

При исследовании клеточных элементов крови, в группе экспериментального амилоидоза выявлено снижение количества эритроцитов по сравнению с интактной группой. В группе животных, получавших мелаксен, отмечалось статистически достоверное восстановление количества эритроцитов.

В нелеченной группе экспериментального амилоидоза, и в группе животных профилактики процесса отмечалось некоторое повышение гемоглобина в крови. В группе экспериментального амилоидоза также наблюдался лейкоцитоз.

Таким образом, положительные результаты экспериментальной терапии мелатонином генерализованного амилоидоза у хомяков, позволяют рекомендовать данный препарат для апробации в клинической практике для лечения этой тяжелой патологии.

Выводы. Установлено, что мелаксен на модели экспериментального амилоидоза, индуцируемого введением сирийским золотистым хомяком нативного яичного альбумина, оказывает положительный эффект, проявляющийся в некотором уменьшении накопления амилоида в организме. На основании положительных результатов исследования, можно предположить, что мелаксен ограничивая возможность трансформации клеток макрофагально-эндотелиальной системы и лимфоидной ткани в амилоидобласты, оказывает некоторое подавляющее влияние на амилоидогенез, тем самым уменьшая интенсивность накопления фибриллярных белков амилоида в тканях. Мелаксен, обладая антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием, уменьшает повреждение эндотелия сосудов и образование плазменного компонента амилоида, что способствует регуляции тромбогеморрагического равновесия, одного из основных факторов стабилизации гомеостаза.

Литература

1. Автандилов, Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г. Автандилов.– М.: Медицина, 2002.– 240 с.
2. Анисимов, В.Н. Антиоксидантная роль эпителиамина и мелатонина/ В.Н.Анисимов, А.В.Арутюнов, В.Х. Хависон // Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма.– СПб.: Наука, 1996.– С.15.
3. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта / В.Н.Анисимов [и др.]– М.: Советский спорт, 2000.–184 с.
4. Анисимов, В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине / В.Н. Анисимов // Русский медицинский журнал.– 2006.– № 4.– С. 269–273.
5. Заалишвили, Т.В. Функционально-морфологический анализ экспериментальной модели амилоидоза почек у мышей. Влияние монотерапии милдронатом. Автореф. дисс. ... канд. мед. Наук / Т.В. Заалишвили.– Владикавказ, 2005.– 21 с.
6. Заалишвили, Т.В. Козырев К.М. способы моделирования амилоидоза у экспериментальных животных / Т.В. Заалишвили // Успехи современного естествознания.– 2005.– №2.– С. 78–79.
7. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н.К.Малиновская [и др.]// Клиническая медицина.– 2006.– №1.– С.5–11.
8. Мерденова, Л.А. Мелатонин – межклеточный нейроэндокринный регулятор жизнедеятельности организма/ Л.А. Мерденова, З.Ю. Созаева, Л.Г. Хетагурова // Владикавказский медико-биологический вестник.– Том VIII.– вып. 14. 2008-2009.– С.34–40.
9. Anisimov, V.N. The role of pineal gland in the breast cancer development / V.N. Anisimov // Crit. Rev. Oncol. Hematol.– 2003.– Vol.46.– №3.– P.221–234.
10. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. / V.N. Anisimov [et al.]// Biochim. Biophys. Acta – Bioenergetics.– 2006.– Vol. 1757.– № 5–6.– P. 573–589.
11. Arendt, J. Melatonin: Characteristics, concerns, and prospects / J. Arendt // J.Biol.Rhythms.– 2005.– Vol.20.– №4.– P.291–303.
12. Effect of melatonin treatment on 24-h variations in responses to mitogens and lymphocyte subset populations in rat submaxillary lymph nodes / P.O. Castrillon [et al] // Neuroendocrinol.– 2000.– Vol.12.– №8.– P.758–765.
13. Fernandez, C. Colchicine myopathy: a vacuolar myopathy with selective type I muscle fiber involvement. An immunohistochemical and electron microscopic study of two cases / C. Fernandez, D. Figarella-Branger, P.Alla // Acta Neuropathol. (Berl).– 2002.– Feb. Vol.103.– N.2.– P.100–106.

14. Karsliogly, I. Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cataract / I. Karsliogly, M.V. Ertekin, S. Taysi // J. Radiat.Res.– 2005.– Vol. 46.– №2.– P.277–282.

15. Krause, D.N. Melatonin receptors / D.N. Krause, M.L. Dubocovich // Annu, Rev.PHarmacol. Toxicol.– 1991.– Vol.31.– P.549–568.

THE HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTAL AMYLOIDOSIS IN THE SYRIAN GOLDEN HAMSTERS. INFLUENCE MELAXEN.

T.V. ZAKS, A.T. BELIKOVA, V.B. BRIN, K.M. KOZYREV

SEI of HPE «North Ossetian State Medical Academy» of Health Care and Social Development Federal Agency,
GCI VSC RAS and RNO-Alinia

On the experimental model of generalized amyloidosis with the first orally as a therapeutic and prophylactic melatonin as a drug melaxen, studied histostructural and immunological changes in the organs and tissues in the golden Syrian hamsters. Based on the positive results of the study, the authors concluded that on the one hand melaxen possessing antioxidant and membrane-stabilizing effect, reduces damage to vascular endothelium and formation of a plasma component of amyloid, which contributes to the regulation of thrombus equilibrium, one of the major factors stabilizing homeostasis. On the other hand, limiting the possibility of transforming cells macrophage-endothelial system and lymphoid tissue in amyloid listed melaxen has a vast impact on amyloidogenesis thus reducing the intensity of the accumulation of fibrillar amyloid protein in organs and tissues.

Key words: experimental amyloidosis, morphology, prophylactic, melaxen.

УДК 616.61 – 089.819.843 – 06; 616.988 – 072.5

ОЦЕНКА РИСКОВ МАНИФЕСТАЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОПОЧКИ

А.А. АВДЕЕВА, Л.В. ЛИМАРЕВА, А.В. КОЛСАНОВ, С.И. ПОПОВА*

Проведён анализ клинико-иммуногенетического статуса пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности с учётом рисков развития ЦМВ-инфекции в раннем и отдалённом постоперационном периоде. Показано, что частота выявления клинических и лабораторных признаков ЦМВ-инфекции зависит от вида заместительной почечной терапии, получаемой пациентами до трансплантации почки. Выявлены антигены (аллели генов) системы HLA, ассоциированные с развитием терминальной стадии хронической почечной недостаточности и с высоким риском манифестации ЦМВ-инфекции у реципиентов почки в постоперационном периоде.

Ключевые слова: терминальная стадия хронической почечной недостаточности, трансплантация почки, HLA-система, ЦМВ-инфекция

Во всем мире наблюдается постоянный рост числа пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН). Каждый год увеличивается потребность в заместительной почечной терапии, наиболее эффективными методом которой считается трансплантация аллогенной почки [1]. Несмотря на значительные достижения трансплантологии последних лет, в клинической практике остается ряд до конца нерешённых проблем, одна из которых – манифестация цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции после трансплантации почки [2,3]. Это обусловлено высокой частотой возникновения активной ЦМВ-инфекции в раннем посттрансплантационном периоде (от 20 до 60% в различных трансплантационных центрах) и серьезным прогнозом, включая летальный исход, в случае несвоевременного назначения специфической терапии [4]. Известна взаимосвязь между ЦМВ-инфекцией и развитием отторжения трансплантата (острого и хронического), имеются сведения о более высокой частоте сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов с ЦМВ-инфекцией, что также не может не оказывать негативного влияния на их выживаемость. В связи с этим усилия исследователей направлены как на разработку более эффективных противовирусных препаратов, так и на поиск оптимальных методов диагностики и прогнозирования рисков развития, тяжести течения ЦМВ-инфекции у реципиентов почки. Значительный практический интерес представляют данные о связи генетических мар-

* ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития», ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099

керов главного комплекса гистосовместимости с некоторыми патологическими процессами, в том числе с вирусными инфекциями. В последнее десятилетие в различных трансплантационных центрах мира проводились исследования, посвященные оценке рисков активации ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов, связанных с HLA-фенотипом донора и реципиента [5,6,7]. Однако полного понимания этого вопроса до сегодняшнего дня нет, полученные данные разрозненные и часто противоречивые. Это свидетельствует об актуальности поиска факторов прогноза возникновения и тяжести течения ЦМВ-инфекции, в том числе на основании изучения ассоциаций между HLA-фенотипом и реактивацией ЦМВ-инфекции у реципиентов почки.

Цель исследования – явилась оценка клинико-иммуногенетических особенностей реципиентов почечного трансплантата для оценки рисков развития ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде.

Материалы и методы исследования. В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ историй болезни 197 пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, 136 из них была выполнена трансплантация аллогенной почки в Самарском центре трансплантации органов и тканей Клиник Самарского государственного медицинского университета в период с 2006 по 2011 год. У реципиентов оценивали проявление симптоматической инвазивной инфекции тканей или «ЦМВ-синдрома» (лихорадка с лейкопенией или тромбоцитопенией или без них), наличие лабораторных признаков ЦМВ-инфекции (определение антител IgM и IgG к цитомегаловирусу методом иммуноферментного анализа на микрочастицах (AXSYM CMV IgG, IgM Reagent, ABBOTT laboratories, США) и выявление ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (тест-системы ООО «ИнтерЛабСервис», Россия).

Расчет иммуногенетических параметров осуществляли с помощью формул, принятых в популяционной статистике. Часто встречаемости антигенов (генов) системы HLA локусов A и B (I класс) и DRB*1 (II класс) определяли как процентное отношение индивидов, несущих антиген, к общему числу обследованных в группе [8]. Для установления существенности различий в характере распределения антигенов в сравниваемых группах определяли критерий согласия (χ^2) с поправкой на непрерывность вариаций; с помощью специальных математических формул χ^2 переводили в коэффициент достоверности различий (p): $\chi^2 = (ad-bc)^2 / N(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)$, где N – это число обследованных в двух сравниваемых группах; a – число индивидов не несущих исследуемый антиген среди больных лиц; b – число индивидов не несущих исследуемый антиген среди здоровых лиц; c – число индивидов несущих исследуемый антиген среди здоровых лиц; d – число индивидов, не несущих исследуемый антиген среди больных лиц. Критические значения статистики χ^2 для числа степеней свободы df=1: для уровня значимости p<0,05–3,84, p<0,025–5,02. В случае если значение χ^2 было равным или превышало критические значения, считалось, что имеется статистически значимая связь признака с заболеванием. Для определения степени ассоциации ТПХН и рисков развития ЦМВ-инфекции после аллотрансплантации почки с иммуногенетическими параметрами вычисляли критерий относительного риска RR- Relative Risk: $RR = Fp(1-Fd) / Fd(1-Fp)$, где Fp – фракция (частота встречаемости) носителей антигена (гена) в группе пациентов с ТПХН, Fd – фракция носителей антигена (гена) в группе лиц без патологии почек. Принято считать, что при RR, равном 2,0 и больше существует положительная ассоциация с заболеванием (предрасположенность к развитию болезни), тогда как значения RR меньше 1,0 указывают на определенную резистентность индивида к данной патологии. При значениях показателей RR больше 1 определяли атрибутивный риск или *этиологическую фракцию* (EF), характеризующую силу положительной HLA-ассоциации, которую вычисляли по формуле: $EF = RR - RR \cdot F$, где EF – этиологическая фракция; RR – показатель относительного риска; F – частота встречаемости антигена HLA у обследованного контингента больных. Если величина RR была меньше 1, проводили расчет *превентивной фракции* (PE), характеризующую силу отрицательной HLA-ассоциации по формуле: $PF = (1-RR) \cdot F / (1-F) - RR + F$, где PF – превентивная фракция; RR – показатель относительного риска; F – частота встречаемости антигена HLA у обследованного контингента больных [9].

Результаты. В наше исследование были включены 197 больных с терминальной стадией хронической почечной недоста-

точности, находящихся в листе ожидания трансплантации почки в Самарском центре трансплантации органов и тканей (группа 1), среди которых 136 реципиентов аллопочки. Средний возраст – от 17 до 65 лет (38,0±10,5). В контрольную группу пациентов без патологии почек были включены больные с повреждениями головного мозга, несовместимыми с жизнью, и ставшие эффективными донорами кадаверной почки (91 человек в возрасте 25-53 лет). Реципиенты аллопочки были разделены на пациентов без клинических и лабораторных проявлений манифестации ЦМВ-инфекции в течение раннего послеоперационного периода (до 2 месяцев) – 112 человек (группа 2), реципиенты аллогенной почки с манифестацией ЦМВ-инфекции в тот же период наблюдения – 24 человека (группа 3), и в отдаленный постоперационный период – 29 человек (группа 4).

Основной причиной развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности явились: хронический гломерулонефрит – 62,4%, хронический пиелонефрит – 4,6%, хронический тубулоинтерстициальный нефрит – 5,6%, другие причины – 27,4%. Пациенты получали заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа – 75,6% или перитонеально-го диализа – 16,7% в течение от 1 месяца до 12 лет, 7,6% пациентов были на додиализном этапе.

В табл. 1 представлено распределение больных ТПХН по виду и длительности заместительной почечной терапии, получаемой до трансплантации аллопочки.

Таблица 1

Распределение по виду и длительности заместительной почечной терапии в дотрансплантационном периоде

Длительность получения заместительной почечной терапии, лет	Программный гемодиализ		Перитонеальный диализ		Без заместительной почечной терапии до трансплантации	
	Количество пациентов, n	% от общего числа пациентов листа ожидания	Количество пациентов, n	% от общего числа пациентов листа ожидания	Количество пациентов, n	% от общего числа пациентов листа ожидания
до 1	14	7	12	6,1	15	7,6
1-2	23	11,6	9	4,6		
2-3	21	11	9	4,6		
3-4	25	12,6	0	0		
4-5	22	11,1	1	0,5		
Более 5	44	22,3	2	1		
Итого	149	75,6	33	16,8		

Как видно из таблицы, большинство пациентов до трансплантации находились на программном гемодиализе (75,6%), более четверти из них в течение 5 лет и более.

Оценка серологического статуса пациентов листа ожидания показала, что у большинства обследованных в сыворотке крови выявлялись специфические IgG-антитела к ЦМВ. Лабораторные признаки острой ЦМВ-инфекции – наличие ЦМВ-IgM без клинических проявлений имели место у 42 из 197 пациентов – в 21,3%. Частота определения анти-ЦМВ-IgM была большей у пациентов, получающих перитонеальный диализ, по сравнению с больными ТПХН, исходяно находящимися на гемодиализе (соответственно 27,3 и 18,1%, p<0,05). Все доноры почек были позитивными по ЦМВ-IgG и негативными по ЦМВ-IgM.

После трансплантации аллопочки все реципиенты получали 4 компонентную иммуносупрессивную терапию. Клинические признаки ЦМВ-инфекции в раннем постоперационном периоде были зарегистрированы у 22 из 136 реципиентов (16,2%) и были следующими: ЦМВ-энтероколит – 4,5%, ЦМВ-гепатит – 4,5%, ЦМВ-синдром интоксикации и лихорадка – 36,4% случаев. При этом у 40,9% обследованных ЦМВ-инфекция сопровождала кризы отторжения трансплантата, у 9,1% – урологические осложнения в виде стриктуры мочеточника. Среди реципиентов с манифестацией ЦМВ-инфекции 68,2% до трансплантации почки находились на гемодиализе, 27,3% – на перитонеальном диализе, одному пациенту трансплантация была осуществлена на додиализном этапе. Таким образом, после трансплантации почки частота возникновения клинических проявлений ЦМВ-инфекции была практически вдвое большей у реципиентов, получающих до операции перитонеальный диализ, чем у больных, исходяно находящихся на гемодиализе (соответственно 33,3 и 15,8%, p<0,05), она не зависела от длительности исходной заместительной почечной терапии, изменяясь от 13,3 до 20,6%.

Анализ особенностей HLA-фенотипа больных с терминаль-

ной хронической почечной недостаточностью, проживающих в Самарской области (группа 1), по сравнению с обследованными жителями региона без патологии почек (контроль), выявил следующее (таблица 2). В контрольной группе наиболее часто среди антигенов HLA I класса встречались A2 (52,2%), A3 (20,3%), A1 (15,9%), A 24 (14,5%); B8 (18,8%), B7 (15,9%), B51(5), B27, B44(12) и B35 (по 13,0%), что было сопоставимо в целом со средней частотой встречаемости данных антигенов у практически здорового населения Самарской области (по данным областной станции переливания крови). Максимальная частота встречаемости в локусе DRB1 была у генов DRB1*15 (23,9%), DRB1*13(20,9%), DRB1*11(17,9%), DRB1*04 и DRB1*07(по 16,4%), DRB1*17 (14,9%). Распределение антигенов (генов) HLA I и II класса по частоте встречаемости среди обследованных больных ТПХН отличалось от такового среди обследованных потенциальных доноров и практически здорового населения Самарской области, что, по-видимому связано с иммунопатогенетическими механизмами развития заболеваний, приводящих к хронической почечной недостаточности. Так, у потенциальных реципиентов аллопочки A2-антиген встречался в 65,1%, A3- в 28,0%, A25(10) - в 22,0% (против 40,6%, 17,2% и 15,1% в контроле соответственно); B7 – в 26,3%, B35 – в 24,1%, B18 – в 20,7%, B44(12) – в 18,1%, B8 – в 11,6% (против 13,8%, 13,0%, 11,6%, 20,7% в контроле) случаев. При установлении существенности различий в характере распределения антигенов в сравниваемых группах по критерию согласия χ^2 было выявлено, что в группе пациентов с ТПХН статистически значимо чаще встречались антигены A25(10) и B35 ($p<0,05$). Статистически значимого снижения частоты встречаемости каких-либо антигенов I класса системы HLA выявлено не было. При определении степени ассоциации ТПХН с иммуногенетическими параметрами по критерию относительного риска (RR) было показано наличие положительных ассоциаций (повышение риска развития болезни) с антигенами B61(40), B17, A25(10), B39(16) и B35. Протективными свойствами обладали антигены A19, B8, B21, B22, B27, B14, B45(12), A23(9).

Таблица 2

Распределение генов системы HLA у лиц без патологии почек и больных ТПХН

HLA-антигены (гены)	Частота выявления, %		χ^2	RR
	Без патологии почек, n=87	Больные ТПХН, n=232		
A1	19,5	25,4	2,68	1,80
A2	46,0	65,1	3,77	1,71
A3	17,2	28,0	1,64	1,53
A11	16,1	13,4	0,15	1,18
A23(9)	5,6	3,9	0,47	0,66
A24(9)	12,6	21,1	1,48	1,58
A25(10)	15,1	22,0	6,12	2,96
A26(10)	10,1	12,9	0,38	1,32
A28	6,9	3,5	0,12	0,79
A30,31(19)	6,9	5,6	1,77	0,53
A32(19)	2,3	1,7	0,02	1,19
B51(5)	15,9	13,0	0,35	1,26
B7	13,8	26,3	3,13	1,88
B8	10,3	11,6	2,39	0,57
B44(12)	20,7	18,1	0,97	1,47
B45(12)	2,3	1,3	0,01	0,89
B13	11,5	9,5	0,97	1,34
B14	5,2	7,2	0,43	0,70
B62(15)	8,1	9,1	0,22	1,27
B38(16)	8,7	8,6	0,0	0,99
B39(16)	3,5	3,0	0,51	2,12
B57,58(17)	5,9	6,5	0,33	4,70
B18	11,6	20,7	2,91	1,99
B49,50(21)	3,0	2,9	0,0	0,59
B54,55,56(22)	3,0	4,3	0,94	0,68
B27	14,9	9,1	0,94	0,66
B35	13,0	24,1	3,87	2,12
B60(40)	4,6	6,5	0,42	1,52
B61(40)	1,4	7,3	3,27	5,38
B41	1,2	4,7	0,02	1,10
DRB1*01	13,4	24,6	3,70	2,11
DRB1*04	16,4	19,7	0,36	1,25
DRB1*07	16,4	20,2	0,46	1,29
DRB1*08	4,5	3,4	0,15	0,76
DRB1*09	1,5	3,0	0,43	2,01
DRB1*10	0	2,0	1,34	-
DRB1*11	17,9	25,6	1,65	1,58
DRB1*12	6,4	7,5	0,09	0,84
DRB1*13	22,2	20,9	0,05	1,08
DRB1*14	6,0	1,0	5,76	0,16
DRB1*15	26,6	23,9	0,19	1,16
DRB1*16	6,4	6,0	0,02	1,08
DRB1*17	14,9	5,9	5,47	0,34

Примечание: χ^2 – критерий согласия, RR-критерий относительного риска; выделены статистически значимые показатели ($p<0,05$). Жирным шрифтом выделены клинически значимые величины RR и χ^2

Что касается генов локуса DRB1, то наиболее часто у пациентов из листа ожидания встречались DRB1*11(25,6%), DRB1*01 (24,6%) против 17,9% и 13,4% у лиц без патологии почек, частота встречаемости DRB1*04, DRB1*07, DRB1*13 и DRB1*15 была сопоставимой с таковой у обследованных потенциальных доноров. Аллели генов DRB1*14 и DRB1*17 у пациентов с ТПХН встречались значительно реже – в 1% и 5,9% случаев. Анализ по критерию согласия выявил статистически значимые отличия для DRB1*14 и DRB1*17 ($p<0,05$). Расчёт ассоциаций между встречаемостью той или иной аллели генов DRB1* и наличием ТПХН показал положительную связь с DRB1*01 и DRB1*09 и отрицательную для DRB1*14, DRB1*17, DRB1*12 и DRB1*08.

Таким образом, распределение антигенов (аллелей генов) HLA I и II класса по частоте встречаемости среди обследованных больных отличалось от такового среди обследованных потенциальных доноров без патологии почек и практически здорового населения Самарской области, что, по-видимому, отражает участие иммунопатогенетических механизмов в развитии заболеваний, приводящих к хронической почечной недостаточности (прежде всего хронического гломерулонефрита). Положительная ассоциация с ТПХН была выявлена для B61(40), B17, A25(10), B39(16), B35, DRB1*01 и DRB1*09. Протективными свойствами обладали A19, B8, B21, B22, B27, B14, B45(12), A23(9), DRB1*14, DRB1*17, DRB1*12 и DRB1*08.

Таблица 3

Распределение аллелей генов и антигенов системы HLA у реципиентов аллопочки без ЦМВ-инфекции и с манифестацией заболевания в раннем постоперационном периоде

HLA-антигены (гены)	Частота выявления, %		χ^2	RR
	Реципиенты с манифестацией ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде, n=24	Реципиенты без ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде, n=112		
A1	24,1	18,2	0,51	1,43
A2	51,7	49,5	0,04	1,09
A3	31,0	26,3	0,26	1,26
A7	0,0	1,0	0,30	0,00
A11	24,1	15,2	1,27	1,78
A23(9)	0,0	3,0	0,90	0,00
A24(9)	20,7	19,2	0,03	1,10
A25(10)	17,2	16,2	0,02	1,08
A26(10)	3,4	5,1	0,13	0,67
A28	3,4	7,1	0,50	0,47
A30(19)	3,4	5,1	0,13	0,67
A31(19)	6,9	10,1	0,27	0,66
A32(19)	6,9	4,0	0,41	1,76
A33(19)	0,0	1,0	0,30	0,00
A68(28)	0,0	1,0	0,30	0,00
B51(5)	17,2	13,1	0,31	1,38
B7	17,2	21,2	0,22	0,77
B8	3,4	6,1	0,30	0,55
B44(12)	20,7	19,2	0,03	1,1
B45(12)	0,0	4,0	1,21	0,00
B13	3,4	15,2	2,81	0,20
B14	0,0	5,1	1,52	0,00
B62(15)	10,3	11,1	0,01	0,92
B38(16)	0,0	6,1	1,84	0,00
B39(16)	0,0	3,0	0,90	0,00
B17	10,3	8,1	0,15	1,31
B18	24,1	15,2	1,27	1,78
B49,50(21)	10,3	3,0	2,69	3,69
B54,55,56(22)	10,3	2,0	4,14	5,60
B27	13,8	13,1	0,01	1,06
B35	37,9	19,2	4,39	2,57
B47	0,0	1,0	0,30	0,00
B60(40)	3,4	5,1	0,13	0,67
B61(40)	0,0	6,1	1,84	0,00
B41	3,4	1,0	0,87	3,50
DRB1*01	22,2	30,0	0,62	0,667
DRB1*04	25,9	24,4	0,02	1,082
DRB1*07	11,1	25,6	2,51	0,364
DRB1*08	7,4	1,1	3,30	7,120
DRB1*09	0,0	4,4	1,24	0,000
DRB1*10	3,7	3,3	0,01	1,115
DRB1*11	29,6	30,0	0,00	0,982
DRB1*12	0,0	4,4	1,24	0,000
DRB1*13	14,8	24,4	1,11	0,538
DRB1*15	37,0	20,0	3,31	2,353
DRB1*16	0,0	7,8	2,23	0,000
DRB1*17	11,1	7,8	0,30	1,482

Примечание: χ^2 – критерий согласия, RR-критерий относительного риска; выделены статистически значимые показатели ($p<0,05$)

Следующим этапом исследования явилось изучение клинических и иммуногенетических особенностей 24 реципиентов почки, у которых имела место манифестация ЦМВ-инфекции в

раннем постоперационном периоде. Анализ данных HLA-типирования реципиентов почки показал, что среди пациентов без ЦМВ-инфекции и с манифестацией ЦМВ-инфекции в раннем постоперационном периоде, как и в группе с ТПХН в целом, преобладали носители антигенов А2, А3 и А25(10). Распределение аллелей генов DRB1 было не столь однозначным (табл. 3). У реципиентов аллопочки с проявлениями ЦМВ-инфекции в раннем постоперационном периоде статистически значимо чаще ($\chi^2 > 3,8$) встречался антиген В35. Положительная ассоциация с ЦМВ-инфекцией была выявлена для DRB1*08, В21, В22, В35, В41, А24(9), В51(5), В35, DRB1*14 и DRB1*15. Протективными свойствами обладали, прежде всего, антигены/аллели генов А26(10), В14, В38(16), В61(40) и DRB1*16.

Анализ отдаленных результатов выявил следующее: рецидивирующее течение ЦМВ-инфекции (2-3 случая рековалесценции в течение 1 года после трансплантации) наблюдалось у 29 реципиентов (21,3%) и сопровождалось клинико-лабораторными изменениями. В этой группе пациенты до трансплантации почки получали заместительную почечную терапию в течение от 2 месяцев до 11 лет. Длительность гемодиализа составила: до 1 года – 1 человек (3,5%); от 1 года до 2 лет – 5 человек (17,2%); от 2 до 3 лет – 3 человека (10,3%); от 3 до 4 лет – 2 человека (6,9%); от 4 до 5 лет – 3 человека (10,3%); более 5 лет – 9 человек (31,0%).

Таблица 4

Распределение аллелей генов и антигенов системы HLA у реципиентов аллопочки без ЦМВ-инфекции и с манифестацией заболевания в отдаленном постоперационном периоде

HLA-антигены (гены)	Частота выявления, %		χ^2	RR
	Реципиенты с манифестацией ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде, n=24	Реципиенты без ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде, n=112		
A1	23,8	18,2	0,35	1,406
A2	61,9	49,5	1,07	1,658
A3	28,6	26,3	0,05	1,123
A7	0,0	1,0	0,21	0,000
A11	4,8	15,2	1,62	0,280
A23(9)	4,8	3,0	0,16	1,600
A24(9)	28,6	19,2	0,92	1,684
A25(10)	4,8	16,2	1,85	0,259
A26(10)	4,8	5,1	0,00	0,940
A28	4,8	7,1	0,15	0,657
A29	4,8	0,0	4,69	49,450
A30(19)	9,5	5,1	0,63	1,979
A31(19)	0,0	10,1	2,31	0,000
A32(19)	0,0	4,0	0,88	0,000
A33(19)	0,0	1,0	0,21	0,000
A68(28)	0,0	1,0	0,21	0,000
B51(5)	4,8	13,1	1,18	0,331
B7	23,8	21,2	0,07	1,161
B8	14,3	6,1	1,69	2,583
B44(12)	23,8	19,2	0,23	1,316
B45(12)	0,0	4,0	0,88	0,000
B13	23,8	15,2	0,94	1,750
B14	9,5	5,1	0,63	1,979
B62(15)	4,8	11,1	0,78	0,400
B38(16)	0,0	6,1	1,34	0,000
B39(16)	0,0	3,0	0,65	0,000
B17	9,5	8,1	0,05	1,197
B18	9,5	15,2	0,45	0,589
B49,50(21)	0,0	3,0	0,65	0,000
B54,55,56(22)	0,0	2,0	0,43	0,000
B27	14,3	13,1	0,02	1,103
B35	14,3	19,2	0,28	0,702
B47	4,8	1,0	1,49	4,900
B60(40)	9,5	5,1	0,63	1,979
B61(40)	9,5	6,1	0,33	1,632
B41	0,0	1,0	0,21	0,000
DRB1*01	47,6	30,0	2,38	2,121
DRB1*04	28,6	24,4	0,15	1,236
DRB1*07	23,8	25,6	0,03	0,910
DRB1*08	0,0	1,1	0,24	0,000
DRB1*09	0,0	4,4	0,97	0,000
DRB1*10	4,8	3,3	0,10	1,450
DRB1*11	14,3	30,0	2,13	0,389
DRB1*12	0,0	4,4	0,97	0,000
DRB1*13	19,0	24,4	0,28	0,727
DRB1*15	4,8	20,0	2,79	0,200
DRB1*16	9,5	7,8	0,07	1,248
DRB1*17	14,3	7,8	0,88	1,976

Примечание: χ^2 – критерий согласия, RR – критерий относительного риска; выделены статистически значимые показатели ($p < 0,05$). Жирным шрифтом выделены клинически значимые величины RR и χ^2 .

Клинические проявления ЦМВ-инфекции были следующими: ЦМВ-энтероколит – 6,9% (2/29); ЦМВ-гепатит – 6,9% (2/29);

ЦМВ-цистит – 6,9% (2/29); ЦМВ-пневмонит – 3,4% (1/29); ЦМВ-синдром интоксикации и лихорадка – 75,9% (22/29).

При этом в 3,4% случаев ЦМВ-инфекция сопровождала криз отторжения трансплантата, в 24,1% – хирургические осложнения в виде стриктуры или некроза мочеточника, а также стеноз артерии трансплантата. В 6,9% случаев ЦМВ-инфекция не имела клинических проявлений и была диагностирована лабораторно. Среди реципиентов с манифестацией ЦМВ-инфекции 79,1% (19/24) до трансплантации почки находились на гемодиализе, 16,7% (4/24) – на перитонеальном диализе, одному пациенту трансплантация была осуществлена на додиализном этапе – 4,2%. Таким образом, после трансплантации почки частота возникновения клинических проявлений ЦМВ-инфекции была почти в пять раз больше у реципиентов, получавших до операции гемодиализ, чем у больных, исходно находящихся на перитонеальном диализе (соответственно 79,1 и 16,7%, ($p < 0,05$)), она зависела от длительности исходной заместительной почечной терапии, изменяясь от 4,2 до 37,5%.

Оценка корреляций серологического статуса реципиентов и случаев манифестации ЦМВ-инфекции показала, что в отдаленные сроки после трансплантации почки клинические проявления имели место у 14/29 (48,3%) ЦМВ-IgM⁺ реципиентов и 6/29 (20,7%) ЦМВ-IgM⁻ реципиентов. У 6 (20,7%) пациентов ЦМВ-инфекция носила рецидивирующий характер.

Жирным шрифтом выделены клинически значимые величины RR и χ^2 .

Анализ данных HLA-типирования реципиентов почки показал, что среди пациентов без ЦМВ-инфекции и с манифестацией ЦМВ-инфекции в отдаленном постоперационном периоде, как и в группе с ТПХН в целом, преобладали носители антигенов А2, А3 и А24(9), В7, В44(12), В13. Распределение аллелей генов DRB1 было не столь однозначным (табл. 4).

У реципиентов аллопочки с проявлениями ЦМВ-инфекции в отдаленном постоперационном периоде статистически значимо чаще ($\chi^2 > 3,8$) встречался антиген А29. Положительная ассоциация с ЦМВ-инфекцией была выявлена для А29, В8, В47, DRB1*01. Протективными свойствами обладали, прежде всего, антигены/аллели генов А7, А11, А25(10), А26(10), А28, А31(19), А32(19), А33(19), А68(28), В51(5), В45(12), В62(15), В38(16), В39(16), В18, В49(21), В55,56(22), В35, В41 и DRB1*07, DRB1*08, DRB1*09, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14 и DRB1*15.

В целом, анализ клинико-иммуногенетического статуса пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности показал, что распределение антигенов (аллелей генов) HLA I и II класса по частоте встречаемости среди обследованных больных отличается от такового среди лиц без патологии почки, что, по-видимому связано с иммунопатогенетическими механизмами развития заболеваний, приводящих к хронической почечной недостаточности. При этом выявляются гены, ассоциированные с заболеванием и протективные. Частота определения IgM+ ЦМВ-инфекции зависит от вида заместительной почечной терапии, получаемой пациентами до трансплантации почки. Также имеются иммуногенетические особенности у реципиентов почки без ЦМВ-инфекции и с манифестацией ЦМВ-инфекции в раннем и отдаленном постоперационном периоде.

Выводы:

1. После трансплантации почки частота возникновения клинических проявлений ЦМВ-инфекции практически вдвое больше у реципиентов, находящихся до операции на перитонеальном диализе, чем у больных, исходно находящихся на гемодиализе и не зависит от длительности исходной заместительной почечной терапии.

2. С развитием терминальной стадии хронической почечной недостаточности ассоциированы гены HLA: В61(40), В17, А25(10), В39(16), В35, DRB1*01 и DRB1*09. Протективными свойствами обладают А19, В8, В21, В22, В27, В14, В45(12), А23(9), DRB1*14, DRB1*17, DRB1*12 и DRB1*08.

3. У пациентов с манифестацией ЦМВ-инфекции в раннем постоперационном периоде преобладает антиген В35. Положительная ассоциация с ЦМВ-инфекцией была выявлена для DRB1*08, В21, В22, В35, В41, А24(9), В51(5), В35, DRB1*14 и DRB1*15. Протективными свойствами обладали, прежде всего, антигены/аллели генов А26(10), В14, В38(16), В61(40) и DRB1*16.

4. У реципиентов аллопочки с проявлениями ЦМВ-инфекции в отдаленном постоперационном периоде статистически значимо чаще встречался антиген А29. Положительная ассоциация с ЦМВ-

инфекцией была выявлена для A29, B8, B47, DRB1*01. Протективными свойствами обладали, прежде всего, антигены/аллели генов A7, A11, A25(10), A26(10), A28, A31(19), A32(19), A33(19), A68(28), B51(5), B45(12), B62(15), B38(16), B39(16), B18, B49(21), B55,56(22), B35, B41 и DRB1*07, DRB1*08, DRB1*09, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14 и DRB1*15.

Литература

1. Бибков, Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 г.г. / Б.Т. Бибков, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ.– 2009.– Т.11.– №3.– С. 144–233
2. Инфекции в трансплантации / под редакцией С.В. Готье.– Тверь ООО «ТриадаХ».– 2011.– С. 223–247.
3. Fishman, J.A. Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection / J.A. Fishman // Infect Dis Clin North Am.– 2010 Jun.– 24(2).– P. 273–83
4. Emery, V.C. Importance of the cytomegalovirus seropositive recipient as a contributor to disease burden after solid organ transplantation / V.C. Emery, K. Asher, C.D. Sanjuan // J Clin Virol.– 2012.– Mar 21.
5. Association of human cytomegalovirus viremia with human leukocyte antigens in liver transplantation recipients / J. Hu [et al]// Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).– 2011.– Jul;43(7).– P. 576–81.
6. Association between antibody response against cytomegalovirus strain-specific glycoprotein H epitopes and HLA-DR / K. Ishibashi [et al]// Microbiol Immunol.– 2009.– Jul;53(7).– P. 412–6.
7. Detection of human leukocyte antigen compatibility and antibodies in liver transplantation in China / X.Q. Meng [et al]// Hepatobiliary Pancreat Dis Int.– 2009 Apr.– 8(2).– P. 141–5.
8. Зарецкая, Ю.М. Иммунология и иммуногенетика человека / Ю.М. Зарецкая, Е.Г. Хамаганова, М.И. Губарев.– М., «Триада-фарм».– 2002.– С. 81–83.
9. Sweigaard, A. HLA and disease associations: detecting the strongest associations/ A. Sweigaard, L.P. Ryder// Tussue Antigens.– 1994.– V.43.– P.18–27.

THE ASSESSMENT OF THE RISKS MANIFESTATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN RENAL RECIPIENTS

A.A. AVDEEVA, L.V. LIMAREVA, A.V. KOLSANOV, S.I. POPOVA

Samara State Medical University 443099 Chapayevskaya street, 89, Samara, Russian Federation

The analysis of results of clinico-immunogenetics testing in the patients with a terminal stage of chronic renal failure with account of the risks of development of CMV infection in the early and remote postoperative period was carried out. It is shown that the frequency of detection of clinical and laboratory signs of CMV - infection depends on the type of renal replacement therapy in the patients received prior to kidney transplantation. Identified antigens (alleles of genes) HLA system, associated with the development of terminal stage of chronic renal insufficiency, and those with a high risk of the manifestation of CMV infection in the postoperative period.

Key words: terminal stage of chronic renal failure, renal transplantation, HLA-system, CMV-infection.

УДК 616.61-0.89.819.843-06:616.631.14-07-085-089

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНОЙ АНУРИЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ.

А.В. КОЛСАНОВ, Б.И. ХАРИТОНОВ, И.А. БАРДОВСКИЙ*

Проанализировано 155 реципиентов почки, прооперированных за период с 2006 по 2010 год. Из них – 75(47,7%) пациентов с периодом анурии более 3 лет. Способ лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки состоит из трех этапов: дооперационного, периоперационного и послеоперационного. В исследовании выделено три группы. Первая группа пациентов с длительной анурией без дополнительного урологического обследования и лечения. Вторая группа с длительной анурией, но с проведенным периоперационным и послеоперационным этапами. В третьей группе были проведены все три этапа лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки. Проведенное исследование доказывает эффективность предложенного способа лечения. Улучшены результаты, как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном

периоде. При выполнении полного курса выживаемость пациентов возрастала на 14,5%, выживаемость трансплантата возрастала на 35,3%. Дополнительное специфическое обследование и лечение позволяет снизить количество урологических осложнений на 17% за трехлетний период наблюдения.

Ключевые слова: трансплантация органов, трансплантация почки, урологические осложнения при трансплантации почки

Трансплантация почки – наиболее физиологичный, перспективный и экономически обоснованный вид *заместительной терапии* (ЗПТ) при терминальной почечной недостаточности. Урологические осложнения составляют по данным литературы от 2,5 до 20%, причем потери трансплантата достигают 30% [1]. Наиболее актуальны эти проблемы у реципиентов длительно получающих ЗПТ, с длительным периодом анурии [4,5,6]. Длительная анурия – состояние, при котором у пациента суточный диурез не превышает 300 мл более 3 лет [3].

Цель исследования – оптимизировать лечение пациентов с длительной анурией за счет внедрения способа диагностики и лечения пациентов группы риска.

Работа выполнена на базе Самарского центра трансплантации органов и тканей Клиник СамГМУ. Разработан алгоритм лечения пациентов с анурией более 3 лет при трансплантации почки, состоящий из трех этапов: дооперационный, периоперационный, послеоперационный. За период с 2006 по 2010 год выполнено 155 трансплантаций почки: 3 – от живого родственного донора, остальные – от трупного донора. Из них – 75 (47,7%) с длительным периодом анурии. Выделено несколько групп пациентов. Первая группа пациентов с длительной анурией без дополнительного урологического обследования и лечения. Вторая группа с длительной анурией, но с проведенным урологическим обследованием непосредственно перед операцией, специфическим лечением во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Проведены интраоперационный и послеоперационный этапы. Третья группа пациентов с длительной анурией с проведенным урологическим обследованием и лечением до операции трансплантации почки. Кроме того, в этой группе проводилось повторное урологическое обследование непосредственно перед операцией, специфическим лечением во время операции и в послеоперационном периоде. Таким образом, в третьей группе были проведены все три этапа лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки. Первая группа составила 18 пациентов (9 женщин, 9 мужчин). Средний возраст 41,6 года (минимальный 28, максимальный 59), средняя продолжительность анурии 5 лет (минимально 3, максимально 10). Вторая группа 29 человек (7 женщин, 22 мужчин). Средний возраст 40,4 года (минимальный 25, максимальный 59). Средняя продолжительность анурии 5,1 год (минимально 3, максимально 11). Третья группа составила 28 пациентов (13 женщин, 15 мужчин). Средний возраст 41,3 года (минимальный 26, максимальный 63), средняя продолжительность анурии 5 лет (минимально 3, максимально 11). Способ лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки состоит из трех этапов.

На первом (дооперационном) этапе проводили выявление реципиентов в листе ожидания с длительной анурией. Проводили оценку состояния мочевого пузыря: его объема, состояния мышечной стенки, различных аномалий или последствий ранее выполненных урологических операций. Проводили цистометрию, цистоманометрию, цистографию, цистоскопию, урофлоуметрию, ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, предстательной железы; посев флоры мочевого пузыря. Определяли тип мочевого пузыря: гипоректорный, норморекторный или гиперрефлекторный. По результатам обследований проводили коррекцию плана лечения. Такие пациенты нуждались в санации очагов инфекции, проведении антибиотикотерапии, противогрибковой терапии, если необходимо удаляли собственные инфицированные почки. При выявлении показаний, проводили подготовку пузыря с использованием методов физиотерапии – ультразвуковая терапия, электростимуляция области мочевого пузыря. Фармацевтическая подготовка с помощью селективных блокаторов адренергических рецепторов, антихолинэстеразных препаратов. Пациент продолжал находиться в листе ожидания. При необходимости цикл обследования, лечения и подготовки повторяли.

Второй периоперационный этап проводится непосредственно перед операцией и во время трансплантации почки. Проводили дополнительное обследование мочевого пузыря: объем, состояние мышечной стенки, различных аномалий или последст-

* ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099