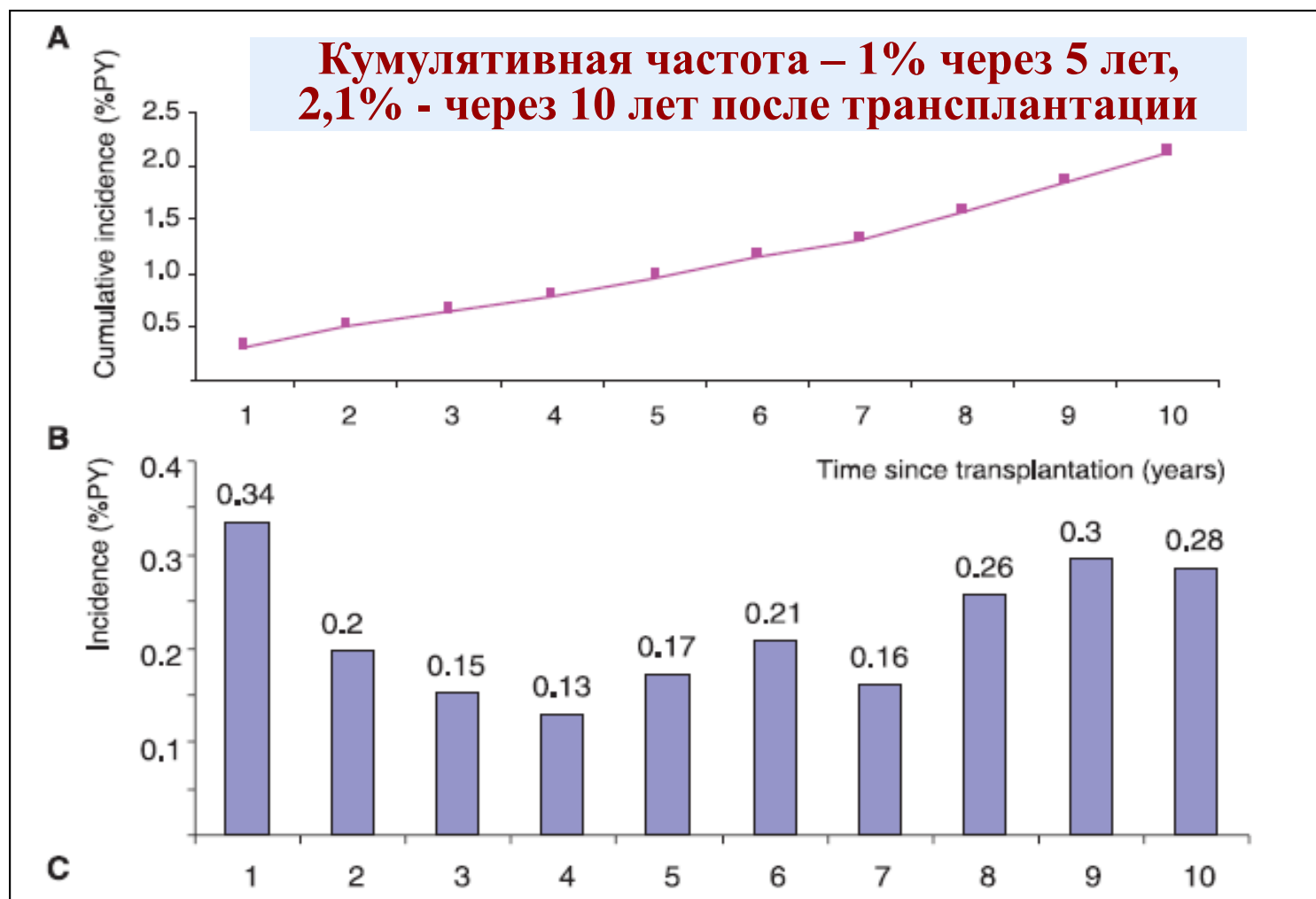
Мономорфные

В, С – ИГХ на каппа- и лямбда легкие цепи;

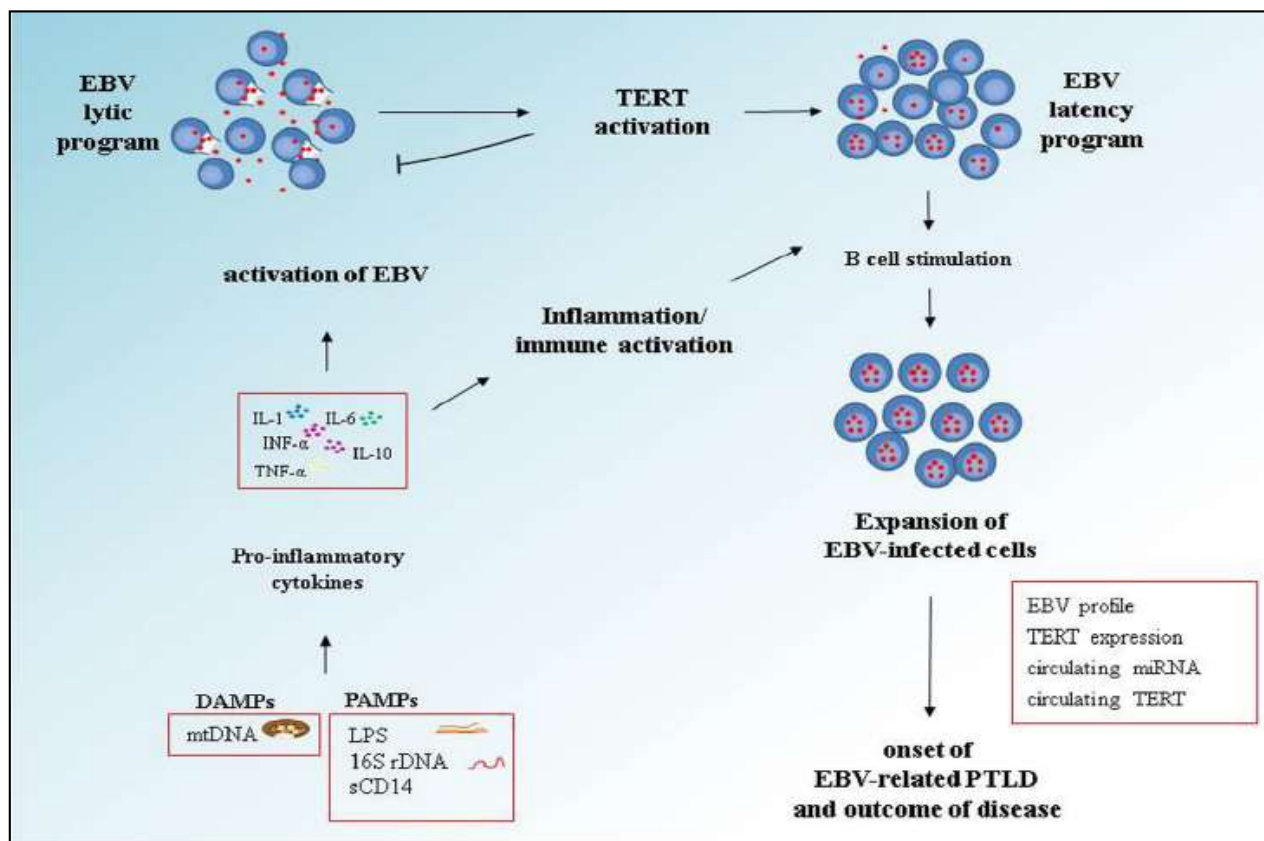
Е - ИГХ на CD20; F – РНК ЭБВ (гибридизация in situ);

Н – диффузная экспрессия CD20 в инфильтрате; I – ЭБВ+ в большинстве клеток

Кумулятивная частота ПТЛЗ в зависимости от времени после трансплантации (данные Французского Регистра)

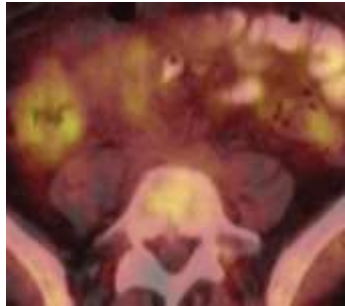


Патогенез ранних ЭБВ-ассоциированных ПТЛЗ

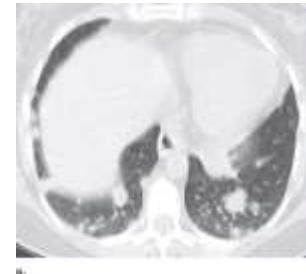
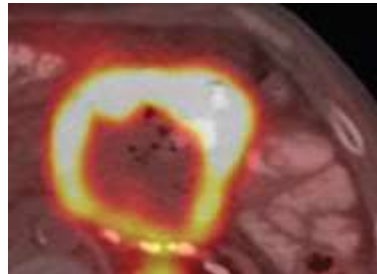
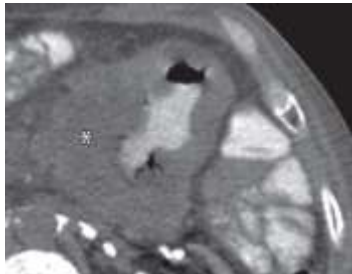


Литическая программа репликации ЭБВ приводит к гибели инфицированных клеток, поэтому для развития ПТЛЗ требуется экспрессия латентной программы. В данном процессе участвуют латентные протеины (LMP-1 является одним из главных онкогенных белков ЭБВ). Теломер-специфическая обратная транскриптаза (TERT) играет центральную роль в переключении с литической программы на латентную и экспансии ЭБВ-инфицированных клеток.

В связи с неспецифичностью клинической картины в диагностике ПТЛЗ используются современные высокотехнологичные методы визуализации



- УЗИ и УЗИ с контрастированием;
- РКТ с контрастированием;
- МРТ;
- ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография)
- Гибридный метод ПЭТ/КТ



ПЭТ/КТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет оценить ответ на лечение, отличить резидуальную опухолевую массу от некроза/фиброза

Из рекомендаций KDIGO по ведению реципиентов ренального трансплантата с ЭБВ и риском ПТЛЗ

13.3: Вирус Эпштейна-Барр и посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания

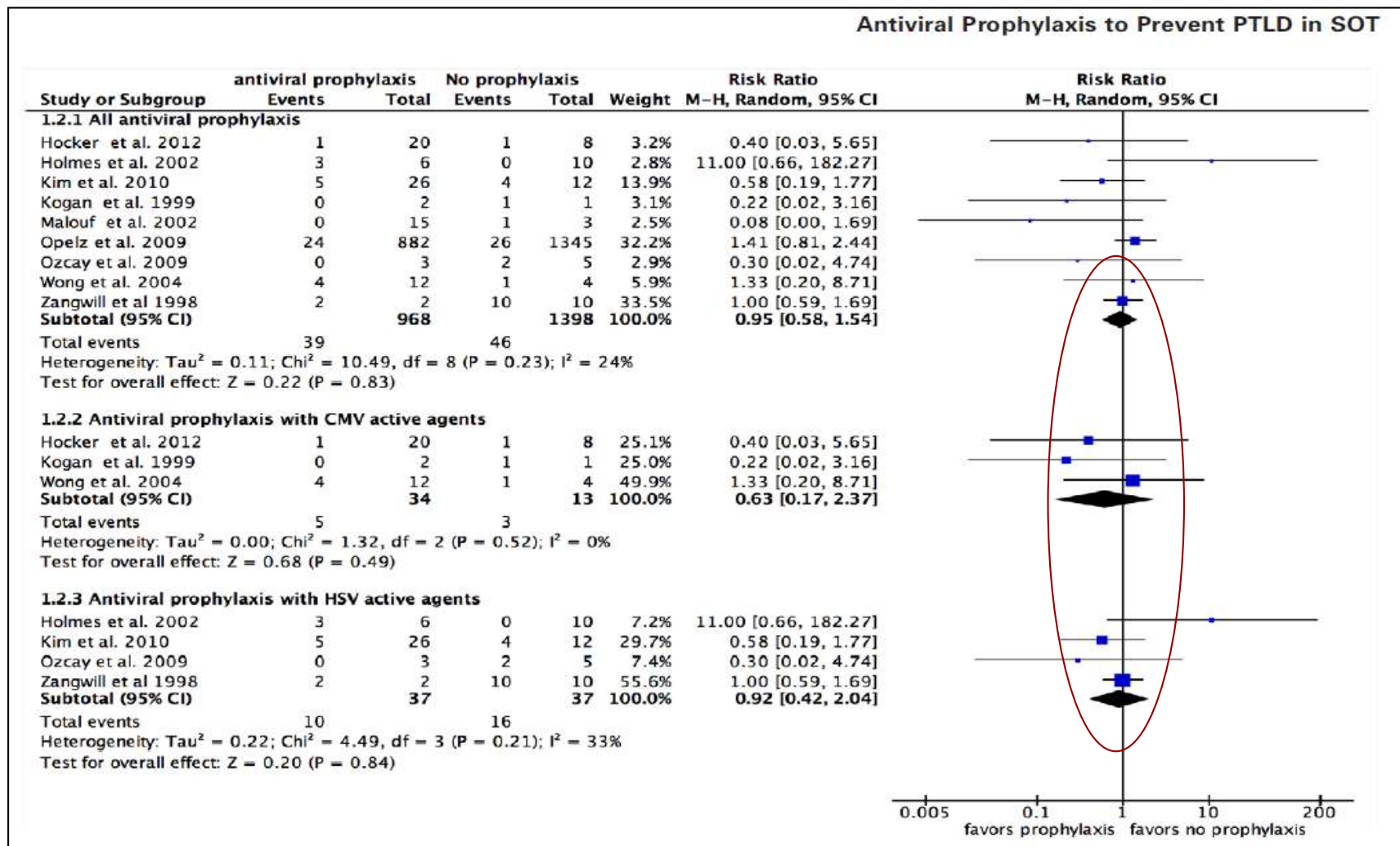
13.3.1: Предлагается проводить мониторинг пациентов высокого риска (донор ЭБВ серопозитивен/реципиент ЭБВ серонегативен) на ДНК ЭБВ:

- один раз в течение первой недели после трансплантации(2D);
- затем не реже 1 раза в мес. в первые 3-6 мес. после ТП (2D);
- затем каждые 3 мес. до окончания первого года после ТП и дополнительно после каждого курса лечения острого отторжения (2D)

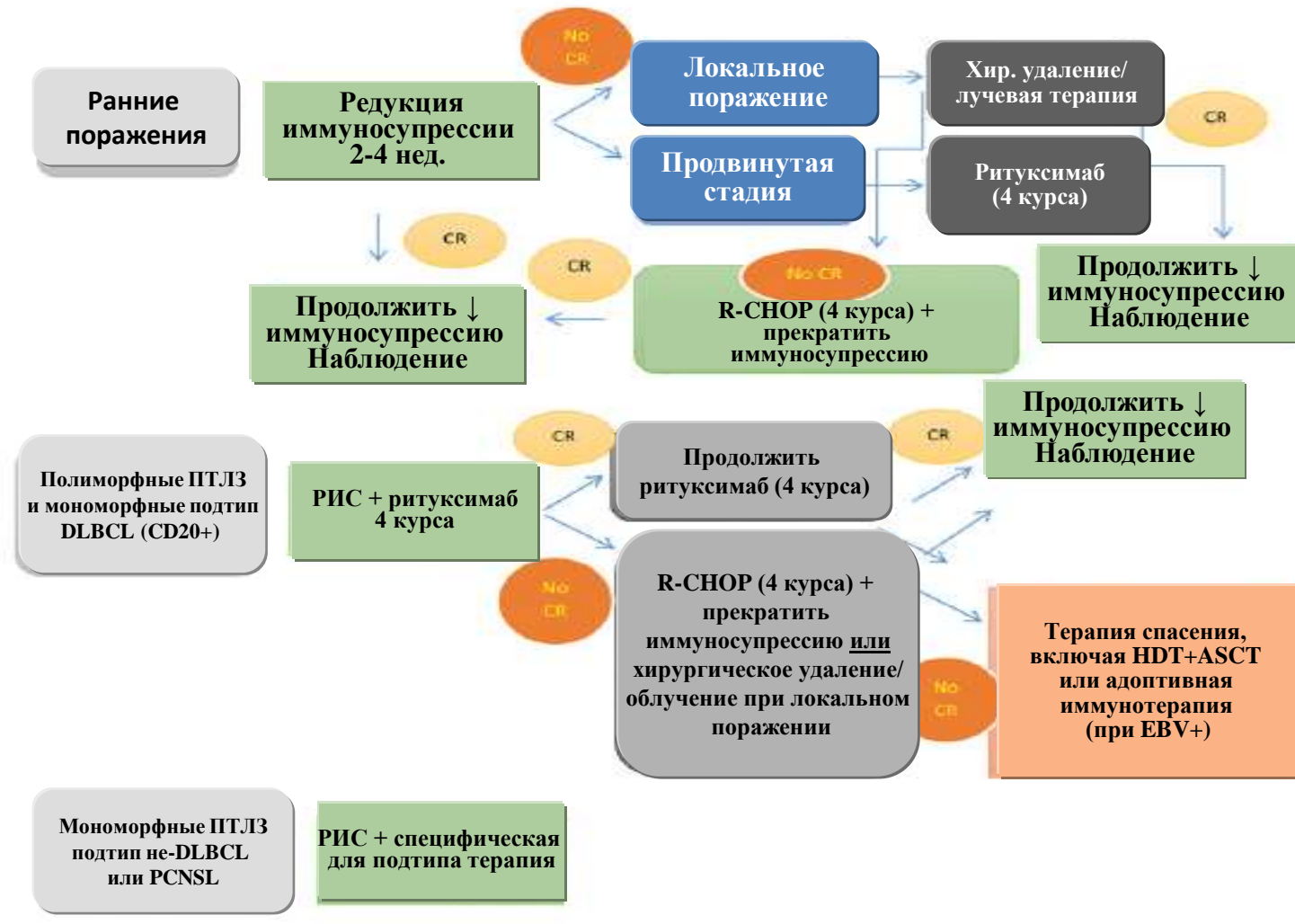
13.3.2: Предлагается реципиентам с повышенной ЭБВ вирусной нагрузкой редуцировать иммуносупрессию (2D)

13.3.3:Рекомендуется пациентам с ЭБВ-заболеваниями, включая ПТЛЗ, проводить редукцию или отмену иммуносупрессии (C)

Противовирусная профилактика у ЭБВ-негативных пациентов высокого риска не снижает частоту ПТЛЗ (мета-анализ 31 исследования)



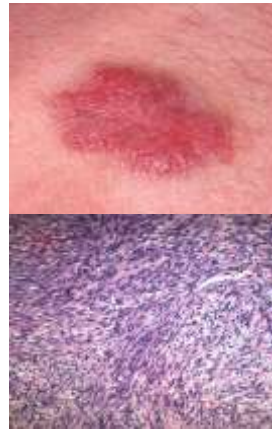
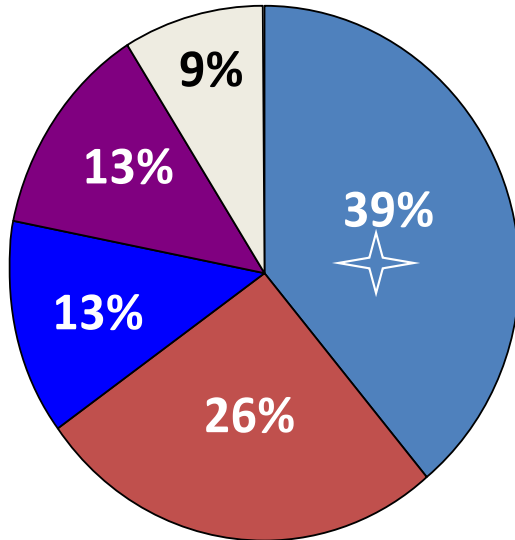
Ведение ПТЛЗ



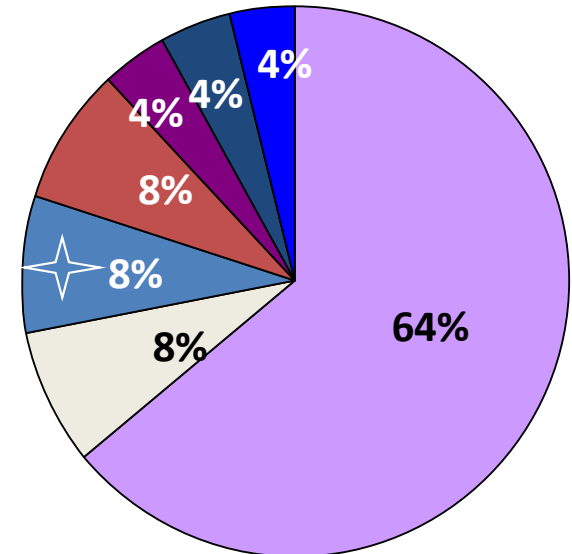
ПТЛЗ – посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания; РИС– редукция иммуносупрессии; R-CHOP – вариант полихимиотерапии с ритуксимабом; DLBCL – диффузная крупноклеточная В-лимфома; PCNSL – первичная лимфома ЦНС; HDT + ASCT – высокодозная химиотерапия и трансплантация аутологических стволовых клеток, CR – полная ремиссия

Саркома Капоши, ассоциированная с инфекцией HHV-8, - одна из самых частых опухолей после ТП

Мужчины, n = 23



Женщины, n = 13



- Саркома Капоши
- Опухоли ЖКТ
- Опухоли почек
- ПТЛЗ
- Опухоли кожи

- Рак молочной железы
- Саркома Капоши
- ПТЛЗ
- Поч. трансплантат
- Опухоли кожи
- Опухоли ЖКТ
- Рак шейки матки

Ингибиторы пролиферативного сигнала в лечении саркомы Капоши

Рекомендации KDIGO 2009

20.2: У пациентов с саркомой Капоши рекомендуется использование mTOR-ингибиторов в сочетании со снижением общего объема иммуносупрессии (2C)

Также используются:

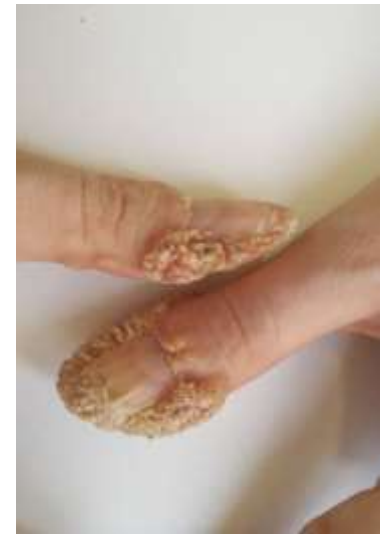
- Хирургическое лечение
- Лучевая терапия
- Местная и системная химиотерапия

Эффективная профилактика саркомы Капоши не разработана

1. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.
2. Haidar G. and Singh N. Curr Opin Infect Dis 2017, 30.

Папилломавирусная инфекция у пациентов после трансплантации

- Имеется более 100 подтипов HPV, 15 из которых относят к категории высокого риска из-за связи с развитием рака шейки матки
- HPV чаще вызывает злокачественные опухоли и предраковые состояния у пациентов на иммуносупрессии
- HPV ассоциирован с кожными бородавками и раком кожи, раком шейки матки и цервикальной интраэпителиальной неоплазией, раком прямой кишки, аногенитальными кондиломами
- Применяются различные методы лечения, но имеются также наблюдения регрессии предраковых HPV-ассоциированных состояний при конверсии на mTOR-ингибиторы



Клинически доказанные влияния иммуносупрессивных препаратов на вирусные инфекции

Вирус	Cyclosporine	Tacrolimus	Azathioprine	MPA	Ингибитор mTOR *
VZV (HHV3)	NA	NA	–	–	NA
EBV (HHV4)	↑↑↑	–	↑	↑↑	NA
CMV (HHV5)	↑↑↑	---	↑	↑↑	↓↓
HHV6	NA	NA	NA	NA	NA
HHV8	–	↓	↓	NA	↓↓
HCV	↓↓↓	↑	–	↑↑	↓
HBV	↓↓	–	↑↑	↑↑	↓
BKV	–	↑↑↑	↓	↑↑	↓↓
HPV	↓	NA	NA	–	↓
Parvovirus	NA	NA	↑	NA	NA

**Противовирусный эффект наблюдается при назначении эверолимуса de novo*

1. Brennan DC et al. *Rev Med Virol.* 2013;23:97–125.
2. Nashan B et al. *Transplantation.* 2012; 93:1075–1085.

Новая парадигма

Главное: не лечение уже развившихся вирусных инфекций после трансплантации органов и не профилактическое назначение различных противовирусных средств, а **предупреждение развития вирусных осложнений модуляцией иммуносупрессии**

Механизм влияния mTOR ингибиторов на ЦМВ

Вирус является внутриклеточным патогеном, функция которого и репликация генома зависят от состояния внутриклеточных механизмов синтеза протеинов

mTOR –ключевой регулятор вирусных белков и синтеза вирусной ДНК

mTORi

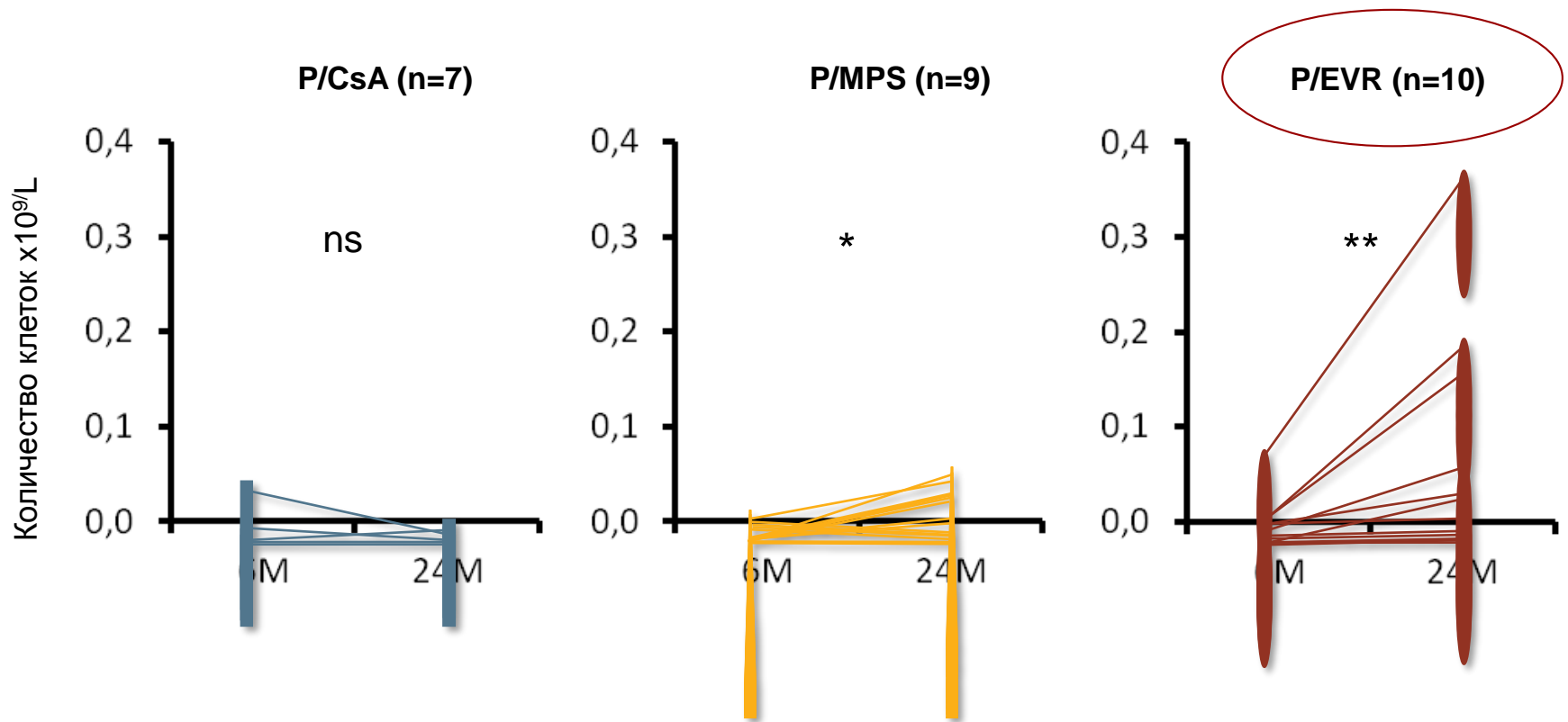
Подавление синтеза вирусных белков и ДНК вируса/ индукция апоптоза

Подавление внутриклеточного сигнального пути PI3K-AKT-mTOR

mTOR- мишень для рапамицина у млекопитающих; ЦМВ - цитомегаловирус; ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота ; PI3K- фосфатидилинозитол-3-киназа

Реципиенты, получающие эверолимус, имели большее число ЦМВ-специфичных Т-клеток, чем пациенты с другой иммуносупрессией

CMV-специфичные CD8⁺ Т клетки у реципиентов почки, которые были CMV серопозитивными до трансплантации



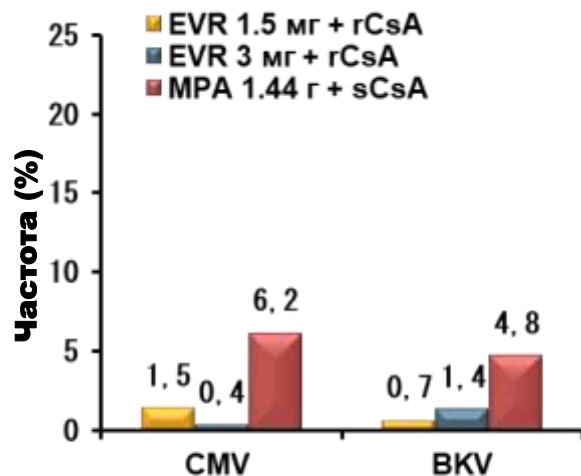
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

CMV, cytomegalovirus; CsA, cyclosporine; EVR, everolimus; M, months; MPS, mycophenolate sodium; ns, not significant; P, prednisolone.

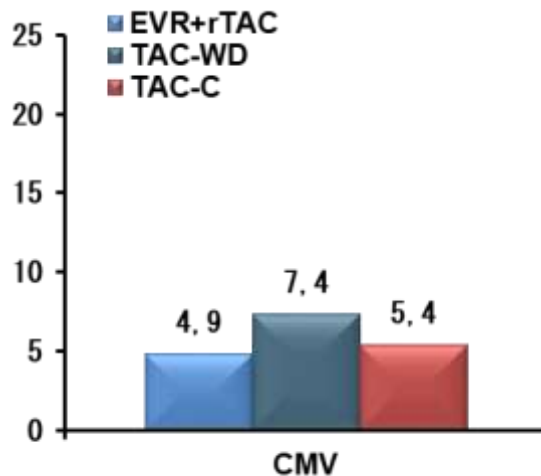
1. Havenith SHC, et al. *Transplantation*. 2013;95:184–191.

Частота вирусных инфекций по данным основополагающих исследований на фоне применения эверолимуса при трансплантации почки, печени и сердца

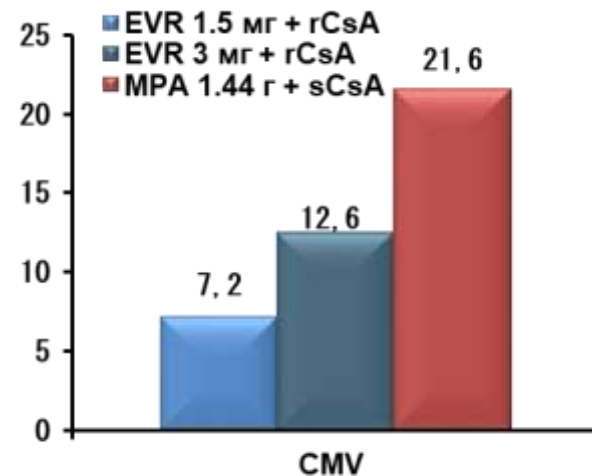
A2309: 24-мес.¹ Трансплантация почки



H2304: 24-мес² Трансплантация печени



A2310: 24-мес³ Трансплантация сердца



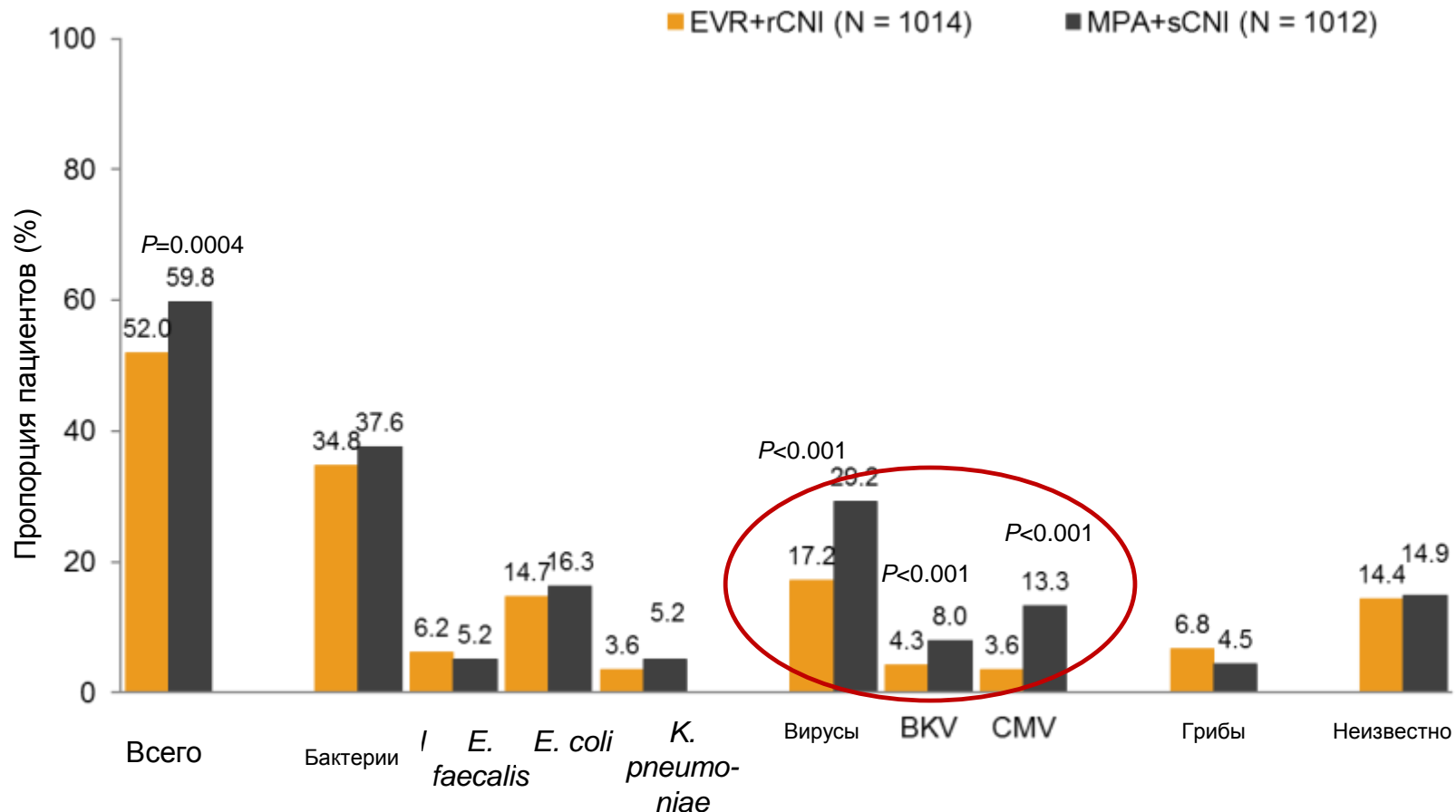
BKV –BK вирус; CMV-цитомегаловирус; EVR-эверолимус; MPA-микофеноловая кислота; rCsA-сниженная доза циклоsporина; sCsA-стандартная доза циклоsporина; TAC-C-стандартная доза такролимуса; rTAC-сниженная доза такролимуса; TAC-WD-отмена такролимуса

1. Cibrik D, et al. *Transplantation*. 2013;95:933–942;
2. Saliba F, et al. *Am J Transplant*. 2013;13:1734–1745;
3. Eisen HJ, et al. *Am J Transplant*. 2013;13:1203–1216.

Частота инфекционных осложнений у пациентов, получавших эверолимус или микофенолаты

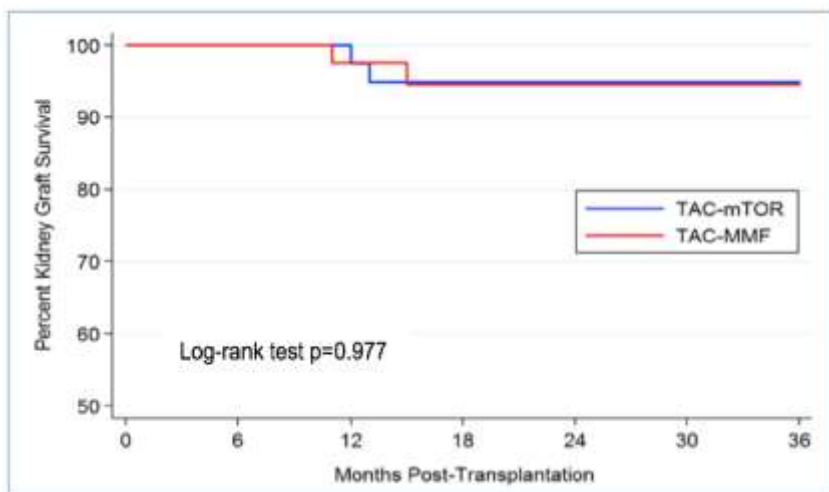
EVR+rCNI обеспечивает снижение частоты вирусных инфекций

Популяция безопасности – M12

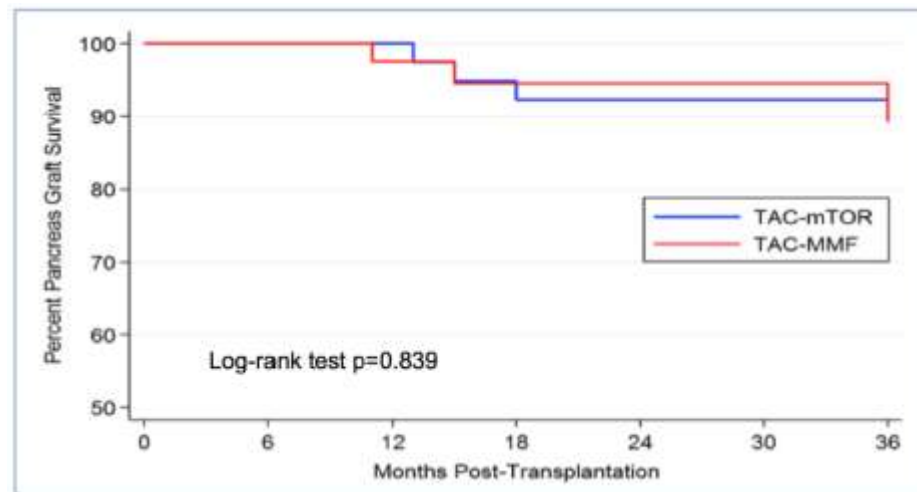


BKV- BK вирус; CMV-цитомегаловирус; EVR -эверолимус; MPA-микофеноловая кислота; rCNI-сниженная экспозиция ингибитора кальциневрина ; sCNI-стандартная экспозиция ингибитора кальциневрина; Tас-такролимус

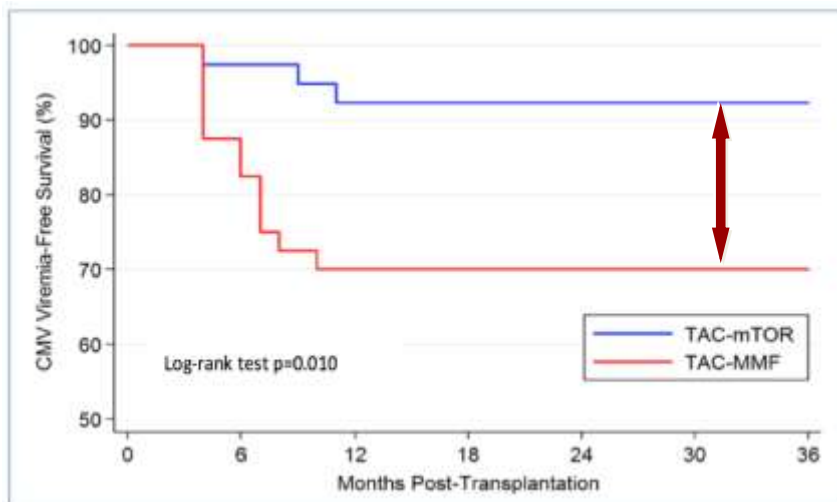
У пациентов после трансплантации почки и поджелудочной железы ранняя конверсия с такролимуса-ММФ на такролимус-mTORi снижает частоту ВК- и CMV-виремии



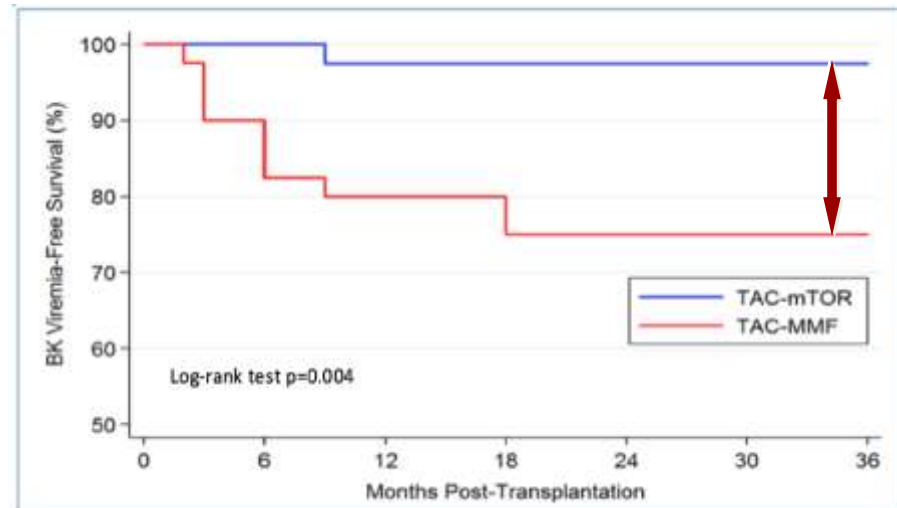
Выживаемость ренального трансплантата



Выживаемость трансплантата поджелудочной железы



Выживаемость без CMV-виремии



Выживаемость без ВК-виремии

Рекомендации по применению mTOR ингибиторов при вирусных инфекциях -1

Роль в терапии	Заключение	Уровень доказательств
ЦМВ		
mTORi для профилактики ЦМВ	De novo или ранняя конверсия на mTORi снижают риск ЦМВ. Снижение риска – с ИКН и без ИКН	Высокий
	Необходимо больше исследований, чтобы полностью элиминировать профилактику на фоне mTORi	
Конверсия на mTORi при лечении	Данных о клиренсе ЦМВ на фоне mTORi недостаточно	Низкий
ВКВ		
mTORi для профилакт. ВКВ	De novo mTORi снижают риск ВКВ	Средний
Конверсия на mTORi при лечении	Конверсия на mTORi может снижать нагрузку ВКВ	Низкий
	Данные о клиренсе ВКВ у пациентов без нефропатии противоречивы	
НСV		
mTORi при НCV	De novo или конверсия на mTORi замедляют прогрессию цирроза при НCV	Низкий
	mTORi не влияют на репликацию НCV	

Рекомендации по применению mTOR ингибиторов при вирусных инфекциях-2

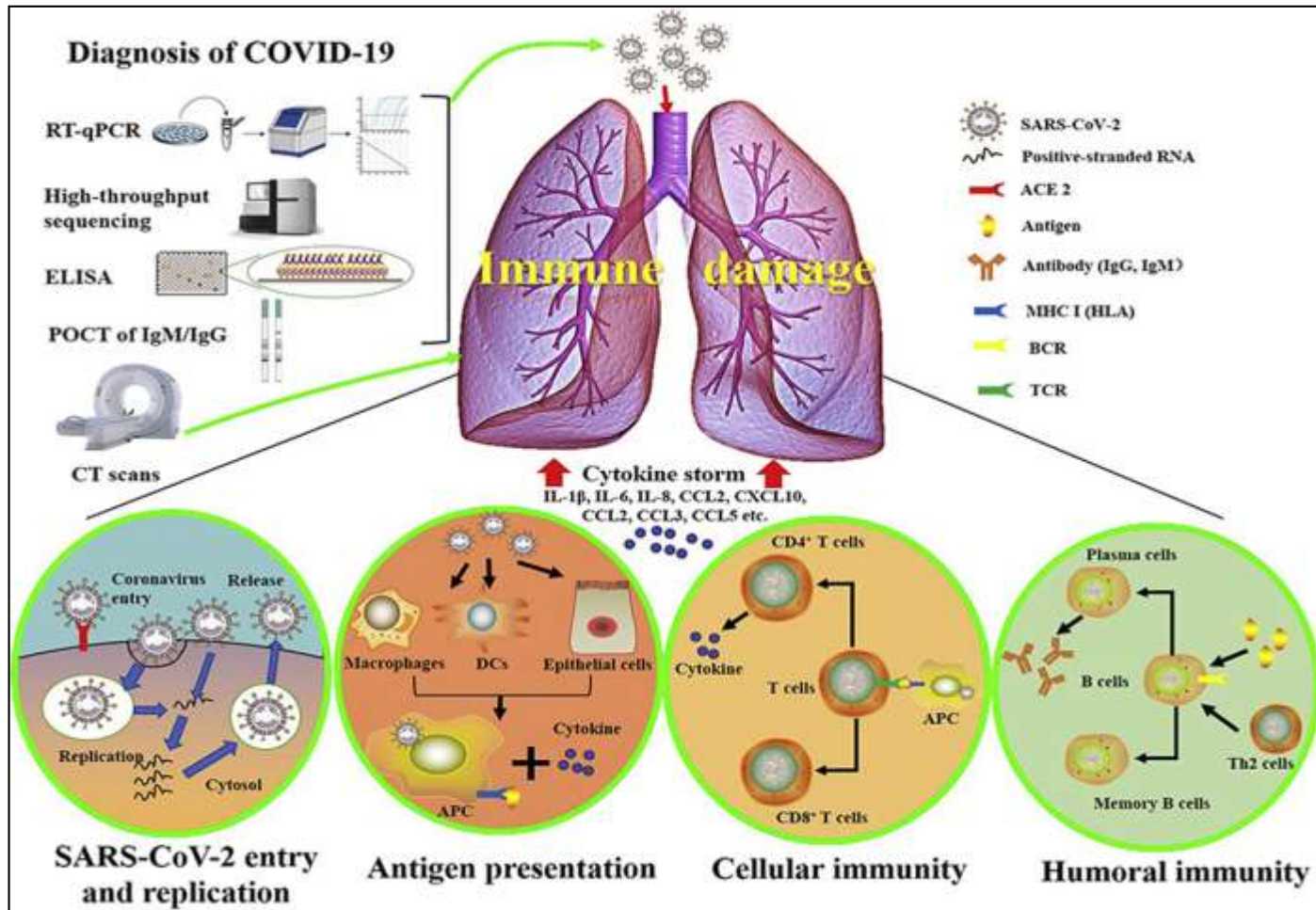
Роль в терапии	Заключение	Уровень доказательств
EBV		
mTORi для профилактики ПТЛЗ	De novo mTORi не играют роли в профилактике ПТЛЗ	Низкий
Конверсия на mTORi при лечении ПТЛЗ (EBV+)	Улучшение выживаемости реципиентов в сравнении с только редукцией иммуносупрессии	Низкий
HHV-8		
mTORi при лечении HHV-8+саркомы Капоши	mTORi дают пользу при лечении HHV-8+саркомы Капоши	Средний
ВИЧ		
mTORi при ВИЧ-инфекции	mTORi снижают репликацию ВИЧ	Низкий

Особенности COVID-19 после ТП

- Пандемия новой инфекции повлияла на реализацию программ трансплантации и наблюдение пациентов во всех странах
- Практически у всех пациентов с COVID-19 в той или иной степени **нарушается функция ренального трансплантата:**
 - из-за отторжения после снижения иммуносупрессии или использования терапии интерферонами
 - из-за лекарственных взаимодействий с лопинавиром/ритонавиром и трудностью поддержания стабильной концентрации ингибиторов кальцинейрина в крови
- Течения болезни может быть разным, но отмечается **тенденция к более тяжелому течению**, высокой частоте госпитализаций, в т.ч. – в РО
- Иногда **трудно определить, чем вызвана лимфопения** – вирусом или иммуносупрессивными препаратами
- Летальность больных после ТП достигает **20% и более**



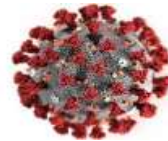
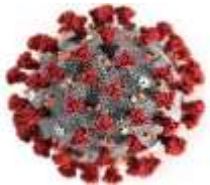
Тяжелые и фатальные случаи COVID-19 сопровождаются цитокиновым штормом



У пациентов с цитокиновым штормом предпринимаются попытки применения антицитокиновых препаратов. Однако препаратов с доказанным влиянием на новый коронавирус нет

Возможное влияние иммуносупрессивных препаратов на SARS-CoV-2

Препарат	Взаимодействие с SARS-CoV-2
Кортикостероиды	Могут быть полезны при SARS-CoV. Менее ясно – при SARS-CoV-2
Микофенолаты	Несмотря на противовирусный эффект, могут усугублять тяжесть COVID-19
Такролимус	Обладает <i>in vitro</i> противовирусным эффектом против коронавирусов. Влияние на SARS-CoV-2 – пока не ясно
Анти-CD25 антитела	Данных нет
CTLA-4 IgG (Белатасепт)	Данных нет



«За» и «против» продолжения применения СНИ у реципиентов ренального трансплантата с COVID-19



Решение о продолжении или прекращении (снижении дозы) ингибиторов кальцинейрина должно быть индивидуальным, с учетом иммунологического риска, тяжести пневмонии, характера противовирусной терапии

Экспертное мнение рабочей группы DESCARTES об иммуносупрессивной терапии у реципиентов РТ при пандемии COVID-19

DESCARTES (Developing Education Science and Care for Renal Transplantation in European States)

Общие соображения:

1. По аналогии с другими инфекционными заболеваниями считается, что пациенты с трансплантацией почек в условиях иммуносупрессии подвергаются **более высокому риску неблагоприятных исходов COVID-19**
2. Приведенные ниже схемы действительны только для пациентов, которые **наблюдаются более 3 месяцев после ТП и не имеют недавнего острого отторжения в анамнезе. Пациенты в раннем послеоперационном периоде и с отторжением должны получать иммуносупрессию на индивидуальной основе**

Экспертное мнение рабочей группы **DESCARTES** об иммуносупрессивной терапии у реципиентов РТ при пандемии COVID-19

Коррекция иммуносупрессии:

- 1. Бессимптомные пациенты, с неизвестным статусом COVID-19 (амбулаторные, стабильные пациенты):**
→ Без изменений иммунодепрессантов
- 2. Легкое заболевание (легкие симптомы со стороны верхних дыхательных путей и/или ЖКТ, температура $<38^{\circ}\text{C}$ и нет симптомов пневмонии COVID-19, насыщение кислородом $>95\%$, ЧД $<25/\text{мин}$); нет признаков пневмонии ни на рентгенограмме грудной клетки, ни на КТ:**
→ Если пациент находится на тройной терапии: **Прекратить ММФ/ Аза / mTORi, продолжать двойную терапию CNI и стероидами.**
→ Если пациент на двойной терапии: продолжить двойную терапию.
Если двойная терапия без стероидов: для CNI + ММФ / mTORi, рассмотреть возможность замены ММФ/ mTORi на низкие дозы стероидов. Если используется ММФ+ mTORi, заменить ММФ или mTORi низкими дозами стероидов.
→ Рассмотреть возможность ↓ дозы CNI (до нижней границы терапевтического диапазона в соответствии с иммунологическим риском), если в первые 3-5 дней нет улучшения.

Экспертное мнение рабочей группы **DESCARTES** об иммуносупрессивной терапии у реципиентов РТ при пандемии COVID-19

- 3. Пациенты с признаками легкой пневмонии COVID-19 (насыщение кислородом 94-95%, ЧД 25-29 / мин; или подозрение на поражения при рентгенографии грудной клетки или КТ):**
- а. Пациенты с высоким риском из-за возраста 70+ или сопутствующих заболеваний и факторов риска (диабет, сердечные или легочные заболевания, курение, ИМТ > 30 кг / м², рСКФ < 30 мл / мин / 1,73 м², терапия лимфоцит-истощающими антителами в течение предыдущих 3 -6 месяцев):** → прекратить прием ММФ/Аза/mTORi, прекратить CNI, увеличить (или начать) стероиды 15-25 мг / день
 - б. Пациенты без высокого риска (как определено выше):** → Прекратить МРА AZA /mTORi, продолжать двойную терапию CNI-стероидами. Всегда снижать уровни CNI до следующих целевых:
CsA: 50 ± 15 нг/мл, TAC: 3 ± 1 нг/мл. Продолжать прием стероидов в поддерживающей дозе.
 - с. У пациентов, начинающих антиретровирусное лечение, прекращают прием CNI и проводят мониторинг**

4. Пациенты с тяжелой пневмонией COVID-19 (насыщение кислородом <94% в воздухе помещения, частота дыхания ≥ 30 / мин), нестабильное или ухудшающееся течение или необходимость неинвазивной вентиляции или перевода в отделение интенсивной терапии (с механической ИВЛ или без нее):

→ Прекратить прием всех препаратов IS, кроме стероидов, увеличить / начать прием стероидов в дозе 15-25 мг / день (или выше, в соответствии с местной практикой).
Тщательно продумать возможность продолжения применения низкой дозы CNI (CsA или TAC) у пациентов с более высоким риском отторжения

Экспертное мнение рабочей группы **DESCARTES** об иммуносупрессивной терапии у реципиентов РТ при пандемии COVID-19

Лекарственное взаимодействие между гидроксихлорохином, антиретровирусными препаратами и иммуносупрессантами:

1. Несмотря на то, что цитируемый источник (www.covid19-druginteractions.org) указывает на возможное увеличение воздействия циклоспорина, такролимуса и mTORi при использовании с гидроксихлорохином, при тщательном поиске в Pubmed было обнаружено только два случая повышенного уровня CsA. **Поскольку хлорохин/гидроксихлорохин назначают обычно в течение 5 дней, предпочтительно, но не обязательно, следовать минимальным уровням циклоспорина, такролимуса и mTORi в этих условиях.**
2. Пациенты, начинающие прием **антиретровирусных препаратов, содержащих ритонавир или кобицистат, должны прекратить прием ингибиторов mTOR и CNI.** Если целью является продолжение приема такролимуса, его следует применять только тогда, когда уровень в крови <5 нг/мл, а доза не должна превышать 0,5 мг (↓ дозы до 1/20- /1/50 от исх). Циклоспорин следует назначать только при уровнях ниже 50 нг/ мл (общее снижение дозы до 1/5 или ниже, принимать один раз в день)

Заключение

1. Вирусные инфекции после трансплантации органов являются значимой причиной заболеваемости и летальности пациентов, а также потерь трансплантатов
2. Предупреждение ЦМВ-, ВКВ-, EBV-, HHV-8 –инфекции и других вирусных осложнений является важнейшей стратегией ведения реципиентов с трансплантатами солидных органов
3. Применение протоколов иммуносупрессии, способных снижать частоту вирусных инфекций, - одно из перспективных направлений снижения частоты посттрансплантационных инфекционных и неинфекционных осложнений и улучшения результатов трансплантации в целом
4. Трансплантологическое сообщество должно быть готово ответить на вызовы, связанные с появлением новых возбудителей инфекций (изменения маршрутизации пациентов, экстренная разработка протоколов лечения, ускоренное проведение клинических исследований)