

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ С МАНИФЕСТАЦИЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАННЕМ ПОСТОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Лимарева Л.В.¹, Колсанов А.В.², Авдеева А.А.³, Данильченко О.П.¹, Богущ В.В.¹

¹ Институт экспериментальной медицины и биотехнологий (директор – проф. Л.Т. Волова) ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ректор – академик РАН, проф. Г.П. Котельников), Самара, Российская Федерация

² Кафедра оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий (зав. – проф. А.В. Колсанов) того же института

³ Хирургическое отделение пересадки органов (зав. – к. м. н. Б.И. Харитонов) клиник ГБОУ ВПО «СамГМУ» (гл. врач – проф. И.И. Лосев)

Цель: оптимизировать постоперационное ведение реципиентов почечного аллотрансплантата за счет прогнозирования рисков манифестации цитомегаловирусной инфекции на основании комплексной оценки клинико-иммунологического статуса. **Материалы и методы.** Ретроспективно были проанализированы истории болезни 303 пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, из них 136 являлись реципиентами аллопочки, среди которых у 29 в течение двух месяцев после операции имели место клинические признаки ЦМВ-инфекции. Оценивали проявления ЦМВ-синдрома, наличие лабораторных признаков ЦМВ-инфекции, частоту встречаемости антигенов (генов) системы HLA локусов А, В и DRB*1 с расчетом критерия согласия χ^2 и относительного риска RR, изменение уровня MCP-1 в моче. **Результаты.** У реципиентов аллотрансплантата почки с клиническими и лабораторными признаками ЦМВ-инфекции в раннем постоперационном периоде статистически значимо чаще ($\chi^2 > 3,8$) встречался антиген В35. Положительная ассоциация с ЦМВ-инфекцией была выявлена также для DRB1*08, В21, В22, В41, А24(9), В51(5), DRB1*14 и DRB1*15. Протективными свойствами обладали антигены / аллели генов А26(10), В14, В38(16), В61(40) и DRB1*16. У данной группы реципиентов уровни MCP-1 поднимались до $2174,7 \pm 296,3$ пг/мл при сильной отрицательной корреляции с уровнями мочевины и креатинина в сыворотке крови ($r = 0,9$, $p < 0,001$). **Заключение.** Иммунологическими маркерами высокого риска манифестации ЦМВ-инфекции у реципиентов почки в раннем постоперационном периоде являются: носительство В35 и В55,56(22), В49(21), В41, DRB1*08 и DRB1*15 и увеличение уровней MCP-1 в моче без увеличения уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Ключевые слова: трансплантация почки, цитомегаловирусная инфекция, HLA-система, иммунный статус, MCP-1.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION MANIFESTATION IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

Limareva L.V.¹, Kolsanov A.V.², Avdeeva A.A.³, Danilchenko O.P.¹, Bogush W.V.¹

¹ Institute of experimental medicine and biotechnology (director – prof. L.T. Volova) Samara state medical University (rector – academician of RAMSci, prof. G.P. Kotelnikov), Samara, Russian Federation

² Chair of operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies (Head – prof. A.V. Kolsanov) of the same University

³ Department organ transplantation (Head – prof. I.I. Losev) at the same University, Russian Federation

Aim. To optimize the management of postoperative renal allograft recipients through the introduction of methods for predicting risk of manifestation of cytomegalovirus infection on the basis of a comprehensive assessment of the clinical and immunological status. **Materials and methods.** We retrospectively analyzed the medical records of 303 patients with end-stage renal disease, among them – were the recipients of renal allograft – 136, among whom 29 within 2 months after the operation had clinical signs of CMV infection. Assessable "CMV syndrome", laboratory evidence of CMV infection, the incidence of antigens (genes) of HLA A, B and DRB *1, calculated goodness of fit χ^2 and relative risk RR, changes MCP-1 in urine. **Results.** In renal allograft recipients with clinical and laboratory evidence of CMV infection in the early postoperative period, significantly more ($\chi^2 > 3,8$) met antigen B35. A positive association with CMV infection was detected also for DRB1 * 08, B21, B22, B41, A24 (9), B51 (5), DRB1*14 and DRB1*15. Protective effects possessed antigens / alleles of genes A26 (10), B14, B38 (16) B61 (40) and DRB1*16. MCP-1 levels in this group of recipients were raised to $2174,7 \pm 296,3$ pg/ml with a strong negative correlation with the levels of urea and creatinine in serum ($r = 0,9$, $p < 0.001$). **Conclusion.** Immunological markers of risk manifestation of CMV infection in recipients of kidneys in the early postoperative period are: the carriage of B35 и B55,56(22), B49(21), B41, DRB1*08 и DRB1*15, an increase of levels of MCP-1 in urine without increasing the levels of urea and creatinine in the serum.

Key words: kidney transplantation, cytomegalovirus infection, HLA-system, immune status, MCP-1.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные инфекции, и прежде всего цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), являются наиболее актуальной проблемой для реципиентов любых органов в раннем и промежуточном периодах после трансплантации [1–3]. Это обусловлено высокой частотой активной ЦМВИ (от 20 до 60% в различных трансплантационных центрах) и серьезным прогнозом, включая летальный исход, в случае несвоевременного назначения специфической терапии. Известна взаимосвязь между ЦМВИ и развитием отторжения трансплантата, появились сведения о более высокой частоте сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов с ЦМВ-инфекцией. Часто ассоциированная с другими представителями семейства герпес-вирусов, ЦМВИ, обладая не только прямыми, но и непрямими эффектами, оказывает негативное влияние на выживаемость

данной категории больных [4–6]. При этом цитомегаловирус, обладая сам по себе иммуномодулирующим эффектом, активируется на фоне уже имеющих изменений иммунного статуса у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПХН), усугубляющихся иммуносупрессивной терапией [7–9]. В связи с этим в настоящее время усилия исследователей направлены как на разработку более эффективных иммуномодулирующих и противовирусных препаратов, так и на поиск оптимальных методов диагностики и прогнозирования рисков развития и тяжести течения ЦМВ-инфекции у реципиентов почки. Ключевым моментом является изучение особенностей иммунного статуса реципиентов, диагностической и прогностической значимости иммунологических, в том числе иммуногенетических показателей, определение четких клинико-иммунологических параметров, влияющих на тактику лечения пациентов после транс-

Лимарева Лариса Владимировна – д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник, заведующая отделом иммунологии Института экспериментальной медицины и биотехнологий ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ректор – академик РАМН, проф. Г.П. Котельников), Самара, Российская Федерация. *Колсанов Александр Владимирович* – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий того же института. *Авдеева Алевтина Александровна* – врач-нефролог хирургического отделения пересадки органов клиник ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России. *Данильченко Оксана Пантелеевна* – главный специалист отдела иммунологии Института экспериментальной медицины и биотехнологий того же университета. *Богущи Ванда Витальевна* – младший научный сотрудник того же отдела.

Для корреспонденции: Лимарева Лариса Владимировна. Адрес: 443079, г. Самара, ул. Гагарина.

Телефон 8 (846) 260-09-42. E-mail: larisa-limareva@yandex.ru

Limareva Larisa Vladimirovna – doct. of biol. sci., docent, senior research fellow, head of the Department immunology of Institute of experimental medicine and biotechnology of Samara state medical University, Samara, Russian Federation. *Kolsanov Alexander Vladimirovich* – doct. of med. sci., professor, head of the chair of operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies at the same University. *Avdeeva Alevtina Alexandrovna* – doctor nephrologist of the surgical Department organ transplantation at the same University. *Danilchenko Oksana Panteleevna* – chief specialist of Department immunology of Institute of experimental medicine and biotechnology at the same University. *Bogush Wanda Vitalievna* – junior researcher fellow at the same institute.

For correspondence: Limareva Larisa Vladimirovna. Address: 443079, Samara, Gagarina Street, 20.

Tel. 8 (846) 260-09-42. E-mail: larisa-limareva@yandex.ru

плантации аллогенной почки. Целью исследования явилась оптимизация постоперационного ведения реципиентов почечного аллотрансплантата за счет внедрения методов прогнозирования рисков манифестации цитомегаловирусной инфекции на основании комплексной оценки клинико-иммунологического статуса пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ историй болезни 303 пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, 136 из которых была выполнена трансплантация аллогенной почки в Самарском центре трансплантации органов и тканей в период с 2006-го по 2012 год, а также дополнительные исследования биологических проб из архива центра. У реципиентов оценивали проявление симптоматической инвазивной инфекции тканей или ЦМВ-синдрома (лихорадка с лейкопенией или тромбоцитопенией или без них), наличие лабораторных признаков ЦМВ-инфекции (по наличию антител IgM и IgG к цитомегаловирусу методом, определенным иммуноферментным анализом на микрочастицах (ABBOT Laboratories, США), и выявлению ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ИнтерЛабСервис, Москва). Антигены локусов А и В были определены в микролимфоцитотоксическом тесте (ГИСАНС, Санкт-Петербург), гены локуса DRB*1 выявляли методом ПЦР (ДНК-технология, Москва; Invitrogen, США). Частоту встречаемости антигенов (генов) системы HLA локусов А и В и DRB*1 определяли как процентное отношение индивидов, несущих антиген, к общему числу обследованных в группе. Для установления существенности различий в характере распределения антигенов в сравниваемых группах рассчитывали критерий согласия (χ^2) с поправкой на непрерывность вариаций. Для определения степени ассоциации ТПХН и рисков развития ЦМВИ после аллотрансплантации почки с иммуногенетическими параметрами вычисляли критерий относительного риска RR [10]. Исследование уровней MCP-1 в моче осуществляли методом иммуноферментного анализа (Вектор-Бест, Новосибирск). При этом оценивалась корреляция изменений уровня хемокина с концентрацией общего белка и креатинина в сыворотке крови. Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с помощью стандартного пакета прикладных статистических программ (Statistika 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ 303 историй болезни пациентов из листа ожидания трансплантации почки выявил, что ос-

новной причиной развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности явились: хронический гломерулонефрит (77%), хронический пиелонефрит (7%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (4%), другие причины (12%). Из 136 реципиентов аллогенной почки (76 мужчин и 60 женщин в возрасте от 17 до 62 лет, средний возраст – $37,8 \pm 9,5$ года). Большинство пациентов до трансплантации находились на программном гемодиализе (77,9%), более четверти из них (26,2%) – в течение 5 лет и более; 9 реципиентам (6,6%) пересадку почки осуществили на додиализном этапе. У включенных в исследование реципиентов почки несовпадение с донорами по системе HLA составило: по 6 антигенам (генам) – 7%, по 5 антигенам (генам) – 17%, по 4 антигенам (генам) – 26%, по 3 антигенам (генам) – 32%, по 2 антигенам (генам) – 12%, по 1-му антигену – 4%. Полностью совместимых по антигенам 1-го класса и генам локуса DRB*1 системы HLA с учетом гомозигот (не определяемый соответствующий второй антиген или ген у донора почки) пар «донор–реципиент» – 2%. У всех реципиентов уровень предсуществующих антител находился в пределах от 0 до 10%, прямая перекрестная проба с лимфоцитами донора была отрицательной.

В сыворотке крови 99 реципиентов (72,8%) непосредственно перед трансплантацией аллопочки выявлялись специфические IgG-антитела к ЦМВ, соответствующие IgM отсутствовали, у 24 (17,6%) пациентов были обнаружены ЦМВ-IgM без клинических проявлений. 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 ЦМВИ в первые два месяца нахождения в стационаре после трансплантации аллопочки были зарегистрированы у 29 из 136 реципиентов (21,3%). Основными клиническими проявлениями ЦМВИ явились ЦМВ-синдром интоксикации и лихорадка (51,7%), ЦМВ-энтероколит (13,8%) и ЦМВ-гепатит (3,4%), ЦМВ-пневмонит (3,4%). При этом в 27,6% случаев ЦМВ-инфекция сопровождала кризы отторжения трансплантата, в 10,3% – урологические осложнения в виде стриктуры или некроза мочеточника. В 24,1% случаев ЦМВИ не имела клинических проявлений и была диагностирована лабораторно. Большинство (69,0%) реципиентов с манифестацией ЦМВ-инфекции получали до операции программный гемодиализ, 27,6% реципиентов исходно находились на перитонеальном диализе, одному пациенту трансплантация была осуществлена на додиализном этапе (3,4%). Частота возникновения клинических проявлений ЦМВИ не зависела от длительности

исходной заместительной почечной терапии, изменяясь от 13,3 до 20,6%. Оценка корреляций серологического статуса и случаев манифестации ЦМВИ показала, что в период наблюдения клинические проявления имели место у 55,2% ЦМВ-IgM⁺ реципиентов и 31,1% ЦМВ-IgM⁻ реципиентов. При этом у большинства (86,2%) реципиентов с клиническими проявлениями ЦМВИ манифестация заболевания была подтверждена методами ПЦР.

Для изучения иммуногенетических особенностей реципиентов почки, у которых имела место манифестация ЦМВ-инфекции в первые два месяца после трансплантации, была проанализирована частота встречаемости антигенов (генов) HLA-системы у всех обследованных пациентов с ТПХН (при этом для оценки влияния количества взятых в расчет пациентов были проанализированы и сравнены результаты обследования 25, 100 и 150 больных с ТПХН, входящих в лист ожидания), у реципиентов с манифестацией ЦМВИ и без таковой. Также были определены степени ассоциации ТПХН и рисков развития ЦМВИ после аллотрансплантации почки с иммуногенетическими параметрами.

Анализ частот распределения в выборках по 25, 100 и 150 пациентов с ТПХН выявил идентичную картину, а именно преобладание A2, A3, A25(10), B7, B35, B18, DRB1*11 и DRB1*01 (рис. 1).

Среди пациентов без ЦМВИ и с манифестацией ЦМВИ в первые два месяца после трансплантации, как и в группе с ТПХН в целом, преобладали носители антигенов A2, A3, A24(9), A25(10), B7, B18, B35. Распределение аллелей генов DRB1 было не столь однозначным (табл. 1, 2).

Так, у реципиентов аллопочки с проявлениями ЦМВИ статистически значимо чаще ($\chi^2 > 3,8$) встречался антиген B35 и B55,56(22). Положительная ассоциация с ЦМВИ была выявлена для B49(21),

B55,56(22), B35, B41, DRB1*08 и DRB1*15. Протективными свойствами обладали прежде всего антигены/аллели генов A7, A23(9), 26(10), A28, A29, A30(19), A31(19), A33(19), B7, B8, B45(12), B13, B14, B62(15), B38(16), B39(16), B47, B60(40), B61(40) и DRB1*01, DRB1*07, DRB1*09, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14 и DRB1*16.

На следующем этапе исследования оценивали изменение уровня хемокина MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) в моче пациентов с ТПХН, получающих заместительную почечную терапию в виде диализа, реципиентов аллогенной почки без признаков ЦМВИ и с манифестацией цитомегаловирусной инфекции в первые два месяца после трансплантации.

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с ТПХН уровень MCP-1 в моче коррелирует с уровнями креатинина и мочевины в сыворотке крови (связь сильная, положительная, $r = 0,7$, $p < 0,001$). После трансплантации почки у стабильных пациентов с нормально функционирующим трансплантатом, без признаков отторжения и инфекций, уровень MCP-1 в моче составляет в среднем $541,5 \pm 60,4$ пг/мл и не коррелирует с уровнями мочевины и креатинина в крови. При манифестации ЦМВ-инфекции у реципиентов почки уровни MCP-1 поднимаются до $2174,7 \pm 296,3$ пг/мл при сильной отрицательной корреляции с уровнями мочевины и креатинина в сыворотке крови ($r = -0,9$, $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на разработку и внедрение современных противовирусных препаратов и совершенствование схем иммуносупрессии, манифестация цитомегаловирусной инфекции у реципиентов аллогенной почки остается одной из основных

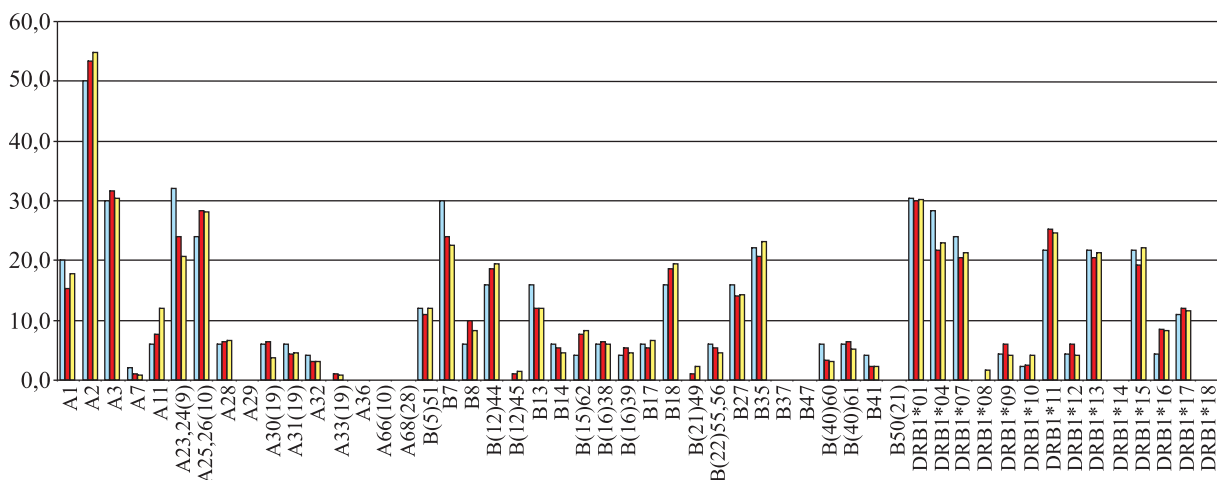


Рис. 1. Распределение аллелей генов и антигенов системы HLA у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности в зависимости от численности выборки. По оси абсцисс – аллели генов HLA, по оси ординат – частота встречаемости. Голубой столбик – выборка из 25 человек, красный – выборка из 100 человек, желтый – выборка из 150 человек.

Таблица 1

Распределение аллелей генов и антигенов системы HLA (локусы А и В) 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 = 29	Реципиенты без ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде, n = 107		
A1	24,1	18,2	0,51	1,432
A2	51,7	49,5	0,04	1,093
A3	31,0	26,3	0,26	1,263
A7	0,0	1,0	0,30	0,000
A11	24,1	15,2	1,27	1,782
A23(9)	0,0	3,0	0,90	0,000
A24(9)	20,7	19,2	0,03	1,098
A25(10)	17,2	16,2	0,02	1,081
A26(10)	3,4	5,1	0,13	0,671
A28	3,4	7,1	0,50	0,469
A29	0,0	0,0	0,00	0,000
A30(19)	3,4	5,1	0,13	0,671
A31(19)	6,9	10,1	0,27	0,659
A32	6,9	4,0	0,41	1,759
A33(19)	0,0	1,0	0,30	0,000
A68(28)	0,0	1,0	0,30	0,000
B(5)51	17,2	13,1	0,31	1,378
B7	17,2	21,2	0,22	0,774
B8	3,4	6,1	0,30	0,554
B(12)44	20,7	19,2	0,03	1,098
B(12)45	0,0	4,0	1,21	0,000
B13	3,4	15,2	2,81	0,200
B14	0,0	5,1	1,52	0,000
B(15)62	10,3	11,1	0,01	0,923
B(16)38	0,0	6,1	1,84	0,000
B(16)39	0,0	3,0	0,90	0,000
B17	10,3	8,1	0,15	1,313
B18	24,1	15,2	1,27	1,782
B(21)49	10,3	3,0	2,69	3,692
B(22)55,56	10,3	2,0	4,14	5,596
B27	13,8	13,1	0,01	1,058
B35	37,9	19,2	4,39	2,573
B47	0,0	1,0	0,30	0,000
B(40)60	3,4	5,1	0,13	0,671
B(40)61	0,0	6,1	1,84	0,000
B41	3,4	1,0	0,87	3,500

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

нерешенных проблем клинической трансплантологии. Так, в результате проведенного исследования было выявлено, что у 21,3% реципиентов, получивших почку от серонегативных по анти-ЦМВ-IgM доноров, ЦМВИ развивается в первые два месяца после операции. Учитывая важность предотвращения активации цитомегаловируса, особенно в первые месяцы после операции, многими трансплантационными центрами проводится профилактическое введение реципиентам дорогостоящих противовирусных препаратов, при этом

не лишены побочных эффектов. В связи с этим актуальным является выявление предикторов риска манифестации ЦМВИ у реципиентов. В отечественной и зарубежной литературе имеются разноречивые данные об ассоциации генов HLA-системы с ЦМВИ, что, по-видимому, связано с этническими особенностями обследованного контингента. Нами среди больных с ТПХН, проживающих в Самарской области, выявлены аллели генов HLA, связанные с высоким риском активации цитомегаловируса в раннем постоперационном периоде.

Таблица 2

Распределение генов и антигенов системы HLA (локуса DR) 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 = 29	Реципиенты без ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде, n = 107		
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*14	0,0	0,0	0,00	0,000
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 ($p < 0,05$).

Это прежде всего антигены/аллели генов В35 и В55,56(22). Положительная ассоциация с ЦМВИ была выявлена для В49(21), В55,56(22), В35, В41, DRB1*08 и DRB1*15. Носители указанных генов должны включаться в группу риска и получать профилактическую антивирусную терапию. Протективными свойствами обладают антигены /аллели генов А26(10), В14, В38(16), В61(40) и DRB1*16. Для современной диагностики ЦМВИ необходимо учитывать не только серологические маркеры данной инфекции, но и изменение уровней в моче хемокина MCP-1 с учетом изменения содержания креатинина в крови. Необходимо отметить, что в последнее время MCP-1 рассматривается как биологический маркер отторжения аллогенной почки [11], однако в данном исследовании было выявлено статистически значимое повышение уровней хемокина у пациентов без признаков отторжения. Это свидетельствует о необходимости комплексной оценки клиничко-иммунологического статуса реципиента с учетом характерных изменений клиничко-лабораторных показателей для прогнозирования и своевременной дифференциальной диагностики посттрансплантационных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ изменений клиничко-иммунологического статуса реципиентов аллогенной почки показал, что иммунологическим маркером высокого риска манифестации ЦМВ-инфекции у реципиентов почки в раннем постоперационном периоде является носительство аллелей генов В35 и В55,56(22), В49(21), В41, DRB1*08 и DRB1*15.

Данным пациентам, особенно при повышении уровней MCP-1 в моче без увеличения уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови, рекомендуется проводить профилактическую противовирусную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекции в трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М., Тверь: Триада, 2010: 10–80.
2. Kosmadakis G., Daikos G.L., Pavlopoulou I.D., Goubou A., Kostakis A., Tzanatou-Exarchou H., Boletis J.N. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc.* 2013, May; 45 (4): 1579–1583.
3. Bestard O., Lucia M., Crespo E., Van Liempt B., Palacio D., Melilli E., Torras J., Llaudó I., Cerezo G., Taco O., Gil-Vernet S., Grinyó J.M., Cruzado J.M. Pre-transplant Immediately Early-1-Specific T Cell Responses Provide Protection For CMV Infection After Kidney Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013 May 24. doi: 10.1111/ajt.12256. [Epub ahead of print].
4. San-Juan R., De Dios B., García-Reyne A., Fernández-Ruiz M., Lumberras C., López-Medrano F., Morales J.M., Hernando S., Folgueira D., Jiménez C., Aguado J.M. Limited impact of cytomegalovirus infection in the long-term outcome of renal and liver transplant. *J. Clin. Virol.* 2013 Apr.; 56 (4): 316–322.
5. Courivaud C., Bamoulid J., Chalopin J.M., Gaiffe E., Tiberghien P., Saas P., Ducloux D. Cytomegalovirus exposure and cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 2013 May 15; 207 (10): 1569–1575.
6. Ardalan M. Rare presentations of cytomegalovirus infection in renal allograft recipients. *Nephrourol Mon.* 2012 Spring; 4 (2): 431–436.

7. Crough T., Rajiv Khanna. Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. *Clinical microbiology reviews*, Jan. 2009: 76–98.
8. Cruz D.N., Sachin S. Soni, Polanco N., Bobek I., Corradi V., Massimo de Cal, Ronco C. Markers of inflammation and oxidative stress in peritoneal dialysis: a comparison between high and low peritoneal transporters. *J. Nephrol.* 2010; 23 (04): 453–458.
9. Betjes M.G. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013 May; 9 (5): 255–265.
10. Zaretskaya Y.M., Khamaganova E.G., Gubarev M.I. Immunology and Immunogenetics person. Moscow–Tver: Triad, 2002: 81–83 (in rus).
11. De Serres S.A., Mfarrej B.G., Grafals M., Riella L.V., Magee C.N., Yeung M.Y., Dyer C., Ahmad U., Chandraker A., Najafian N. Derivation and validation of a cytokine-based assay to screen for acute rejection in renal transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012 Jun; 7 (6): 1018–1025.
4. San-Juan R., De Dios B., García-Reyne A., Fernández-Ruiz M., Lumbreras C., López-Medrano F., Morales J.M., Hernando S., Folgueira D., Jiménez C., Aguado J.M. Limited impact of cytomegalovirus infection in the long-term outcome of renal and liver transplant. *J. Clin. Virol.* 2013 Apr.; 56 (4): 316–322.
5. Courivaud C., Bamoulid J., Chalopin J.M., Gaijfe E., Tiberghien P., Saas P., Ducloux D. Cytomegalovirus exposure and cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 2013 May 15; 207 (10): 1569–1575.
6. Ardalán M. Rare presentations of cytomegalovirus infection in renal allograft recipients. *Nephrourol. Mon.* 2012 Spring; 4 (2): 431–436.
7. Crough T., Rajiv Khanna. Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. *Clinical microbiology reviews*, Jan. 2009: 76–98.
8. Cruz D.N., Sachin S. Soni, Polanco N., Bobek I., Corradi V., Massimo de Cal, Ronco C. Markers of inflammation and oxidative stress in peritoneal dialysis: a comparison between high and low peritoneal transporters. *J. Nephrol.* 2010; 23 (04): 453–458.
9. Betjes M.G. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013 May; 9 (5): 255–265.
10. Zaretskaya Y.M., Khamaganova E.G., Gubarev M.I. Immunology and Immunogenetics person. Moscow–Tver: Triad, 2002: 81–83 (in rus).
11. De Serres S.A., Mfarrej B.G., Grafals M., Riella L.V., Magee C.N., Yeung M.Y., Dyer C., Ahmad U., Chandraker A., Najafian N. Derivation and validation of a cytokine-based assay to screen for acute rejection in renal transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012 Jun; 7 (6): 1018–1025.

REFERENCES

1. Infection in Transplantation / Ed. S.V. Gautier. Moscow–Tver: Triad, 2010; 10–80 (in rus).
2. Kosmadakis G., Daikos G.L., Pavlopoulou I.D., Gobou A., Kostakis A., Tzanatou-Exarchou H., Boletis J.N. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc.* 2013, May; 45 (4): 1579–1583.
3. Bestard O., Lucia M., Crespo E., Van Liempt B., Palacio D., Melilli E., Torras J., Llaudó I., Cerezo G., Taco O., Gil-Vernet S., Grinyó J.M., Cruzado J.M. Pre-transplant Immediately Early-1-Specific T Cell Responses Provide Protection For CMV Infection After Kidney Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013 May 24. doi: 10.1111/ajt.12256. [Epub ahead of print].