

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

Е.И. Прокопенко, Н.Е. Будникова
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Viral infections and renal transplantation

E.I. Prokopenko, N.E. Boudnikova

Ключевые слова: вирусы, трансплантация почки, иммуносупрессия.

Вирусы гепатита

В настоящее время известно несколько вирусов гепатита (А, В, С, D, Е, G и др.), и число открытых вирусов продолжает расти. Однако в клинической трансплантологии наибольшее значение имеют 2 вируса: вирус гепатита В (HBV) и вирус гепатита С (HCV). В нашей стране распространенность вирусных гепатитов среди пациентов диализных центров и реципиентов почечного трансплантата достаточно высока [2, 3].

HCV является важнейшей причиной заболеваний печени после трансплантации почки. Он представляет собой однонитчатый РНК-содержащий вирус сферической формы размерами около 50 нм, геном которого соответствует таковому флавовирусам. HCV-полимераза обладает низкой транскрипционной точностью, что приводит к значительной вариабельности генома (как и у других РНК-содержащих вирусов). Вариабельность HCV служит причиной того, что организм оказывается не в состоянии выработать длительный защитный иммунитет. Поэтому становится возможным персистенция вируса у многих больных («эффект иммунного ускользания») [4].

Источниками инфицирования реципиентов почечного трансплантата (до того, как стал осуществляться HCV-скрининг) были контаминированные препараты крови, нозокомиальная передача вируса в отделениях гемодиализа и сам трансплантат [49]. В недавнем крупном американском исследовании было показано, что HCV-позитивность в момент трансплантации ассоциировалась с мужским полом реципиента, трупным донором, длительностью диализа до трансплантации, предшествующей трансплантацией, HCV-позитивностью донора, возрастом реципиента (но не донора), уровнем альбумина, употреблением алкоголя, повышенным числом госпитализаций [10]. Среди больных в «листе ожидания» доля пациентов, имеющих антитела анти-HCV (анти-HCV«+»), колеблется от 10 до 30% [76]. У большинства этих пациентов (70–95%) определяется в сыворотке РНК HCV. Малая часть кандидатов на трансплантацию почки имеет РНК вируса в сыворотке, но не имеет анти-HCV-антител.

Данные о влиянии гепатита С на выживаемость больных после трансплантации почки несколько противоречивы. Известно, что анти-HCV-позитивные реципиенты почечного трансплантата имеют повышенный риск смерти по сравнению с неинфицированными реципиентами [29, 46]. Повышенная летальность обусловлена в основном инфекциями, кроме того, свою долю вносят цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Однако в недавнем исследовании показано, что с повышенной летальностью коррелирует только HCV-инфекция, развившаяся *после* трансплантации, а хроническая HCV-инфекция *до* трансплантации не оказывает существенного влияния на выживаемость реципиентов [15]. Для большинства анти-HCV«+» пациентов соотношение риск/польза складывается в пользу трансплантации почки. Выживаемость анти-HCV«+» больных, оставшихся в «листе ожидания», оказалась существенно ниже, чем у HCV-позитивных пациентов, которым была пересажена почка [39]. Описана серия успешных трансплантаций почки по поводу развития терминальной ХПН у HCV-инфицированных больных после трансплантации печени с хорошей функцией печеночного трансплантата [47].

Перед внесением HCV«+» больных в «лист ожидания» необходимо их тщательное обследование для выявления пациентов с хроническим активным гепатитом и циррозом печени. Для оценки активности гепатита обычно используется определение печеночных ферментов и РНК HCV в крови. Хотя постоянное или периодическое повышение трансаминаз не всегда соответствует морфологически подтвержденному прогрессирующему заболеванию печени у HCV-инфицированных больных, нормальный уровень сывороточных трансаминаз часто сопровождается нормальной или близкой к нормальной гистологической картиной печени [14]. Но все же следует учитывать, что в ряде случаев биопсия печени у диализных больных выявляет хронический активный гепатит при нормальном уровне печеночных ферментов [61]. Нет однозначной зависимости и между наличием/отсутствием РНК вируса в крови и результатами гистологического исследования [45, 76]. На практике диализных анти-HCV«+» пациентов

с нормальным уровнем трансаминаз и отсутствием РНК HCV в крови обычно сразу включают в «лист ожидания». При повышении печеночных ферментов большинство авторов рекомендует выполнять биопсию печени [45, 46, 80]. Гистологический диагноз активного заболевания печени имеет принципиально важное значение, поскольку пациентам с выявленным хроническим активным гепатитом следует провести курс лечения интерфероном-альфа до трансплантации, а больных с циррозом печени – исключить из «листа ожидания» трансплантации почки. В ряде стран диализные пациенты с циррозом печени рассматриваются как кандидаты на одновременную трансплантацию почки и печени. Проведение интерферонотерапии возможно именно в претрансплантационном периоде, поскольку назначение интерферона-альфа способствует развитию острого отторжения почечного трансплантата, в том числе в отдаленные сроки после трансплантации [32, 71].

У больных с активным гепатитом С на гемодиализе предлагается длительное лечение (не менее 12 месяцев) достаточно высокими дозами интерферона-альфа – по 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Показано, что именно продолжительный курс интерферонотерапии обеспечивает длительную ремиссию гепатита. В процессе лечения происходит нормализация АЛТ, очищение плазмы от HCV РНК. К сожалению, хороший вирусологический ответ сохраняется только у 33% больных через 6 мес. после окончания лечения [30]. Лучше отвечают на терапию интерфероном пациенты с генотипом 3а. Эти данные, однако, получены на небольшом числе больных [23]. Тем не менее лечение интерфероном показано диализным больным, так как существенно влияет на прогрессирование заболеваний печени после трансплантации. Гистологические исследования биоптатов печени, выполненные через год после трансплантации почки у анти-HCV «+» реципиентов показали, что у больных, получивших до трансплантации курс терапии интерфероном-альфа, гистологический индекс активности гепатита был значимо ниже по сравнению с пациентами контрольной группы [31]. Во время лечения интерфероном пациенты обычно остаются в «листе ожидания». Если трансплантация почки выполняется до планового окончания курса интерферонотерапии, то лечение интерфероном прекращается.

Отечественные авторы предприняли попытку лечения вирусных гепатитов В и С у пациентов на гемодиализе рекомбинантным интерлейкином-1-бета (беталейкином). Полученные данные свидетельствуют о снижении частоты клинических проявлений хронических вирусных гепатитов в раннем посттрансплантационном периоде у больных, получивших до трансплантации курс терапии беталейкином, по сравнению с пациентами контрольной группы [6].

Вопрос о пригодности для трансплантации почек от HCV-инфицированных доноров решается с учетом нескольких факторов. Если трансплантировать органы от таких доноров HCV-негативным реципиентам, то почти всегда развивается первичная HCV-инфекция с повышением печеночных ферментов примерно у половины больных [58]. Хотя в течение 5 лет после трансплантации у этих больных не отмечено повышения летальности, общепринятой точкой зрения является отказ от трансплантации почек от HCV-позитивных доноров

HCV-негативным реципиентам. В то же время пересадка почки HCV-позитивным реципиентам от HCV-инфицированных доноров считается относительно безопасной. При таком типе трансплантаций не отмечено повышения доли реципиентов с повышением печеночных ферментов в сравнении с HCV-инфицированными больными, получившими орган от HCV-негативных доноров [8]. Но при этом у большинства реципиентов, не имевших РНК HCV до трансплантации, после операции начинает определяться РНК вируса в сыворотке [48]. Рациональным подходом был бы подбор пары донор–реципиент в соответствии с генотипом HCV, однако на практике это не осуществимо. Решение о трансплантации почки HCV-инфицированному реципиенту от анти-HCV-позитивного донора принимается с учетом положений национального закона о трансплантации и с согласия реципиента.

После трансплантации почки у больных с HCV-инфекцией необходим особенно тщательный мониторинг показателей функции печени, почечного трансплантата и репликации вируса (HCV РНК). Прогрессирующее заболевание печени чаще развивается в отдаленные сроки после пересадки. Эволюция поражения печени, индуцированного вирусом гепатита С, более медленная, чем при инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV). Описано необычно быстрое клиническое и гистологическое прогрессирование поражения печени при инфицировании HCV во время или после трансплантации при отсутствии у реципиентов анти-HCV-антител [55].

При исследовании биоптатов печени HCV-позитивных реципиентов, полученных в отдаленные сроки после трансплантации почки (сроки наблюдения после операции не менее 5 лет), наиболее частой гистологической находкой был хронический активный гепатит – у 36% больных, цирроз печени был выявлен у 5% реципиентов [69]. При этом не было обнаружено взаимосвязи между гистологической картиной печени и типом иммуносупрессии. Уровень РНК HCV в крови и генотип вируса не влияют на течение заболевания печени [34, 49].

В раннем посттрансплантационном периоде реципиенты с HCV-инфекцией обычно имеют хорошее качество жизни, за исключением больных, у которых развивается фиброзный холестатический гепатит (ФХГ) [79]. Это серьезное заболевание наблюдается у анти-HCV-позитивных больных в ранние сроки после трансплантации, нередко в первые 6 месяцев. Впервые ФХГ был описан как специфическая манифестация HBV-инфекции с быстрым развитием печеночной недостаточности у пациентов после трансплантации печени. ФХГ при HCV-инфекции имеет аналогичную клиническую и морфологическую картину: у пациентов отмечается желтуха, гипербилирубинемия, повышение уровней щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы при умеренном повышении АЛТ, признаки прогрессирующей печеночной недостаточности, гистологически выявляется диффузный фиброз, лейкоцитарная инфильтрация, холестаз различной степени [53]. У реципиентов ренального трансплантата описан ФХГ с повреждением общего желчного протока [22]. При появлении у HCV-позитивного больного холестатического синдрома с явлениями печеночной недостаточности показана немедленная биопсия пе-

чени и (при подтверждении диагноза ФХГ) лечение альфа-интерфероном. Положительный эффект может дать также снижение иммуносупрессии, в том числе – отмена азатиоприна [22, 53].

Описана связь HCV-инфекции с различными типами гломерулярных поражений, иногда возвратных, но чаще развивающихся *de novo* [35, 50]. Более часто у HCV-положительных больных встречается мембрано-пролиферативный гломерулонефрит *de novo* (или мезангиокапиллярный согласно отечественной классификации) – примерно в 45% биоптатов, в то время как у HCV-негативных реципиентов – только в 6%, несколько реже обнаруживается мембранозный гломерулонефрит – в 18% биоптатов (у пациентов без гепатита С – примерно в 8%) [19]. Гломерулонефриты *de novo* у пациентов с гепатитом С часто характеризуются быстрым ухудшением функции ренального трансплантата и имеют более неблагоприятный прогноз, чем у больных без HCV-инфекции. В план обследования таких пациентов целесообразно включать определение криоглобулинов, комплемента и ревматоидного фактора. Имеются также данные о развитии ренальной тромботической микроангиопатии, ассоциированной с антителами к кардиолипину, у HCV-положительных реципиентов почечного трансплантата [9]. Появились сообщения о возможном влиянии вирусного гепатита С на развитие сахарного диабета после трансплантации почки [75], хотя М.А. Gentil с соавторами не удалось подтвердить более высокую частоту посттрансплантационного сахарного диабета у HCV-положительных реципиентов [27].

Реципиенты с вирусным гепатитом С, как и больные с гепатитом В, имеют более высокий риск развития угрожающих жизни инфекционных осложнений: цитомегаловирусной инфекции, пневмоцистоза, туберкулеза, сепсиса [66]. Сепсис является одной из ведущих причин смерти больных с ренальным трансплантатом, страдающих хроническими прогрессирующими заболеваниями печени. Именно поэтому у HCV-положительных больных необходим индивидуальный подход к выбору протокола иммуносупрессивной терапии. Обычно рекомендуется по возможности избегать назначения ОКТ₃, АТГ или АЛГ, показана также ранняя редукция иммуносупрессии в поддерживающем периоде. Недавно проведенное исследование показало, что мофетила микофенолат может быть включен в схему базисной иммуносупрессии у больных с хроническим гепатитом С, по крайней мере у реципиентов с низким уровнем репликации вируса [70]. При амбулаторном наблюдении необходима настороженность в отношении возможного возникновения инфекционных осложнений.

Лечение гепатита С после трансплантации почки представляет собой сложную задачу. Применять интерферон-альфа не рекомендуется, так как он способствует развитию острого отторжения трансплантата [32, 68]. Единственным исключением из этого правила является необходимость интерферонотерапии при ФХГ. В остальных случаях можно попытаться повлиять на течение процесса в печени снижением иммуносупрессии. Воздействие рибавирина у данной категории пациентов пока изучено недостаточно.

HBV-инфекция является второй по частоте причиной поражения печени у реципиентов ренального трансплантата [46]. Вирус гепатита В – это ДНК-содер-

жащий вирус диаметром 42 нм (частица Дейна). При высокой концентрации вируса (10^{12} частиц вируса в 1 мл и более) минимальных следов крови (0,0001 мл) оказывается достаточно, чтобы вызвать острый вирусный гепатит В [4]. В последнее время частота гепатита В в отделениях гемодиализа значительно снизилась, причиной тому послужила изоляция HBsAg-положительных больных и введение плановой вакцинации против гепатита В больным ХПН в преддиализной стадии. В европейских странах доля пациентов с HBV-инфекцией в «листе ожидания» составляет менее 0,1% [28]. В России, к сожалению, этот показатель достигает 7% [6]. Хронический вирусный гепатит В оказывает существенное отрицательное влияние на выживаемость больных после трансплантации почки: HBsAg-положительные реципиенты имеют более высокий риск смерти при длительном наблюдении, чем HBsAg-негативные больные [15]. Наиболее частые причины смерти пациентов с гепатитом В – печеночная недостаточность и различные инфекции. У реципиентов с HBV-инфекцией, как и у больных с вирусным гепатитом С, после трансплантации может наблюдаться развитие ФХГ с быстро прогрессирующей печеночной недостаточностью [41].

P. Mathurin и др. показали, что 10-летняя выживаемость реципиентов с HBV-инфекцией была всего 55%, в то же время этот показатель у реципиентов без серологических маркеров HBV- и HCV-инфекции составил 80% [46]. Однако в исследовании S. Fornacion et al. не было выявлено существенного влияния хронического вирусного гепатита В на выживаемость больных после трансплантации почки, несмотря на продолжающуюся репликацию вируса и прогрессирование заболевания печени [26]. Противоречивые результаты данных исследований, возможно, могут в какой-то степени объясняться различными протоколами иммуносупрессии и разной степенью поражения печени в момент трансплантации.

Важным является вопрос о возможности использования органов от доноров, инфицированных вирусом гепатита В. В большинстве случаев трансплантация органов от HBsAg-положительных доноров считается неприемлемой. Однако в некоторых странах (например в Испании) согласно национальному закону практикуется трансплантация почки от HBV-положительного донора уже инфицированному HBV реципиенту или активно и пассивно иммунизированному больному [13, 17].

Повторные биопсии, выполненные в посттрансплантационном периоде, показали прогрессирование патологического процесса в печени у HBV-положительных больных [60, 65]. По данным крупного центра трансплантации, гистологическое ухудшение при повторной биопсии через 66 месяцев наблюдалось у 85 из 101 реципиента с HBsAg-емией, из них у 42% был диагностирован хронический активный гепатит и у 28% цирроз печени [26]. Гепатоцеллюлярная карцинома развивается чаще всего у больных с циррозом печени. Имеются данные, что рак печени чаще встречается у HBsAg-положительных реципиентов почечного трансплантата, чем в общей популяции больных с HBsAg. Недавно было показано, что развитие цирроза печени и печеночной недостаточности у больных с длительно функционирующим почечным трансплантатом тесно связано с существованием у них сложной популяции

мутантных HBV. Мутации затрагивают в основном 3 важных субгеномных региона: ядерный (core) промотор, С-ген и пре-S-регион [63].

Вопрос о целесообразности включения в «лист ожидания» пациентов с хроническим гепатитом В нельзя считать окончательно решенным, поскольку пока нет данных больших сравнительных исследований, касающихся прогрессирования заболеваний печени на диализе и после трансплантации почки у таких больных. Считается возможным выполнение пересадки почки HBsAg-положительным больным после проведения тщательного отбора кандидатов. Так, больным с циррозом печени, портальной гипертензией и печеночной недостаточностью без репликации вируса рекомендуется продолжить диализное лечение или обсудить возможность комбинированной трансплантации печени и почки [28]. При отсутствии цирроза риск трансплантации оценивается по серологическим маркерам вирусного гепатита и данным биопсии печени. Наличие в сыворотке ДНК HBV и/или HBeAg, тяжелого хронического активного гепатита, позволяет отнести пациента к группе высокого риска развития фатального заболевания печени после трансплантации. Таким пациентам можно попытаться провести курс интерферонотерапии и при получении положительного эффекта (снижение активности заболевания печени) выполнить трансплантацию. Больные без маркеров высокого риска обычно включаются в «лист ожидания», при этом пациентов необходимо информировать о степени риска и преимуществах трансплантации почки в сравнении с диализным лечением [37]. E. Goffin с соавт. показали, что большинство HBV-положительных больных после трансплантации почки имеют хорошее качество жизни и удовлетворительную функцию трансплантата в течение многих лет [28].

В первый год после трансплантации у HBV-положительных реципиентов обычно не наблюдается клинических проявлений заболевания печени, но сочетанное воздействие вируса гепатита В и иммуносупрессивной терапии приводит к существенному возрастанию риска оппортунистических инфекций, вызванных *P. Carinii*, *Aspergillus*, *L. Monocytogenes*, между первым и шестым месяцами посттрансплантационного периода [24]. Реципиентам с HBV-инфекцией необходимо тщательное наблюдение, включающее оценку клинической симптоматики (в особенности при эпизодах лихорадки), лабораторное исследование функции трансплантата и печени, а также определение серологических маркеров гепатита В. Для оценки репликации вируса рекомендуется определять ДНК HBV с помощью ПЦР [26]. Пациентам с симптомами активного гепатита выполняется определение полного профиля маркеров гепатита В и гепатита D. Биопсия печени показана реципиентам с активным гепатитом и быстрым повышением уровня АЛТ в 3 и более раз по сравнению с верхней границей нормальных значений, по крайней мере, при трех повторных обследованиях, а также больным, которым планируется противовирусное лечение. Особенно необходимо гистологическое исследование печени больным с явлениями холестаза и печеночной недостаточности. В этих случаях рекомендуется неотложное выполнение биопсии печени [16]. HBsAg-положительным больным обычно назначается

стандартная индукционная иммуносупрессия, но рекомендуется по возможности не назначать ОКТ₃, АТГ или АЛГ [52]. В отдаленном периоде при развитии гепатита В снижение иммуносупрессии частично предотвращает развитие тяжелых осложнений.

Реципиентам почечного трансплантата с активной репликацией HBV (имеющим HBeAg и ДНК HBV в сыворотке) показана активная терапия. Как уже было сказано выше, лечение интерфероном-альфа после трансплантации чревато развитием отторжения трансплантата, хотя отдельные авторы описывают успешную терапию HBV-инфекции этим препаратом без ухудшения функции пересаженной почки [62]. Новый этап в лечении гепатита В после трансплантации почки начался с введением в клиническую практику трансплантологии ламивудина – препарата, первоначально предложенного для лечения больных с ВИЧ-инфекцией. Ламивудин является ингибитором не только обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека, но и HBV-ДНК-полимеразы. К настоящему времени в ряде исследований показано, что применение ламивудина в дозе 100–150 мг/сут у реципиентов с хронической HBV-инфекцией является эффективным, не сопровождается развитием побочных эффектов и не требует изменения иммуносупрессивной терапии [36, 38, 57, 72]. Ламивудин оказывал благоприятное воздействие даже на течение фульминантной печеночной недостаточности, вызванной реактивацией HBV у пациентов с почечным трансплантатом: применение ламивудина снизило летальность среди таких больных со 100 до 40% [43]. Однако длительное использование ламивудина у части больных сопровождается развитием генотипической резистентности вируса к препарату. Основной причиной считается возникновение мутаций в участке тирозин-метионин-аспартат-аспартат (YMDD) гена HBV-полимеразы [25, 38].

Мониторинг вирусной нагрузки с помощью количественной ПЦР во время длительного лечения ламивудином позволяет рано предсказать возможность появления ламивудин-резистентных штаммов [64]. Тактика лечения пациентов с резистентностью к ламивудину окончательно не разработана. Лечение фамцикловиrom в таких случаях чаще бывает неэффективным, так как мутация метионин → валин в позиции 550, обуславливающая резистентность к ламивудину, ассоциирована с мутацией лейцин → метионин в позиции 526, вызывающей резистентность к фамцикловиру. Но иногда могут появляться необычные ламивудин-резистентные варианты вируса, чувствительные к фамцикловиру [74]. Анализ мутаций штамма HBV может помочь в выборе противовирусной терапии. Резистентность к ламивудину часто сопряжена с очень тяжелым течением вирусного гепатита В, развитием печеночной недостаточности и летальным исходом. Интересным представляется клиническое наблюдение M.G. Peters и др., выполнивших у реципиента ренального трансплантата с резистентной к ламивудину HBV-инфекцией и субмассивным некрозом печени экстренную трансплантацию печени. Последующим лечением адефовиrom дипивоксилom и HBV-специфическим иммуноглобулином удалось не только спасти жизнь больной, но и добиться HBV-ДНК-негативности и нормальной функции пересаженной печени [59]. Вообще с адефовиrom дипи-

воксилом гепатологи связывают большие надежды. В России этот препарат пока не зарегистрирован. Для оценки его эффективности в лечении вирусных гепатитов после трансплантации почки необходимо получение результатов соответствующих исследований.

В последние несколько лет появились работы, посвященные изучению у больных терминальной ХПН относительно недавно открытых вирусов гепатита – вируса гепатита G (HGV), вируса гепатита E (HEV) и вируса ТТ (TTV). Было показано, что распространенность HGV-инфекции очень высока среди больных на гемодиализе и у реципиентов ренального трансплантата: РНК HGV обнаруживалась у 14–26%, а антитела к вирусу – у 17–40% больных с функционирующим трансплантатом [11, 21, 73], в отделениях гемодиализа доля больных, у которых обнаруживалась HGV-вирия, составила 12–16% [33, 40]. Среди пациентов с HGV-инфекцией много больных, коинфицированных вирусом гепатита С – около 40%, с другой стороны – у 28% HCV-положительных больных обнаруживается РНК HGV [21, 67]. Ряд авторов считает, что развитие HGV-инфекции не зависит от HCV-статуса [11, 33]. Однако обнаружено определенное взаимодействие этих вирусов у больных с иммуносупрессией: уровень РНК HCV оказался значимо ниже у HCV-положительных пациентов, коинфицированных HGV, чем у больных без HGV [21]. По мнению большинства авторов, *HGV-инфекция не оказывает отрицательного влияния на функцию печени у реципиентов ренального трансплантата*. Считается также, что инфицирование этим вирусом не нарушает функцию трансплантированной почки, хотя L. Rostaing и др. обнаружили более высокую частоту развития острого отторжения трансплантата у HGV-РНК-положительных/HCV-положительных реципиентов, чем у HGV-РНК-негативных/HCV-положительных больных. Примечательно, что в этом же исследовании мультивариантный анализ не подтвердил значения HGV-РНК-положительности в момент трансплантации как независимого фактора развития острого отторжения [67]. Описан впервые мембранопротрофирующий гломерулонефрит почечного трансплантата 1-го типа, ассоциированный с HGV-инфекцией (у пациента был обнаружен геном вируса в мононуклеарах периферической крови и в почечном биоптате, но не в ткани печени) [12].

Исследование, в которое были включены бразильские реципиенты почечного трансплантата, показало высокую распространенность TTV-инфекции у данной категории больных. ДНК TTV была выявлена в крови 53,8% больных с ренальным трансплантатом и только у 10% здоровых лиц [78]. Значимых различий в клиническом исходе у TTV-положительных и TTV-негативных лиц обнаружено не было. По-видимому, существенного значения в развитии заболеваний печени у больных после трансплантации почки ТТ-вирус не имеет.

Вирус гепатита E (HEV) является РНК-содержащим вирусом, передающимся аналогично вирусу гепатита А – фекально-оральным путем. Острый гепатит, вызванный этим вирусом, встречается преимущественно в странах с тропическим и субтропическим климатом. Однако недавно эндемичные очаги HEV-инфекции были обнаружены в Европе. Например в Северо-Западной Греции частота встречаемости антител к HEV оказалась значимо выше у пациентов на гемодиализе

по сравнению со здоровыми донорами крови, а в одном из отделений гемодиализа доля анти-HEV-положительных больных по непонятным причинам была очень высока – 9,7% [20]. Таким образом, как уже было отмечено, из большого количества гепатотропных вирусов основными этиологическими агентами заболеваний печени у реципиентов ренального трансплантата являются вирусы гепатита В и С.

Парвовирус В19 (PV В19)

Парвовирус (PV) В19 известен в основном как вирус, способный вызывать хроническую апластическую анемию у иммунокомпрометированных лиц, в том числе у реципиентов почечного трансплантата [7, 56]. Источником инфицирования данным вирусом могут быть больные не только с острой, но и с хронической PV В19-инфекцией. Описана внутрибольничная вспышка PV В19-инфекции в отделении трансплантации почки, подтвержденная молекулярно-генетическим анализом штаммов вируса [44]. Инфекция PV В19 должна обязательно включаться в дифференциальную диагностику у реципиентов ренального трансплантата с персистирующей анемией и низким числом ретикулоцитов, при этом следует исключить более распространенные причины анемии: желудочно-кишечные кровотечения, дефицит железа и/или витаминов, гемолиз, токсичность лекарственных препаратов [18, 56]. При анемии, индуцированной вирусом, исследование костного мозга выявляет эритроидную гипоплазию и единичные гигантские пронормобласты с внутриядерными включениями, характерные для PV В19-инфекции. Этиология заболевания подтверждается обнаружением ДНК PV В19 в крови и костном мозге. В лечении анемии доказана эффективность внутривенного введения коммерческого иммуноглобулина [7, 18, 51, 56]. Однако у части больных терапию иммуноглобулином приходится дополнять изменением режима иммуносупрессии. Имеются сообщения, что развитию PV В19-зависимой анемии может способствовать применение такролимуса [18, 77]. Такролимус сам может вызывать апластическую анемию, но показано также, что этот препарат замедляет элиминацию PV В19 у реципиентов ренального трансплантата. Поэтому при недостаточной эффективности лечения иммуноглобулином у реципиентов с PV В19-анемией рекомендуется заменять такролимус циклоспорином А.

В последнее время описаны и другие проявления PV В19-инфекции у больных после трансплантации почки. Хроническая PV В19-инфекция сама по себе и в сочетании с HCV-инфекцией повышает частоту дисфункции печени у реципиентов [42]. Недавно описано несколько случаев тромботической микроангиопатии с поражением ренального трансплантата, вызванной PV В19 [54]. Нарушение функции трансплантата возникло у 4 пациентов после появления общих симптомов (общей слабости, лихорадки, артралгий, анемии и тромбоцитопении). При исследовании биоптатов пересаженной почки выявлена во всех случаях тромботическая микроангиопатия, а также в ткани трансплантата обнаружен геном PV В19. Имеется наблюдение развития коллабирующей гломерулосклерозии трансплантата *de novo*, вызванной парвовирусом В19 [51]. По-видимому, при нарушениях

функции трансплантированной почки, сопровождающихся общей симптоматикой вирусной инфекции и апластической анемией, следует иметь в виду PV B19 как возможную причину дисфункции трансплантата.

Кратко напомним о роли в трансплантологии вируса ВК из группы полиомавирусов (ВКВ) и вируса герпеса человека 8-го типа (HHV-8). В отечественной литературе есть подробные сообщения со ссылками на иностранные источники, посвященные этому вирусу [1, 5]. ВКВ является этиологическим фактором полиомавирусной нефропатии трансплантата с прогрессирующим снижением его функции при отсутствии системных проявлений (основой диагностики является выявление в биоптате характерных интрануклеарных включений в эпителиальных клетках, а также обнаружение в осадке мочи т. н. «десоу»-клеток). Основным в лечении полиомавирусной нефропатии трансплантата является снижение иммуносупрессии. HHV-8-инфекция способствует развитию у пациентов с иммуносупрессией саркомы Капоши (СК) – опухоли, относящейся к злокачественным новообразованиям кровеносных сосудов и характеризующейся хаотичным несовершенным ангиогенезом, пролиферацией веретенообразных клеток и инфильтрацией иммунокомпетентными клетками. У реципиентов ренального трансплантата нередко наблюдается агрессивное течение СК. Наиболее часто при СК, кроме кожи, поражаются лимфоузлы, желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути. Оптимальная схема лечения СК у больных после трансплантации почки окончательно не разработана: применяются по отдельности и в различных сочетаниях хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия, предпринимаются попытки использовать интерферон-альфа. Тем не менее наиболее эффективным методом лечения иммуносупрессивной СК остается редукция или полная отмена иммуносупрессивной терапии. После отмены иммуносупрессии часто происходит полная регрессия опухоли, иногда даже при наличии висцеральных узлов. Отрицательным моментом является высокая частота развития отторжения и потери функции трансплантата, поэтому проблема профилактики и лечения HHV-8-инфекции и СК требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Ватазин АВ, Молочков ВА, Казанцева ИА. и др. Саркома Капоши у больных после трансплантации почки (опыт одного центра). *Нефрология и диализ* 2001; 1 (2): 86–89.
2. Зубкин МЛ, Селькова ЕП, Стаханова ВМ. и др. Гепатит В в центрах гемодиализа Москвы: клинико-эпидемиологическая характеристика. *Нефрология и диализ* 2001; 3 (4): 442–447.
3. Иванова ИП. Трансплантация почки и гепатиты: особенности диагностики, лечения и профилактики у больных хронической почечной недостаточностью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 1998; 32.
4. Майер К-П. Гепатит и последствия гепатита. М.: Гэотар Медицина 1999; 423.
5. Суханов АВ. Полиомавирусная нефропатия трансплантата. *Нефрология и диализ* 2001; 3 (4): 411–413.
6. Шмарина НВ, Тарабарко НВ, Ржевская ОН. и др. Оценка влияния рекомбинантного интерлейкина-1-бета у больных с терминальной стадией ХПН в лечении вирусных гепатитов В и С до трансплантации почки на течение раннего послеоперационного периода. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2003; 1: 24–27.
7. Absan N, Holman MJ, Gocke CD. et al. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 infection in solid organ transplantation. *Clin Transplant* 1997; 11 (4): 265–270.
8. Ali M, Light G, Barbyte D. et al. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1694–1697.
9. Baid S, Pascual M, Williams WW Jr. et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (1): 146–153.
10. Batty DS Jr, Swanson SJ, Kirk AD. et al. Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival. *Am J Transplant* 2001 Jul; 1 (2): 179–184.
11. Bertoux P, Dejean C, Cecillon S. et al. High prevalence of hepatitis G virus (HGV) infection in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (11): 2909–2013.
12. Bertoux P, Laurent B, Cecillon S, Bertoux F. Membranoproliferative glomerulonephritis with subendothelial deposits (type 1) associated with hepatitis G virus infection in a renal transplant recipient. *Am J Nephrol* 1999; 19 (4): 513–518.
13. Bertoux F.C, Broyet C, Alamartine E. et al. HBs antigen positive organ donors and anti-HCV positive organ donors in renal transplantation. In: Touraine J.L. et al, eds. *Transplantation and Clinical Immunology XXIII*. Elsevier Science Publishers BV: 1991.
14. Besisik F, Sever MS, Dincer D. et al. Serial measurements of serum transaminases in renal transplant recipients with chronic hepatitis C: do they reflect disease severity? *Clin Transplant* 2000; 14 (6): 529–532.
15. Breitenfeldt MK, Rasenack J, Berthold H. et al. Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2002; 16 (2): 130–136.
16. Campistol JM, Esforzado N, Andres A. et al. Problemática y resultados del trasplante renal con donantes HBsAg o VHC positivos. *Nefrologia* 1998; 18: 78–81.
17. Campistol JM, Esforzado N, Andres A. et al. Resultados del trasplante renal utilizando rinones de donantes hepatitis C positivos y hepatitis B positiva. *Nefrologia* 1998; 18: 60–64.
18. Choi S.H, Chong S.P, Won J.C. et al. A case of persistent anemia in a renal transplant recipient: association with parvovirus B19 infection. *Scand J Infect Dis* 2002; 34 (1): 71–75.
19. Cruzado JM, Carrera M, Torras J, Grinyo JM. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant* 2001; 1 (2): 171–178.
20. Dalekos GN, Zervou E, Elisaf M. et al. Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: increased prevalence in an hemodialysis unit. *Transfusion* 1998; 38 (6): 589–595.
21. De Filippi F, Lampertico P, Soffredini R. et al. High prevalence, low pathogenicity of hepatitis G virus in kidney transplant recipients. *Dig Liver Dis* 2001; 33 (6): 477–479.
22. Delladetsima JK, Makris F, Psychogiou M. et al. Cholestatic syndrome with bile duct damage and loss in renal transplant recipients with HCV infection. *Liver* 2001; 2, 1 (2): 81–88.
23. Diamantis I, Vafiadis I, Voskaridou E. et al. Genotype distribution of hepatitis C virus infection in Greece: correlation with different risk factors and response to interferon therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10 (1): 75–79.
24. Fishman JA, Rubin R.H. Medical progress: Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741–1751.
25. Fontaine H, Thiers V, Chretien Y. et al. HBV genotypic resistance to lamivudine in kidney recipients and hemodialyzed patients. *Transplantation* 2000; 69 (10): 2090–2094.
26. Fornarion S, Pol S, Legendre C. et al. The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996; 62: 297–299.
27. Gentil MA, Luna E, Rodriguez-Algarra G. et al. Incidence of diabetes mellitus requiring insulin treatment after renal transplantation in patients with hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (5): 887–891.
28. Goffin E, Pirson Y, van Ypersele de Stribou C. Implications of chronic hepatitis B or hepatitis C infection for renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 88–92.
29. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H. et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66: 471–476.
30. Hamroiel C, Toupance O, Lavaud S. et al. Virological and histological responses to one year alpha-interferon-2a in hemodialyzed patients with chronic hepatitis C. *Nephron* 2001; 88 (2): 120–126.
31. Huraib S, Iqbal A, Tanimu D, Abdullab A. Sustained virological and histological response with pretransplant interferon therapy in renal transplant patients with chronic viral hepatitis C. *Am J Nephrol* 2001; 21 (6): 435–440.
32. Ichikawa Y, Kyo M, Hanafusa T. et al. A 20-year case study of a kidney transplant recipient with chronic active hepatitis C: clinical

course and successful treatment for late acute rejection induced by interferon therapy. *Transplantation* 1998; 65 (1): 134–138.

33. *Isaacson AH, Bhardwaj B, Qian K* et al. Hepatitis G virus infection in renal transplant recipients. *J Viral Hepat* 1999; 6 (2): 151–160.

34. *Izopet J, Rostaing L, Sandres K* et al. Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2000; 181 (3): 852–858.

35. *Jeong HJ, Choi KH, Chon CY* et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with HCV infection in native kidneys and renal allograft. *J Korean Med Sci* 1998; 13 (6): 670–675.

36. *Jung YO, Lee YS, Yang WS* et al. Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66 (6): 733–737.

37. *Kasiske B, Ramos EL, Gaston RS* et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1–34.

38. *Kletzmayer J, Watschinger B, Muller C* et al. Twelve months of lamivudine treatment for chronic hepatitis B virus infection in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70 (9): 1404–1407.

39. *Knoll GA, Tankesterley MR, Lee JY* et al. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kid Dis* 1997; 29: 608–614.

40. *Lamproye A, Delwaide J, Vaira D* et al. Prevalence of hepatitis G virus in a haemodialysis unit. *Acta Gastroenterol Belg* 1999; 62 (1): 13–15.

41. *Lee HK, Yoon GS, Min KS* et al. Fibrosing cholestatic hepatitis: a report of three cases. *J Korean Med Sci* 2000; 15 (1): 111–114.

42. *Lee PC, Hung CJ, Lin YJ* et al. A role for chronic parvovirus B19 infection in liver dysfunction in renal transplant recipients? *Transplantation* 2002; 73 (10): 1635–1639.

43. *Lee WC, Wu MJ, Cheng CH* et al. Lamivudine is effective for the treatment of reactivation of hepatitis B virus and fulminant hepatic failure in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (5): 1074–1081.

44. *Lui SL, Luk WK, Cheung CY* et al. Nosocomial outbreak of parvovirus B19 infection in a renal transplant unit. *Transplantation* 2001; 71 (1): 59–64.

45. *Martin P, Carter D, Fabrizi F* et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation* 2000; 69 (7): 1479–1484.

46. *Maiburin P, Mouquet C, Poynard T* et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29 (1): 257–263.

47. *Molmenti EP, Jain AB, Shapiro R* et al. Kidney transplantation for end-stage renal failure in liver transplant recipients with hepatitis C viral infection. *Transplantation* 2001; 71 (2): 267–271.

48. *Morales J, Campistol J, Castellano G* et al. Transplantations of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236–240.

49. *Morales JM, Campistol JM, Andres A, Rodicio JL*. Hepatitis C virus and renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 177–183.

50. *Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM* et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63 (11): 1634–1639.

51. *Moudgil A, Shidban H, Nast CC* et al. Parvovirus B19 infection-related complications in renal transplant recipients: treatment with intravenous immunoglobulin. *Transplantation* 1997; 64 (12): 1847–1850.

52. *Munos de Bastillo E, Ibarrola C, Andres A* et al. Hepatitis-B-related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation with acute renal graft failure following interferon-alfa therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1574–1576.

53. *Munoz de Bustillo E, Ibarrola C, Colina F* et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in hepatitis C virus-infected renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1109–1113.

54. *Murer L, Zaccello G, Bianchi D* et al. Thrombotic microangiopathy associated with parvovirus B 19 infection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (6): 1132–1137.

55. *Ok E, Unsal A, Celik A* et al. Clinicopathological features of rapidly progressive hepatitis C virus infection in HCV antibody negative renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (12): 3103–3107.

56. *Pamidi S, Friedman K, Kampalath B* et al. Human parvovirus B19 infection presenting as persistent anemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69 (12): 2666–2669.

57. *Park SK, Yang WS, Lee YS* et al. Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (11): 2222–2228.

58. *Pereira BJ, Wright TL, Schmid CH, Levey AS*. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. *Lancet* 1995; 345: 484–487.

59. *Peters MG, Singer G, Howard T* et al. Fulminant hepatic failure resulting from lamivudine-resistant hepatitis B virus in a renal transplant recipient: durable response after orthotopic liver transplantation on adefovir dipivoxil and hepatitis B immune globulin. *Transplantation* 1999; 68 (12): 1912–1914.

60. *Pol S, Debure A, Degott C* et al. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990; 335: 878–880.

61. *Pol S, Romeo R, Zins B* et al. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients: significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1993; 44: 1097–1100.

62. *Post AB, Hricik DE, Sterling RK* et al. Resolution of hepatitis B viremia in a renal transplant recipient treated with alpha-2b interferon. *Nephron* 1998; 79 (4): 469–471.

63. *Preikschat P, Gunther S, Reinhold S* et al. Complex HBV populations with mutations in core promoter, C gene, and pre-S region are associated with development of cirrhosis in long-term renal transplant recipients. *Hepatology* 2002; 35 (2): 466–477.

64. *Puchhammer-Stockl E, Mandl CW, Kletzmayer J* et al. Monitoring the virus load can predict the emergence of drug-resistant hepatitis B virus strains in renal transplantation patients during lamivudine therapy. *J Infect Dis* 2000; 181 (6): 2063–2066.

65. *Rao KV, Anderson WR, Kasiske BL, Dabl DC*. Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant recipients. *Am J Med* 1993; 94: 241–250.

66. *Rao KV, Ma J*. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1996; 62: 1765–1769.

67. *Rostaing L, Izopet J, Arnaud C* et al. Long-term impact of superinfection by hepatitis G virus in hepatitis C virus-positive renal transplant patients. *Transplantation* 1999; 67 (4): 556–560.

68. *Rostaing L, Izopet J, Baron E* et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 1426–1431.

69. *Rostaing L, Izopet J, Cisterne JM* et al. Impact of hepatitis C virus duration and hepatitis C virus genotypes on renal transplant patients: correlation with clinicopathological features. *Transplantation* 1998; 65 (7): 930–936.

70. *Rostaing L, Izopet J, Sandres K* et al. Changes in hepatitis C virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000; 69 (5): 991–994.

71. *Rostaing L, Modesto A, Baron E* et al. Acute renal failure in kidney transplant patients treated with interferon alfa 2b for chronic hepatitis C. *Nephron* 1996; 74: 512–516.

72. *Santos FR, Haiashi AR, Araujo MR* et al. Lamivudine therapy for hepatitis B in renal transplantation. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35 (2): 199–203.

73. *Stark K, Meyer CG, Tacke M*. Hepatitis G virus RNA and hepatitis G virus antibodies in renal transplant recipients: prevalence and risk factors. *Transplantation* 1997; 64 (4): 608–612.

74. *Tang S, Ho SK, Moniri K* et al. Efficacy of famciclovir in the treatment of lamivudine resistance related to an atypical hepatitis B virus mutant. *Transplantation* 2002; 73 (1): 148–151.

75. *Van Duijnboven EM, Christiaans MH, Boots JM* et al. A late episode of post-transplant diabetes mellitus during active hepatitis C infection in a renal allograft recipient using tacrolimus. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (1): 195–201.

76. *Vasndes GG*. Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 52: 843–861.

77. *Wong TY, Chan PK, Leung CB* et al. Parvovirus B19 infection causing red cell aplasia in renal transplantation on tacrolimus. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (6): 1132–1136.

78. *Yokosuka O, Ikeuchi T, Kanda T* et al. The prevalence of TT virus infection in renal transplant recipients in Brazil. *Transplantation* 2000; 70 (8): 1194–1197.

79. *Zylberberg H, Carnot F, Mamzer MF* et al. Hepatitis C virus related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 158–160.

80. *Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F* et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (1): 129–133.