

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

Лимарева Л.В.<sup>1</sup>, Колсанов А.В.<sup>2</sup>, Авдеева А.А.<sup>3</sup>, Данильченко О.П.<sup>1</sup>, Богущ В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

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

<sup>3</sup> 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  $\chi^2$  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.<sup>1</sup>, Kolsanov A.V.<sup>2</sup>, Avdeeva A.A.<sup>3</sup>, Danilchenko O.P.<sup>1</sup>, Bogush W.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

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

<sup>3</sup> 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  $\chi^2$  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 ( $\chi^2$ ) 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<sup>+</sup> реципиентов и 31,1% ЦМВ-IgM<sup>-</sup> 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

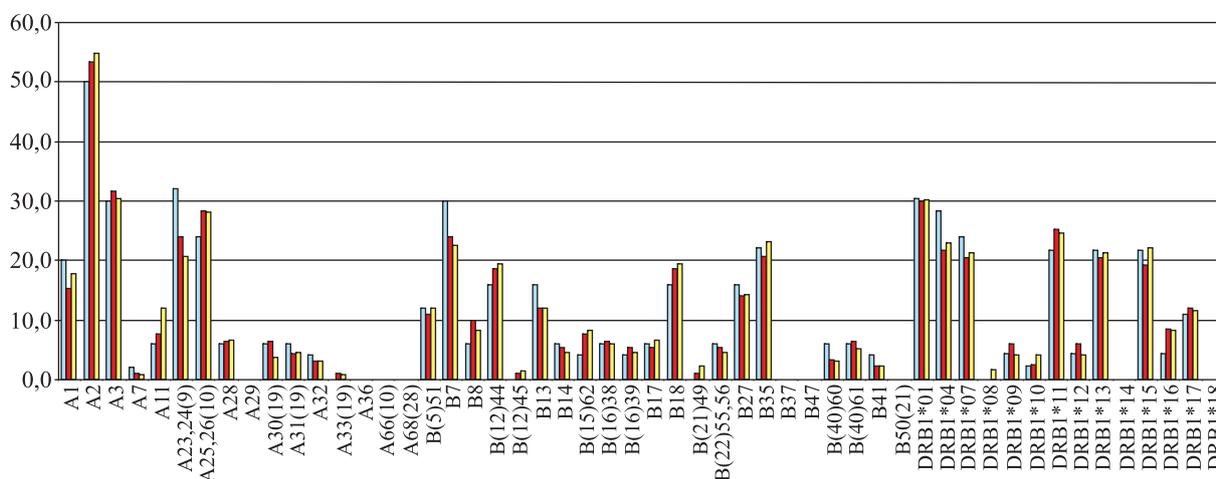


Рис. 1. Распределение аллелей генов и антигенов системы HLA у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности в зависимости от численности выборки. По оси абсцисс – аллели генов HLA, по оси ординат – частота встречаемости. Голубой столбик – выборка из 25 человек, красный – выборка 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, %		$\chi^2$	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	<b>0,000</b>
A11	24,1	15,2	1,27	1,782
A23(9)	0,0	3,0	0,90	<b>0,000</b>
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	<b>0,671</b>
A28	3,4	7,1	0,50	<b>0,469</b>
A29	0,0	0,0	0,00	<b>0,000</b>
A30(19)	3,4	5,1	0,13	<b>0,671</b>
A31(19)	6,9	10,1	0,27	<b>0,659</b>
A32	6,9	4,0	0,41	1,759
A33(19)	0,0	1,0	0,30	<b>0,000</b>
A68(28)	0,0	1,0	0,30	<b>0,000</b>
B(5)51	17,2	13,1	0,31	1,378
B7	17,2	21,2	0,22	<b>0,774</b>
B8	3,4	6,1	0,30	<b>0,554</b>
B(12)44	20,7	19,2	0,03	1,098
B(12)45	0,0	4,0	1,21	<b>0,000</b>
B13	3,4	15,2	2,81	<b>0,200</b>
B14	0,0	5,1	1,52	<b>0,000</b>
B(15)62	10,3	11,1	0,01	<b>0,923</b>
B(16)38	0,0	6,1	1,84	<b>0,000</b>
B(16)39	0,0	3,0	0,90	<b>0,000</b>
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	<b>3,692</b>
B(22)55,56	10,3	2,0	<b>4,14</b>	<b>5,596</b>
B27	13,8	13,1	0,01	1,058
B35	37,9	19,2	<b>4,39</b>	<b>2,573</b>
B47	0,0	1,0	0,30	<b>0,000</b>
B(40)60	3,4	5,1	0,13	<b>0,671</b>
B(40)61	0,0	6,1	1,84	<b>0,000</b>
B41	3,4	1,0	0,87	<b>3,500</b>

Примечание.  $\chi^2$  – 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, %		$\chi^2$	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	<b>0,667</b>
DRB1*04	25,9	24,4	0,02	1,082
DRB1*07	11,1	25,6	2,51	<b>0,364</b>
DRB1*08	7,4	1,1	3,30	<b>7,120</b>
DRB1*09	0,0	4,4	1,24	<b>0,000</b>
DRB1*10	3,7	3,3	0,01	1,115
DRB1*11	29,6	30,0	0,00	<b>0,982</b>
DRB1*12	0,0	4,4	1,24	<b>0,000</b>
DRB1*13	14,8	24,4	1,11	<b>0,538</b>
DRB1*14	0,0	0,0	0,00	<b>0,000</b>
DRB1*15	37,0	20,0	3,31	<b>2,353</b>
DRB1*16	0,0	7,8	2,23	<b>0,000</b>
DRB1*17	11,1	7,8	0,30	1,482

*Примечание.*  $\chi^2$  – 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].