

# **Проблема вирусных инфекций при трансплантации органов и тканей: этиология и лабораторное сопровождение**

**Т. В. Амвросьева<sup>1</sup>, З. Ф. Богуш<sup>1</sup>, А. С. Аринович <sup>1</sup>,  
Н. В. Поклонская<sup>1</sup>, Е. П. Кишкурно<sup>1</sup> , С. В. Байко<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр  
эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь**

**<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет,  
Минск, Беларусь**

# АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Трансплантация органов и клеток является индикатором уровня развития медицинской отрасли, научно-практического потенциала государства и степени зрелости общества

Ежегодно в мире по данным ВОЗ производится свыше 120 тысяч трансплантаций органов в год.

Количество операций по трансплантации тканей и клеток приближается к 200 тысячам операций в год.

В 2019 году в Республике Беларусь выполнено 528 трансплантаций органов (55,7 операций на 1 млн. населения):

- почки - 374;
- печени – 93;
- сердца – 52, легких - 9, тандемных пересадок – несколько.

*Ежегодно выполняется по 50-55 пересадок гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) детям и взрослым*

- Беларусь входит в 30 самых развитых в области трансплантологии держав
  - **Беларусь - безусловный лидер среди стран СНГ**
- По числу таких операций на миллион населения она опережает Россию в 5 раз, Украину — в 20, обошла также Польшу и некоторые другие страны Евросоюза

# ЦЕНА ВОПРОСА

**УСПЕШНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНА И КЛЕТОК –  
ШАНС НА НОВУЮ ЖИЗНЬ ПАЦИЕНТУ, КОТОРЫЙ ИМЕЕТ  
СВОЮ ВЫСОКУЮ ЦЕНУ, ИЗМЕРЯЕМУЮ  
СООТВЕТСТВУЮЩИМИ ЭКОНОМИЧЕСКИМИ ЗАТРАТАМИ НА  
ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВОГО КАЧЕСТВА ЕГО ЖИЗНИ**

- Операция по трансплантации почки обходится государству в 15 тысяч \$, а послеоперационное лечение только одного пациента (прием препаратов) — в 7 тысяч \$ в год.
- Операция по пересадке печени стоит 25 тысяч \$,  
сердца - 50-60 тысяч \$
- Стоимость трансплантации ГСК варьируется от 50 до 170 тысяч \$, а при развитии осложнений и проведении соответствующей терапии она возрастает до 200-250 тысяч \$

# ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

- **ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ** - серьезная клиническая проблема, которая существенно ухудшает качество и снижают продолжительность жизни пациентов.
- **В течение первого года после трансплантации среди всех фатальных инфекционных осложнений 50% имеет вирусную природу.**

*Экономический ущерб от вирусных осложнений, влекущий за собой дисфункцию и/или отторжение трансплантата, может составлять от **20 тысяч \$ до 250 тысяч \$.***

**Мониторинг вирусных инфекций у реципиентов органов и клеток – важная профилактическая мера, направленная на снижение риска развития тяжелых посттрансплантационных осложнений**

# ОСОБЕННОСТИ ПОДХОДОВ К ЛАБОРАТОРНОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ РЕЦИПИЕНТОВ

Реципиенты органов и клеток – «глубоко» иммунодефицитные пациенты, в отношении которых должен применяться **персонализированный подход** к их лабораторному обследованию и лечению

Современный подход к лечению тяжелых посттрансплантационных вирусных осложнений у реципиентов **основан на предупредительной терапии**, которая должна базироваться на следующих результатах диагностики:

- ✓ оценке **количественных значений** вирусной нагрузки
- ✓ установлении **типа (формы) инфекционного процесса**
- ✓ знании **молекулярно-биологических характеристик возбудителя**

# Вирусные инфекции при трансплантации почки

**ВЗРОСЛЫЕ**

**ДЕТИ**

**ПЕРЕЧЕНЬ ДЕТЕКТИРУЕМЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

**ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ6, ВПГ, ВЗВ, АдВ,  
ВКВ, ПВ В19**

**ЦМВ, ВЭБ, ВЗВ, ВПГ, ВГЧ 6,  
ВГЧ 7, АдВ, ВКВ, JCV**

**КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ**

**КРОВЬ, МОЧА**

**МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**ИФА, ПЦР, КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ПЦР**

**СФОРМИРОВАННЫЕ ГРУППЫ**

**УЗ “9-я городская клиническая больница» г. Минска**

**1-я (n=84)** - реципиенты, в отношении которых проводился вирусологический мониторинг до и в течение 1 года после пересадки органа;

**2-я (n=92)** - реципиенты, обследуемые по клиническим показаниям с наличием выраженных клинических проявлений инфекции или признаков дисфункции трансплантата

**УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска**

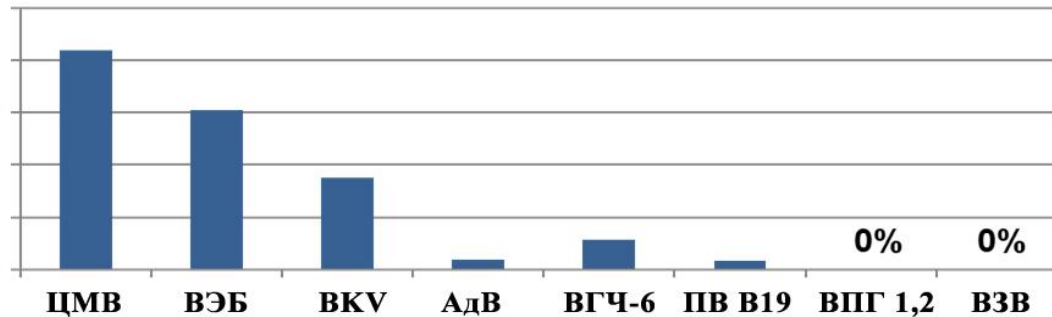
**1-я (n = 35)** – в раннем послеоперационном периоде (первые 3 месяца)

**2-я (n = 87)** – в позднем послеоперационном периоде

**3-я (n = 14)** – пациенты с дисфункцией трансплантата

# Частота выявления генетических маркеров возбудителей вирусных инфекций при пересадке почки

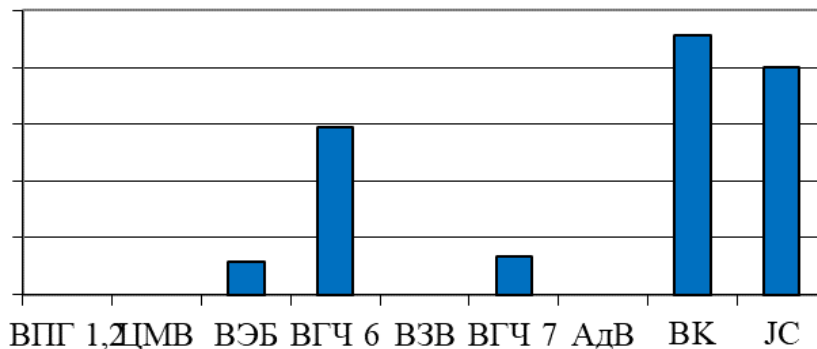
**ВЗРОСЛЫЕ** (n=84, позитивных 50) – **59,5%**



(виремия/вирурия имела место хотя бы однократно за весь период наблюдения)

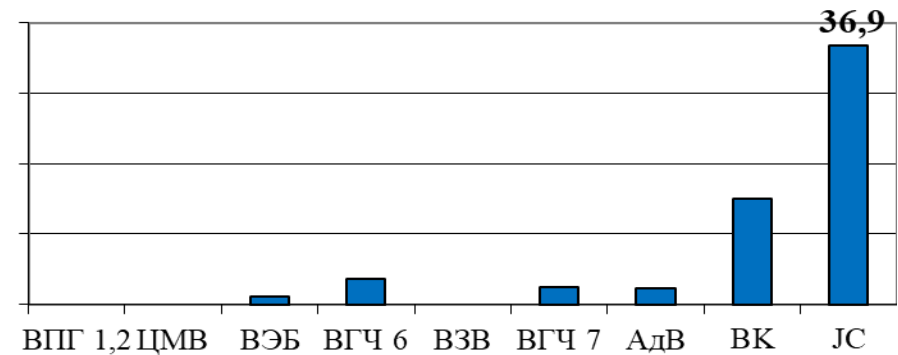
## ДЕТИ

Частота выявления вирусных инфекций в раннем послеоперационном периоде (n= 35, позитивных 20) – **57,1%**



Частота выявления ДНК возбудителей в крови составила 20,0%, в моче (ВКВ, JCV) - 40,0%

Частота выявления вирусных инфекций в позднем послеоперационном периоде (n = 87, позитивных 45) – **51,7%**

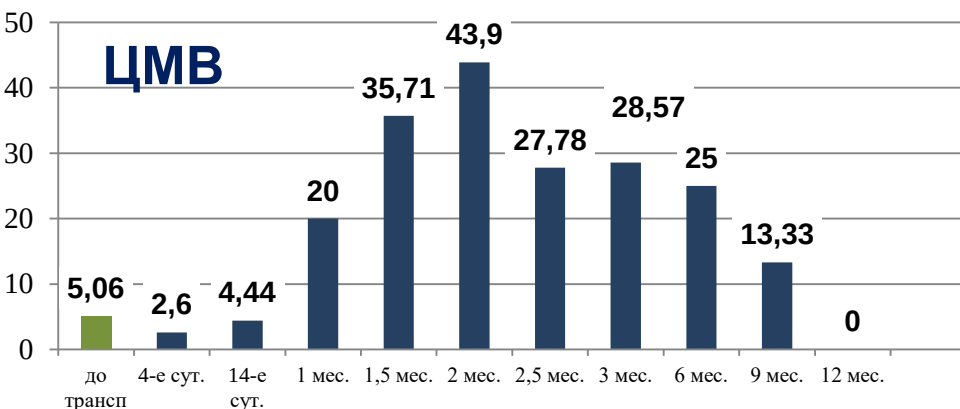


Частота выявления ДНК вирусных патогенов в крови составила 8,0% в моче - 47,1%

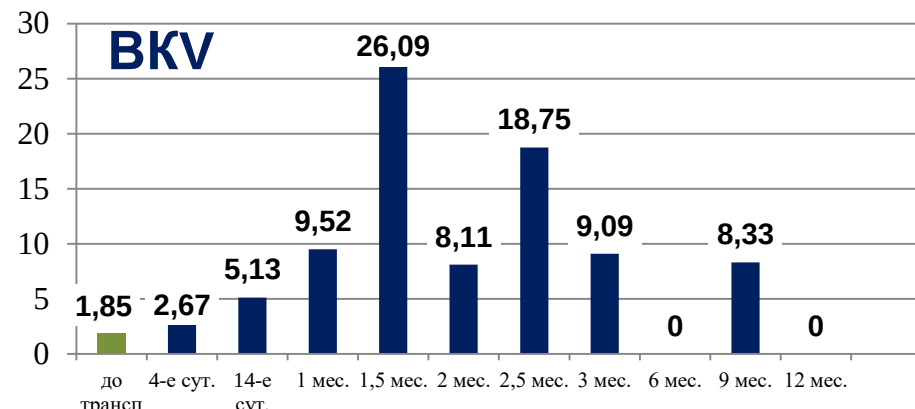




# Кинетика развития вирусных инфекций у взрослых реципиентов почки, %

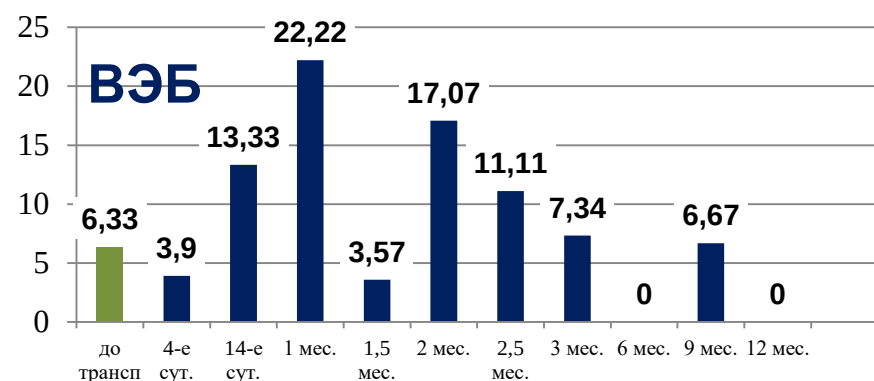


Сроки первичного обнаружения -  $45,4 \pm 4,05$  сут.

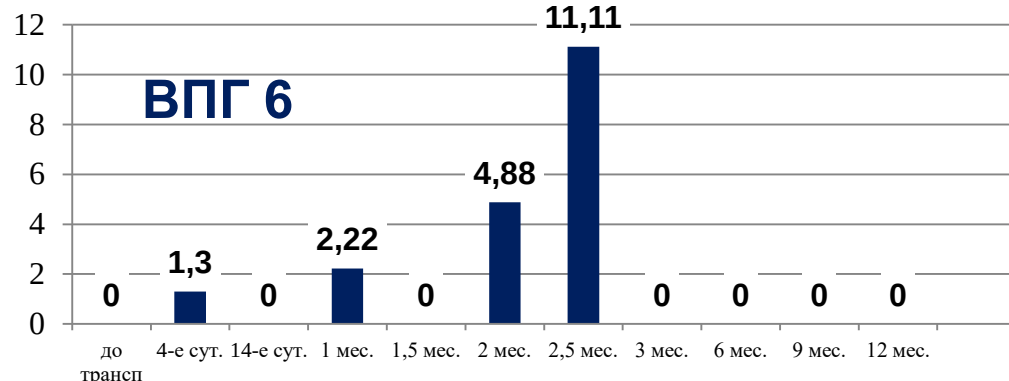


Сроки первичного обнаружения -  $38,1 \pm 8,67$  сут.

Имела место выраженная тенденция увеличения частоты обнаружения возбудителя ЦМВ инфекции с достижением пика ко 2 месяцу (43,9%). В период 2,5-3 месяца имело место плато. В течение 3-6 месяцев после трансплантации - снижение уровней их выявления до 25,0%, а в более поздний период они детектировались эпизодически или не обнаруживалась вовсе.



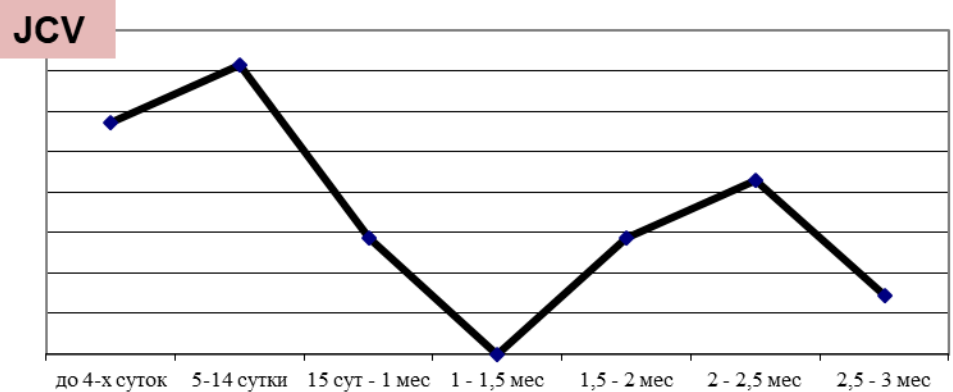
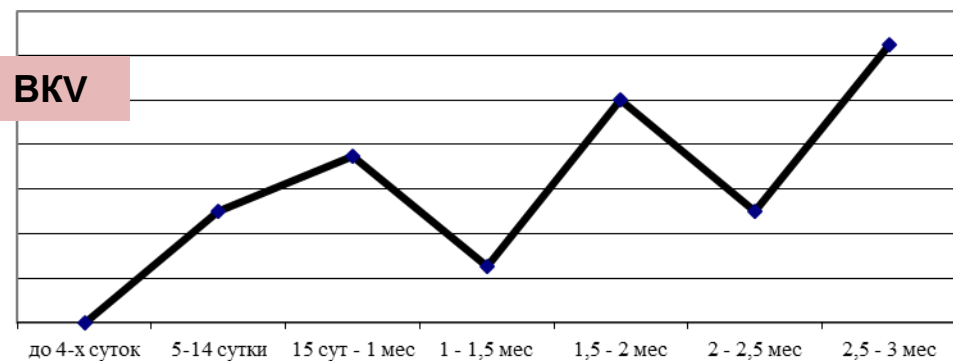
Сроки первичного обнаружения -  $31,8 \pm 5,06$  сут.



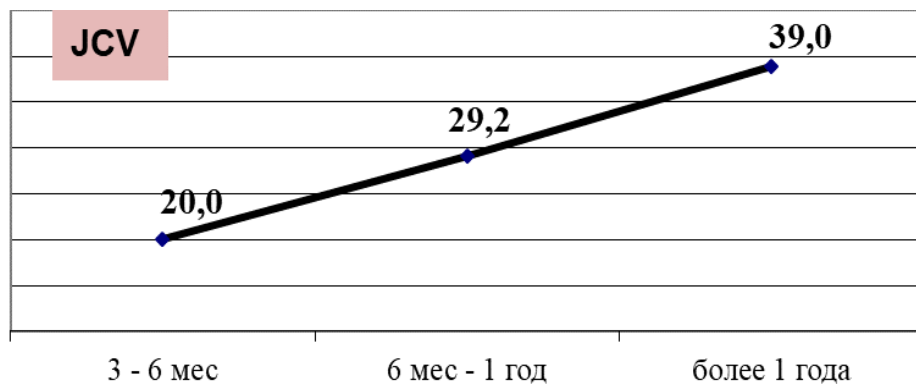
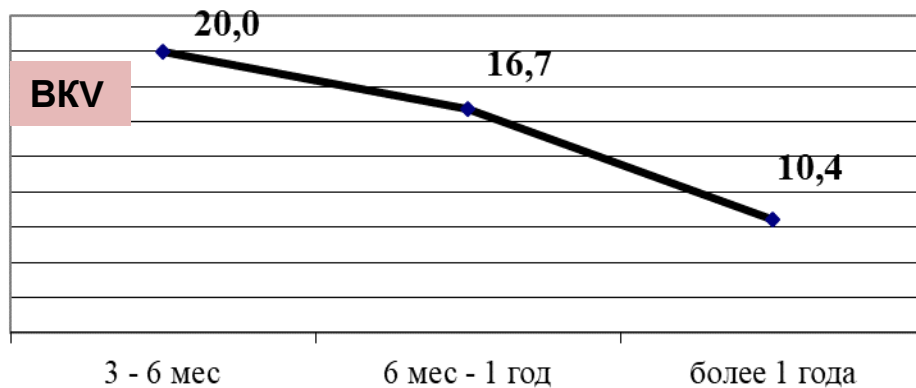
ВЭБ и ВКВ инфекции характеризовались постепенным нарастанием числа случаев в течение 1-1,5 мес. после пересадки с последующим снижением к 3 мес. В более поздний период наблюдений выявление данных инфекций носило эпизодический характер. ВГЧ 6, АдВ и ПВ В19 инфекции регистрировались редко, носили транзиторный характер и спонтанно элиминировались в течение 2-х недель – 1-2 мес.

# Кинетика развития ВКВ и JCV инфекций у детей после трансплантации почки, %

## В раннем послеоперационном периоде



## В позднем послеоперационном периоде

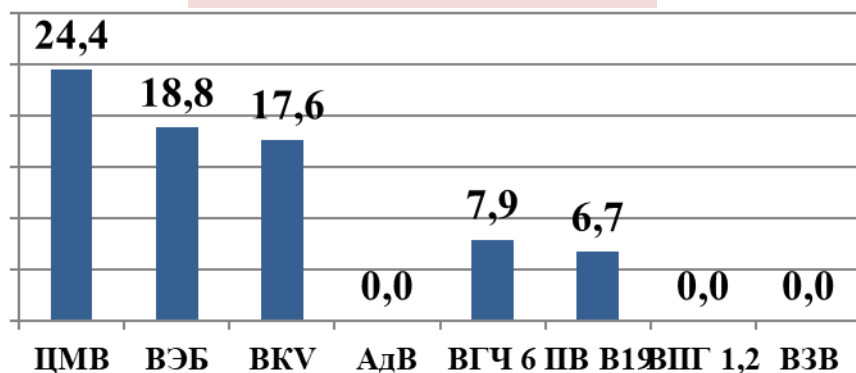


Пик активации ВКВ инфекции отмечался в первые 3 месяца после операции с последующим снижением частоты ее регистрации до 1 года и более.

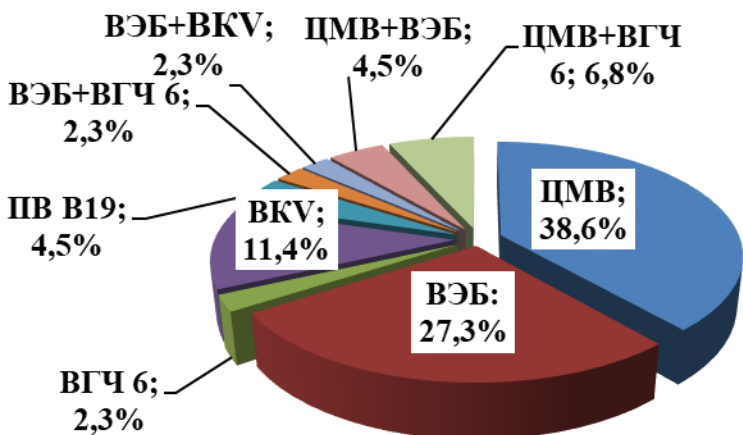
Пик регистрации JCV инфекции приходился на первые недели после пересадки органа с постепенным снижением к 3 месяцу наблюдения и последующим ростом к 1 году и далее после операции.

# Частота выявления и этиология вирусных инфекций у реципиентов почки с клиническими проявлениями или с дисфункцией трансплантата

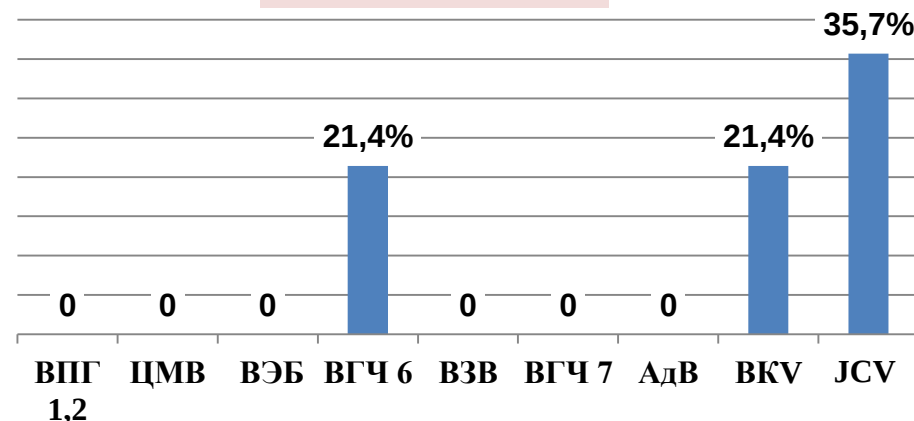
## ВЗРОСЛЫЕ



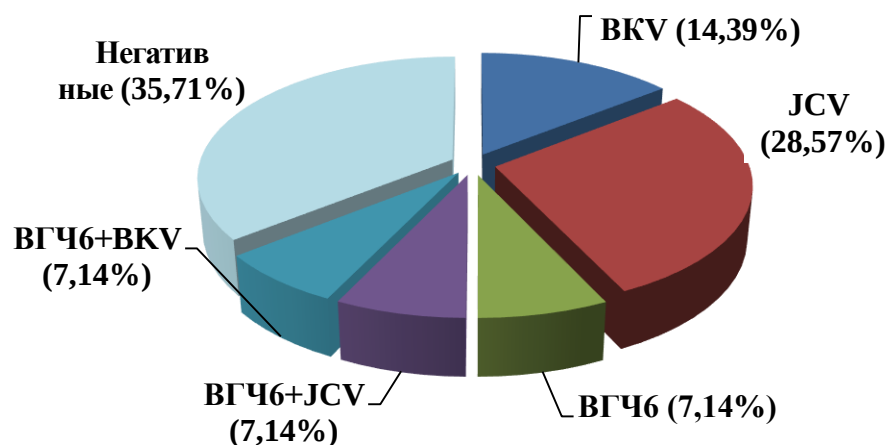
Частота выявления детектируемых вирусов составила 47,8% (n=92, позитивных 44)



## ДЕТИ



Частота выявления детектируемых вирусов составила 64,3% (n=14, позитивных 9)



# Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

## Полиомавирусная ВК и JC инфекции

**ДЕТИ**

**ВЗРОСЛЫЕ**

**ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

**ВКV, JCV**

**КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ**

**КРОВЬ, МОЧА**

**МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**ИФА, ПЦР, КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ПЦР**

**СФОРМИРОВАННЫЕ ГРУППЫ**

**32 пациента детского возраста**  
после трансплантации ГСК на  
базе РНПЦ детской онкологии,  
гематологии и иммунологии

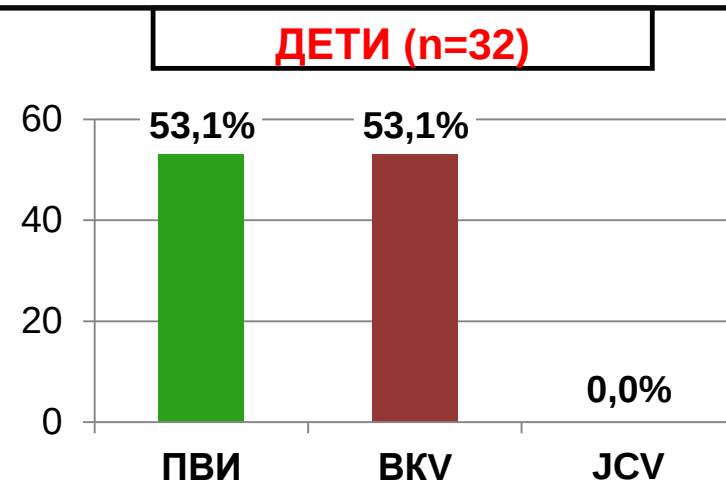
**46 взрослых реципиентов** после  
трансплантации ГСК на базе  
отделения пересадки костного  
мозга УЗ «9-я городская  
клиническая больница»

# Схема диагностики ПВИ у реципиентов ГСК

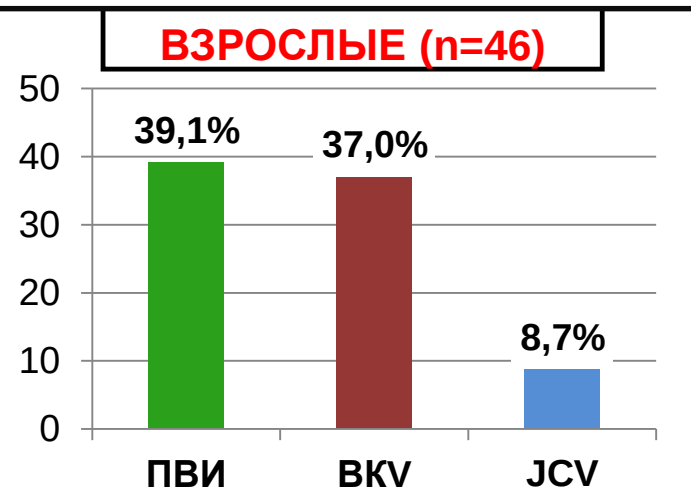


# Частота выявления полиомавирусов при трансплантации ГСК

| Клинический диагноз                              | Кол-во пац-ов | Позитивных на ВК вирурию/виремию | Позитивных на JC вирурию/виремию |
|--------------------------------------------------|---------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Острый лимфоидный лейкоз                         | 9             | 7                                | 0                                |
| Апластическая анемия                             | 8             | 3                                | 0                                |
| Миелодисплазический синдром                      | 3             | 2                                | 0                                |
| Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность | 2             | 1                                | 0                                |
| Острый миелоидный лейкоз                         | 8             | 3                                | 0                                |
| Лимфома Ходжкина                                 | 1             | 1                                | 0                                |
| Тромбоцитопения                                  | 1             | 0                                | 0                                |
| <b>Итого:</b>                                    | <b>32</b>     | <b>17 (53,1%)</b>                | <b>0</b>                         |



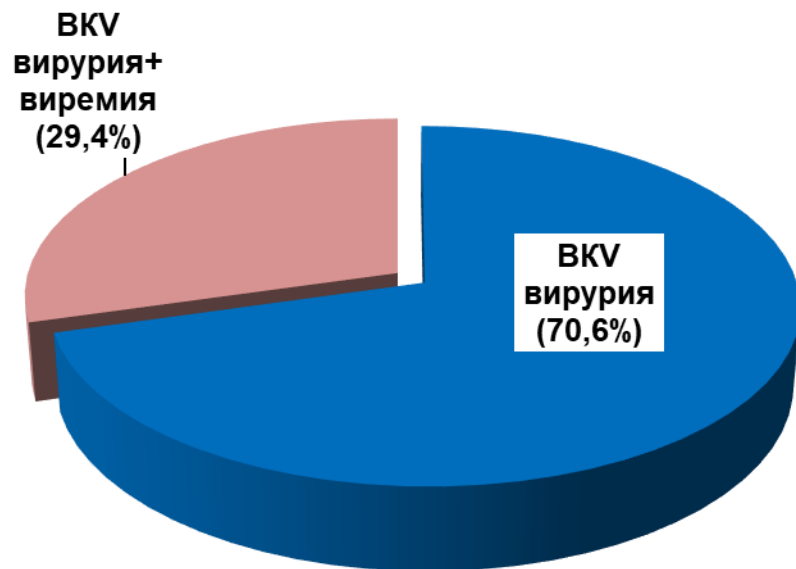
| Клинический диагноз      | Кол-во пац-ов | Позитивных на ВК вирурию/виремию | Позитивных на JC вирурию/виремию |
|--------------------------|---------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Острый миелоидный лейкоз | 10            | 7                                | 2                                |
| Лимфома Ходжкина         | 11            | 3                                | 1                                |
| Множественная миелома    | 8             | 2                                | 0                                |
| Миеломная болезнь        | 3             | 0                                | 0                                |
| Неходжкинская лимфома    | 5             | 0                                | 0                                |
| Апластическая анемия     | 2             | 1                                | 0                                |
| Острый лимфоидный лейкоз | 7             | 4                                | 1                                |
| <b>Итого:</b>            | <b>46</b>     | <b>17(37,0%)</b>                 | <b>4 (8,7%)</b>                  |



У детей ПВИ была представлена ВКВ инфекцией (53,1%), у взрослых - преимущественно ВКВ инфекцией (37,0%) и в небольшом проценте (8,7%) - JCV инфекцией.

# ПВИ вирурия и виремия при трансплантации ГСК

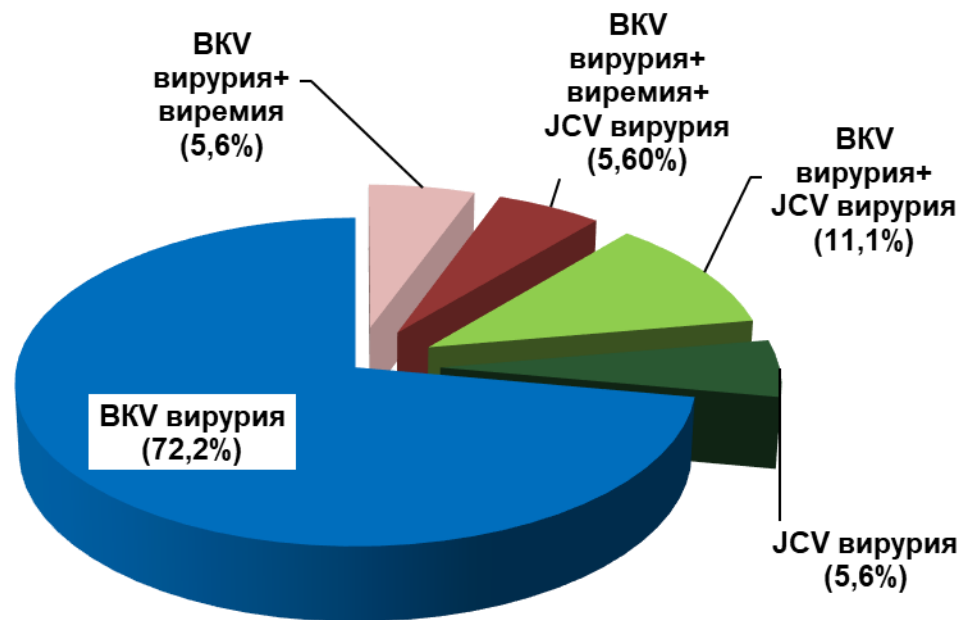
## ДЕТИ



У 20% пациентов с ВК виремией (у 1 из 5) вирусная нагрузка превышала пороговую ( $> 10^4$  копий / мл)

Значения вирусной нагрузки, имеющие предиктивную ценность, отмечались у 23,5% (4/17) пациентов с ВК вирурией ( $>10^7$  копий/мл)

## ВЗРОСЛЫЕ



Значения вирусной нагрузки, имеющие предиктивную ценность, отмечались у 23,5% (4/17) пациентов с ВК вирурией ( $>10^7$  копий/мл)

# Вклад ВК и JC вирусов в развитие клинически выраженной посттрансплантационной патологии после пересадки ГСК

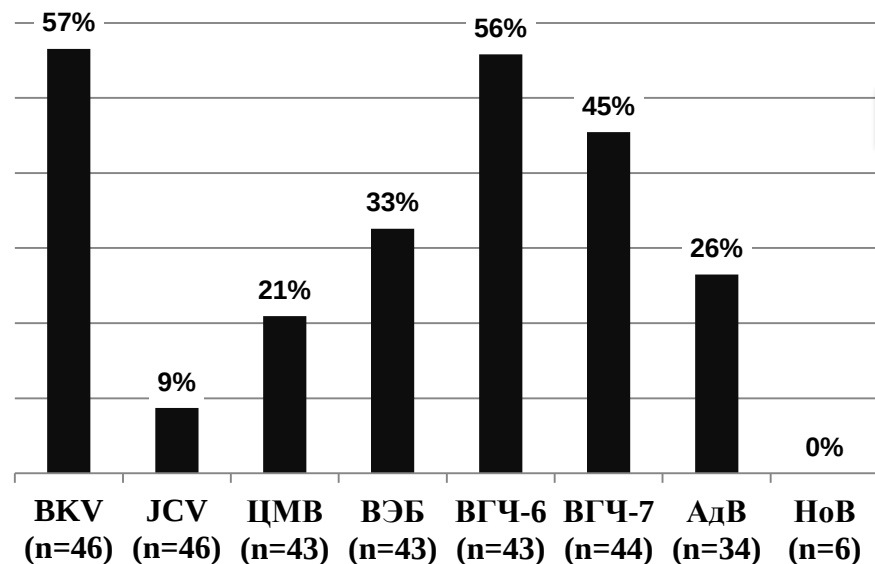
| Группа обследованных | Кол-во пациентов с лабораторно подтвержденной ПВИ, % | Кол-во пациентов с ПВИ и осложнениями мочевыводящей системы, % | С диагнозом «геморрагический цистит», % | С диагнозом «гематурия», % | Этиология полиомавирус-ассоциированных осложнений              |
|----------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Взрослые (n=46)      | 39,1                                                 | 8,7                                                            | 6,5                                     | 2,2                        | ВК вирурия (1)<br>JC вирурия (2)<br>ВК вирурия+ JC вирурия (1) |
| Дети (n=32)          | 53,1                                                 | 25,0                                                           | 15,6                                    | 9,4                        | ВК иририя+<br>ВК виремия (4)<br>ВК вирурия (4)                 |

**У 25,0% детей и 8,7% взрослых после трансплантации ГСК посттрансплантационная патология (геморрагический цистит, асимптоматическая гематурия) ассоциировалась с ПВИ**



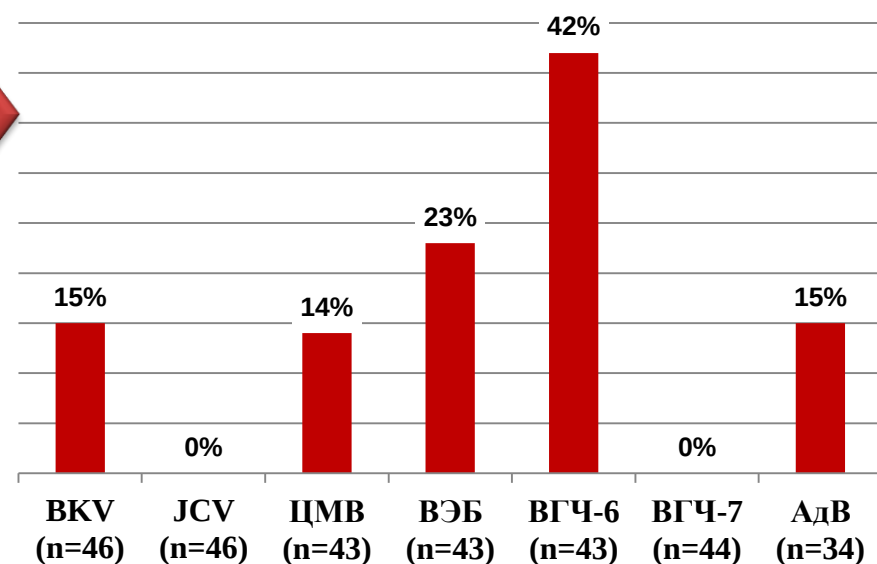
# Частота детекции возбудителей вирусных инфекций у детей и молодых взрослых при трансплантации ГСК

- Группа исследования: реципиенты ГСК 2018-2020 гг.
- Возраст: 1,5 – 29 лет (медиана 11,9 лет)
- Клинические диагнозы: ОЛЛ (13 пациентов), ОМЛ (8), острый бифенотипический лейкоз (2), МДС (6), НХЛ (3), врожденная апластическая анемия (1), ПАА (6), ПИД (5), ЛГМ (1), талассемия (1)



Биологический материал – кровь, моча, слюна, биоптаты/аутоптаты, фекалии, СМЖ; волосы, ногти (для подтверждения хромосомно-интегрированной формы ВГЧ-6).

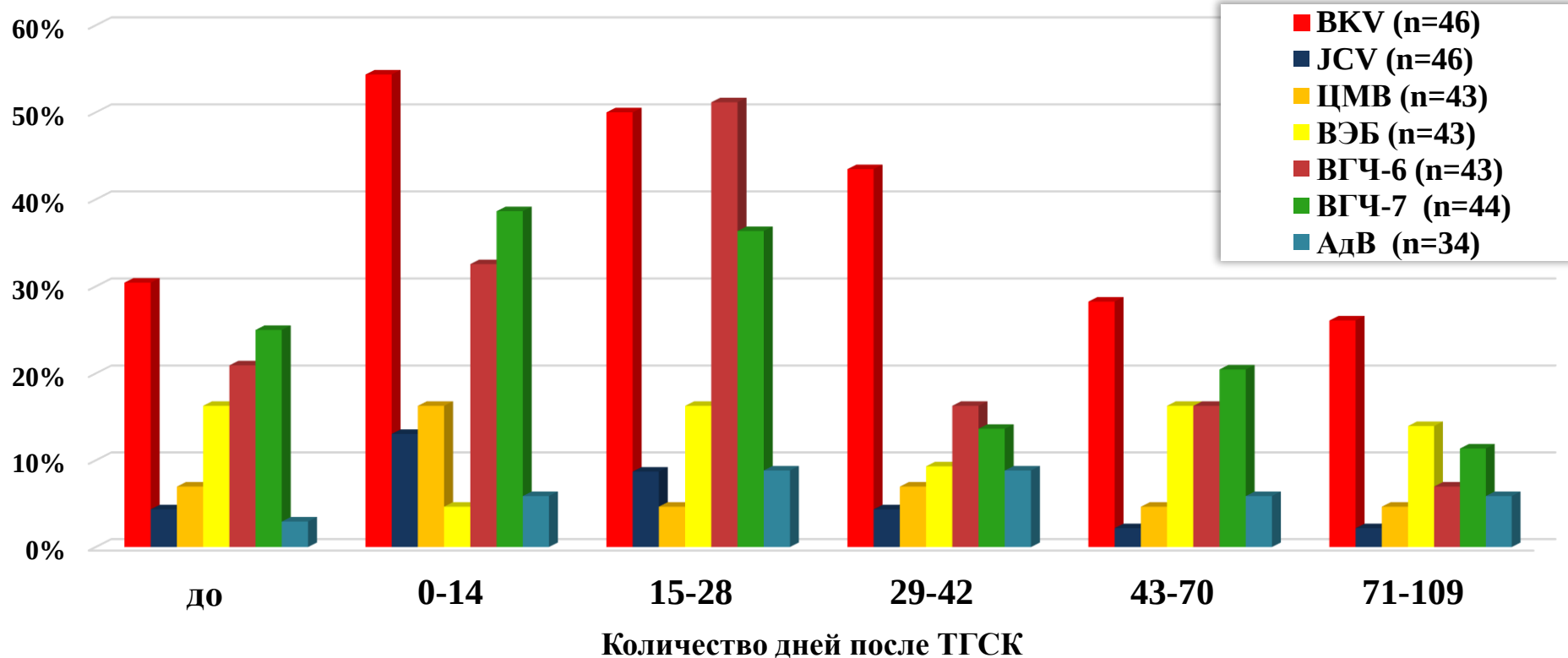
**Частота выявления детектируемых вирусов составила 96% (n=46)**



Биологический материал - сыворотка крови (виремия).  
Установленная виремия свидетельствует о наличии активной вирусной инфекции.

**Частота регистрации виремии составила 59% (n=46)**

# Частота детекции возбудителей вирусных инфекций у детей и молодых взрослых при трансплантации ГСК в разные периоды до и после операции



Детектируемые возбудители регистрировались ещё до ТГСК (в период кондиционирования), пик выявления приходился на первый месяц после ТГСК.

Пик регистрации ВКВ- и ВГЧ-6-виремии пришелся на период +15-28 сутки после ТГСК, ЦМВ-виремии – +1-14 сутки.

Спустя 110 дней после ТГСК у 4 пациентов из 4 обследованных обнаружился ВКВ, у 3 из 5 – ЦМВ (у 2 из них отмечена виремия), у 3 из 5 – ВЭБ (у 1 из них имела место виремия).

# Вирусассоциированные осложнения у детей и молодых взрослых при трансплантации ГСК

## ВГЧ-6

(12 пациентов)

- дерматит;
- поражения слизистой полости рта;
- фульминантный гепатит;
- гепатит легкой и средней степени тяжести;
- ЦМВ+ВГЧ-6+АдВ+ВЭБ-вирусный колит, резистентный к лечению ввиду глубокого вторичного иммунодефицита с последующим развитием ВГЧ-6-ассоциированного гастрита;

## АдВ

(4 пациента)

- энтероколит;
- геморрагический цистит (АдВ+BKV этиологии);

## ВЭБ

(7 пациентов)

- легкая форма лимфопролиферативного синдрома с поражением отдельных групп лимфоузлов, печени;
- лимфопролиферация с гиперпротеинемией, гипериммуноглобулин-Г-емией;
- мукокутанная язва левой небной миндалины; слабо выраженная лимфопролиферация с быстрым ростом вирусной нагрузки, появлением большого числа реактивных лимфоцитов в крови;
- умеренный ЛПС с поражением печени и стенки кишечника;
- выраженная лимфопролиферация в слизистой желудка и 12-перстной кишки и почек;

## ВПГ 1,2

(3 пациента)

- мукозит;
- ангина;

## ЦМВ

(7 пациентов)

- колит средней и тяжелой степени;
- гепатит легкой степени;
- кратковременная или длительная цитопения различной степени тяжести

## BKV

(3 пациента)

- геморрагический цистит (ГЦ);
- ГЦ → геморрагический нефрит;

- ❑ **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МИНИСТЕРСТВА**  
**ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ «Диагностика, лечение и тактика ведения пациентов детского возраста до, во время и после трансплантации почки»**
- ❑ **ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**
  - ❖ Алгоритм лабораторной диагностики вирусных инфекций при пересадке почки (Регистрационный №015-1213 от 25.03.2014)
  - ❖ Алгоритм лабораторной диагностики ВК вирусной инфекции (Рег. №163-1115 от 23.12.2015)
  - ❖ Алгоритм диагностики полиомавирусной инфекции при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (Рег. №151-1115 от 18.03.2016)
  - ❖ АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ, МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ (Рег. №081-0619 от 28.06.2019)
- ❑ Набор реагентов для выявления и количественного определения ДНК ВК вируса методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флюоресцентной детекцией