

Роль герпесвирусов и пневмоцист в инфекционных осложнениях у детей при трансплантации печени

Н. Л. Пульнова¹, Т. Н. Рыбалкина¹, Н. В. Каражас¹, Р. Е. Бошнян^{1,3}, М. Н. Корниенко¹,
О. Ф. Кабикова¹, Н. И. Габриэлян², И. Е. Пашкова², О. В. Силина²

¹НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Инфекции занимают одно из центральных мест среди осложнений при трансплантациях. Частота инфекционных осложнений с летальным исходом в течение первых двенадцати месяцев после пересадки колеблется от 2,6 до 51,7%. Выявление маркеров оппортунистических инфекций до трансплантации поможет снизить вероятность развития этих инфекций после индуцированной иммуносупрессии. Цель исследования: изучить роль герпесвирусов и пневмоцист в возникновении инфекционных осложнений у детей до и после трансплантации печени на основании обнаружения маркеров ряда герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза. В статье представлены результаты комплексного обследования на маркеры герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза 70 детей, проходивших лечение в НМИЦ трансплантологии им. ак. В.И. Шумакова. Следует отметить, что у 55 пациентов (78,6%) диагностированы инфекционные осложнения, из которых у 46 человек (65,7%) — пневмония. Для выявления антител классов IgM и IgG к герпесвирусам и пневмоцисте были исследованы образцы сывороток периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Выявление общих антигенов HBV проводили методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ). Ранние антигены, репродукцию герпесвирусов выявляли быстрым культуральным методом (БКМ) на клеточных культурах Vero и M-19 для ЦМВИ. При возникновении инфекционных осложнений (пневмоний) у детей, перенесших родственную трансплантацию печени, количество пациентов с маркерами активной ВЭБИ возросло почти в 7 раз и маркерами активной ВГЧИ-6 — в 3,5 раза. В работе показана необходимость проведения более широкого лабораторного скрининга оппортунистических инфекций, что будет служить достижению лучших клинических результатов, способствовать формированию более совершенных алгоритмов диагностики, а также совершенствованию эпидемиологического надзора за указанными инфекциями.

Ключевые слова: антитела, вирус, иммуносупрессия, инфекционные осложнения, оппортунистические инфекции, пневмоциста, трансплантация

The role of herpesviruses and pneumocysts in infectious complications in children during liver transplantation

N. L. Pulnova¹, T. N. Rybalkina¹, N. V. Karazhas¹, R. E. Bosh'ian^{1,3}, M. N. Kornienko¹,
O. F. Kabikova¹, N. I. Gabrielyan², I. E. Pashkova², O. V. Silina²

¹N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology & Microbiology, Moscow Russian Federation

²The Federal Scientific Center of Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov of the Ministry of Health of the Russian Federation

³First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Infections occupy one of the central places among the complications of transplants. The frequency of fatal infectious complications during the first twelve months after transplantation ranges from 2.6 to 51.7%. Identifying markers of opportunistic infections before transplantation will help reduce the likelihood of developing these infections after induced immunosuppression. The aim of the study was to study the role of herpesviruses and pneumocysts in the occurrence of infectious complications in children before and after liver transplantation based on the detection of markers of a number of herpesvirus infections and pneumocystosis. The article presents the results of a comprehensive examination for markers of herpesvirus infections and pneumocystosis of 70 children who were treated at the Shumakov Transplantation Research Center. It should be noted that 55 patients (78.6%) were diagnosed with infectious complications, of which 46 people (65.7%) had pneumonia. To detect IgM and IgG antibodies to herpesviruses and pneumocysts, peripheral blood serum samples were examined by enzyme immunoassay (EISA). Detection of common HBV antigens was carried out by indirect immunofluorescence reaction (NRIF). Early antigens and reproduction of herpesviruses were detected by rapid culture method (BCM) on Vero and M-19 cell cultures for CMVI. In the event of infectious complications (pneumonia) in children who underwent related liver transplantation, the number of patients with active EBV markers increased almost 7 times and active HCV-6 markers increased 3.5 times. The paper shows the need for a broader laboratory screening of opportunistic infections, which will serve to achieve better clinical results, contribute to the formation of more advanced diagnostic algorithms, as well as improve epidemiological surveillance of these infections.

Keywords: antibodies, virus, immunosuppression, infectious complications, opportunistic infections, pneumocysts, transplantation

Для цитирования: Пульнова Н.Л., Т.Н. Рыбалкина, Н.В. Каражас, Р.Е. Бошнян, М.Н. Корниенко, О.Ф. Кабикова, Н.И. Габриэлян, И.Е. Пашкова, О.В. Силина. Роль герпесвирусов и пневмоцист в инфекционных осложнениях у детей при трансплантации печени. *Детские инфекции*. 2022; 21(4):21-26. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-4-21-26

For citation: Pulnova N.L., T.N. Rybalkina, N.V. Karazhas, R.E. Bosh'ian, M.N. Kornienko, O.F. Kabikova, N.I. Gabrielyan, I.E. Pashkova, O.V. Silina The role of herpesviruses and pneumocystis in infectious complications in children with liver transplantation. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2022; 21(4):21-26. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-4-21-26

Информация об авторах:

Пульнова Наталья Леонидовна (N. Pulnova), научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи; natalia_pulnova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8040-9580>

Рыбалкина Татьяна Николаевна (T. Rybalkina), к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи; rybalkinat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2083-5307>

Каражас Наталия Владимировна (N. Karazhas), д.б.н., профессор, руководитель лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи; karazhas@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Бошьян Роман Евгеньевич (R. Bosh'ian), к.м.н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи; rbrm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4789-4964>

Корниенко Мария Николаевна (M. Kornienko), к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи; kornienko2011@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5694-0435>

Кабикова Ольга Федоровна (O. Kabikova), лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи; olga1978rus@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3110-8095>

Габриэлян Нина Индзаровна (N. Gabrielyan), д.м.н., заведующая отделом токсикозов и гнойно-септических осложнений в Национальном медицинском исследовательском центре Трансплатологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова; <https://orcid.org/0000-0003-1941-8311>

Пашкова Ирина Евгеньевна (I. Pashkova), к.м.н., зав. отд. педиатрии в Национальном медицинском исследовательском центре Трансплатологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова; irish7@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

Силина Оксана Викторовна (O. Silina), врач-педиатр, Национальный медицинский исследовательский центр Трансплатологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова; kuksish@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5089-4802>

Для целого ряда хронических заболеваний печени у детей, трансплантация этого органа является единственным возможным путем лечения. Уже в 1955 году С. Welch доказал возможность проведения гетеротопической трансплантации печени [1], а через восемь лет, в США (1963 г.) Thomas Starzl провел первую ортотопическую трансплантацию печени человеку [2, 3].

Обращая внимание на значительный прогресс современной трансплантологии в трансплантации печени, нельзя не отметить тот факт, что инфекции занимают одно из центральных мест среди осложнений, ухудшающих перспективы выживания трансплантата и пациента. Предрасположенность реципиентов органов, и, в частности, печени, к различным инфекционным осложнениям, на современном этапе хорошо известна. Так, например, возбудители вирусных инфекций у реципиентов печени могут поражать и собственные органы пациента, и трансплантат, вызывая нарушение его функций. Частота инфекционных осложнений с летальным исходом в течение первых двенадцати месяцев после пересадки колеблется по данным разных авторов от 2,6 до 51,7% [4, 5].

В научной литературе хорошо освещена проблема цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), как одной из причин развития гепатита в донорской печени трансплантата. Успехи, достигнутые в области профилактики и лечения ЦМВИ, к сожалению, не гарантируют защиту от частых осложнений после трансплантации печени. Так, ЦМВИ, может являться причиной ухудшения состояния пациентов, наблюдаемых при оценке отдаленных результатов, и повышенной смертности среди них [6–10]. Борьба с указанным инфекционным осложнением описана в специальной литературе. Однако, эти работы в большей степени касаются трансплантации печени у взрослых, исследования в детской практике освещены меньше. Профилактика и лечение ЦМВИ для пациентов разных возрастных групп во многом сходны. Медикаментозная профилактика ЦМВИ является стандартной практикой [4, 5]. Однако опыт профилактики этой инфекции у детей ограничен. Указанное положение сложилось, как считается, из-за неоднозначности протоколов диагностики и лечения ЦМВИ. В значительной мере, интерес исследователей к данной инфекции сформирован желанием изменить протоколы диагностики

и лечения этой инфекции у детей с трансплантацией печени.

Учитывая то обстоятельство, что трансплантация печени несет в себе значительные системные риски для реципиента, сбор информации о его контактах с оппортунистическими инфекциям (ОИ) имеет большое значение. Выявление маркеров указанных инфекций до трансплантации поможет принять меры, способствующие снижению вероятности развития ОИ после индуцированной иммуносупрессии.

Таким образом, значение ЦМВИ в развитии осложнений у детей после трансплантации печени уже не вызывает сомнений. Однако, в современных исследованиях не уделяется должного внимания значению других оппортунистических инфекций, таким, как инфекции, вызванные вирусами простого герпеса (ВПГИ), вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБИ), вирусом герпеса человека шестого типа (ВГЧИ-6) и пневмоцистами.

Цель исследования: изучить роль герпесвирусов и пневмоцист в возникновении инфекционных осложнений у детей до и после трансплантации печени на основании обнаружения маркеров ряда ОИ: ЦМВИ, ВПГИ, ВЭБИ, ВГЧИ-6 и пневмоцистоза.

Материалы и методы исследования

В данной работе представлены результаты комплексного обследования на маркеры герпесвирусных инфекций (ГВИ) и пневмоцистоза. Были исследованы материалы, полученные от 70 детей, проходивших лечение в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. Ак. В.И. Шумакова. Первая группа сформирована 47 детьми, у которых возникли инфекционные осложнения после трансплантации латерального сектора печени от родственного донора (матери, отца). Анализ результатов исследования в этой группе показал необходимость обследования детей на маркеры ОИ до операции с целью выявления и лечения активных форм ОИ для предотвращения развития инфекционных осложнений после родственной трансплантации печени. Для этого была образована вторая группа, которая включала 23 ребенка, прошедших обследование на ОИ до операции по пересадке печени.

Возраст детей, вошедших в 1 и 2 группу составлял от 5 месяцев до 15 лет, Девочек в группе было 41

(58,6%), мальчиков 29 (41,4%). Информированное согласие во всех историях болезней вклеено.

При обследовании состояние детей характеризовалось как крайне тяжелое — у 11 детей (15,7%), тяжелое — у 16 человек (22,9%), средней тяжести — у 34 детей (48,6%). Удовлетворительное состояние отмечалось только у 4 человек (5,7%). В ходе исследования установлено, что на момент забора материала только 5 детей из первой группы и 10 из второй не имели инфекционных осложнений. Следует отметить, что у 55 пациентов (78,6%) диагностированы инфекционные осложнения, из которых у 46 человек (65,7%) — пневмония. При этом, только у 4 из них (8,7%) она была внутрибольничной инфекцией. Также необходимо отметить, что пневмония установлена у 34 пациентов (72,3%) после трансплантации печени и у 12 детей (52,1%), обследованных до операции.

Для выявления антител классов IgM и IgG к герпесвирусам и пневмоцисте были исследованы образцы сывороток периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование включало определение титров указанных антител к вирусу простого герпеса I и II типа (ВПГ-1, ВПГ-2), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ), вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6). Для проведения тестов применяли стандартные Наборы реагентов (ИФА на твердой фазе) производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирск), за исключением IgM к ВГЧ-6, где использовали Набор реагентов Anti-HHV-6 IIFT (IgM) «Euroimmun», производства Германии. Для выявления антител к *Pneumocystis jirovecii* применялся Набор ИФА «ПневмоцистоСтрип» производства ФГБУ «НИЦЭМ им Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, филиал Медгамал, Россия. Различные формы пневмоцист выявляли в свободно отходящей или индуцированной мокроте, используя наборы НРИФ «ПневмоцистоФлюоАГдиагностика» того же производства.

Для обнаружения герпесвирусов (ГВ) и их антигенов, исследовали лейкоциты периферической крови. Выявление общих антигенов ГВ проводили методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) применяя человеческие гипериммунные сыворотки, ФИТЦ-конъюгат и краситель Эванса синий. Ранние антигены, репродукцию герпесвирусов выявляли быстрым культуральным методом (БКМ) на клеточных культурах Vero для детекции ВПГ-1, 2, ВЭБ и ВГЧ-6, и вариант фибробластных культур М-19 для ЦМВИ, а также специфические иммуноглобулины, меченые ФИТЦ.

Диагностику и анализ результатов исследования проводили в соответствии с алгоритмом диагностики герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза, разработанным в лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гама-

леи» Минздрава России, который позволяет своевременно выявлять и определять активную или латентную инфекцию [11]. Согласно данному алгоритму, к активной инфекции отнесены: острая первичная инфекция или реактивация.

Для острой инфекции характерно наличие следующих маркеров:

- изолированные антитела класса IgM, или в сочетании с IgG;
- выявление антител класса IgM одновременно с антигенами (НРИФ) и/или ДНК (ПЦР) возбудителя;
- сочетанное выявление антител класса IgM и IgG с возбудителем в НРИФ или ДНК в ПЦР.

При реактивации инфекции:

- в начале инфекционного процесса чаще определяют ДНК или антигены возбудителя в клетках крови;
- на пике процесса в сыворотке крови выявляют антитела класса IgG в диагностической сероконверсии (4-х кратное нарастание диагностического титра), в сочетании с обнаружением в клетках крови ДНК или антигенов возбудителя;

Острый период заболевания или стадия реактивации завершается реконвалесценцией и характеризуется наличием антител класса IgG в диагностической сероконверсии и выше.

На латентную инфекцию указывает:

- выявление антител в анамнестических титрах (ниже диагностического), что свидетельствует об инфицировании без развития заболевания;
- выявление антител класса IgG в диагностическом титре, но не превышающем диагностическую сероконверсию указывает на перенесенную ранее инфекцию;
- обнаружение самого возбудителя, его антигенов или ДНК в слюне, моче говорит о носительстве.

Суммарное выявление как активных, так и латентных форм ОИ позволяет судить об уровне инфицированности обследуемых.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерной программы — Microsoft Excel. Сравнение средних значений в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при $t \geq 2$.

Результаты и их обсуждение

Суммарное выявление всех маркеров ОИ у детей, обследованных как до, так и после пересадки печени показало высокую инфицированность герпесвирусами и пневмоцистами в обеих группах (рис. 1). Высокий уровень инфицированности возбудителями ОИ детей из группы — до операции — обусловлен тем, что только 43,4% пациентов проходили обследование в плановом порядке, а 56,5% — по эпидпоказа-

Таблица 1. Выявление различных стадий активных герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза у детей до (n = 23) и после трансплантации печени (n = 47)

Table 1. Detection of various stages of active herpesvirus infections and pneumocystosis in children before (n = 23) and after liver transplantation (n = 47)

Инфекция / Infection	Активная инфекция / Active infection																			
	Острая / Active					Реактивация / Reactivation					Реконвалесценция / Reconvalescence					Итого / Total				
	До / before		После / after		t	До / before		После / after		t	До / before		После / after		t	До / before		После / after		t
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
ВПГИ / HSVI	5	21,7	3	6,4	1,9	4	17,4	9	19,1	0,2	5	21,7	20	42,6	1,4	14	60,9	32	70,1	0,6
ВЭБИ / EBVI	0	0	13	27,6	2,8	2	8,6	11	23,4	1,5	0	0	3	6,4	1,2	2	8,6	27	57,4	3,9
ЦМВИ / CMVI	4	17,4	10	21,3	0,4	0	0	3	6,4	1,2	1	4,3	3	6,4	0,3	5	21,7	16	34,1	1,1
ВГЧИ-6 / HHV-6	0	0	2	4,2	1,0	1	4,3	10	21,3	1,8	1	4,3	2	4,2	0,02	2	8,6	14	29,7	2,0
Пневмоцистоз / Pneumocystosis	14	60,9	17	36,2	2,0	1	4,3	0	0	1,4	0	0	6	12,8	1,8	15	65,2	23	49,0	1,3

ниям, из-за возникших инфекционных осложнений, преимущественно, пневмоний. Для установления этиологии пневмоний и других инфекционных осложнений, дети были обследованы на маркеры ОИ. Среди обследованных до операции количество детей с маркерами ГВИ и пневмоцистоза, свидетельствующими о наличии любой формы заболевания: латентной, активной (острой или реактивации), а также реконвалесценции колебалось от 56,5% к ВГЧИ-6 до 95,6% к ВПГИ. Инфицированность ЦМВ достигала 91,3%, а ВЭБ — 65,2%. Обследование детей с инфекционными

осложнениями после трансплантации показало, что уровень инфицированности ВЭБ и ЦМВ достигает 100%. Несмотря на выявленные отличия по обнаружению маркеров ВПГИ, ЦМВИ, ВГЧИ-6 у детей, обследованных до и после операции, они статистически не достоверны (т.к. $t \leq 2$). Следует обратить внимание на то, что только в отношении ВЭБИ отмечен рост числа инфицированных с 65,2% до 100%, что обусловлено реактивацией латентных форм инфекции на фоне медикаментозной иммуносупрессии после трансплантации. В тоже время, имеет место снижение показателей по пневмоцистозу с 87% до 70,2% у детей, обследованных до операции, по сравнению с детьми после пересадки печени. Уменьшение доли пациентов с маркерами пневмоцистной инфекции обусловлено внедрением в протокол ведения постоперационных пациентов специфической медикаментозной профилактики бисептолом-480 (ко-тримоксазол + триметоприм).

Из таблицы 1 следует, что маркеры активной инфекции (острой или реактивации) выявляли у детей из обеих групп, при этом наиболее часто диагностировали активную ВПГИ (у 60,9% детей до и 70,1% после операции). Активная ЦМВИ — у 21,7% и 34,1% пациентов соответственно. При обследовании детей до операции реже всего диагностировали ВЭБИ и ВГЧИ-6, маркеры активных инфекций были обнаружены у 8,6% пациентов. При возникновении инфекционных осложнений (прежде всего пневмоний) у детей,

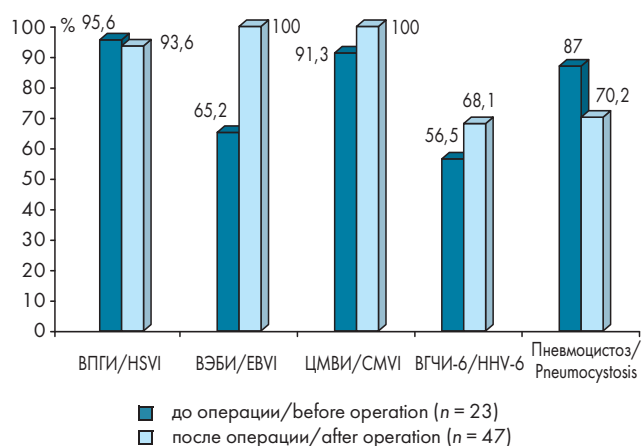


Рисунок 1. Выявление маркеров оппортунистических инфекций у детей до и после трансплантации печени
Figure 1. Identification of markers of opportunistic infections in children before and after liver transplantation

Таблица 2. Выявление латентных форм герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза у детей до ($n = 23$) и после трансплантации печени ($n = 47$)

Table 2. Detection of latent forms of herpesvirus infection and pneumocystosis in children before ($n = 23$) and after liver transplantation ($n = 47$)

Инфекция / Infection	Латентные формы инфекции / Latent forms of infection														
	Давно перенесенная инфекция / Long-term infection					Инфицирование без клинических симптомов / Infection without clinical symptoms					Итого/ Total				
	До / before		После/after		t	До / before		После/after		t	До / before		После/after		t
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
ВПГИ/HSV1	4	17,4	9	19,1	0,2	5	21,7	3	6,4	1,9	9	39,1	12	25,5	1,2
ВЭБИ/EBV1	6	26,0	12	25,5	0,05	7	30,4	8	17,0	1,3	13	56,5	20	42,6	1,1
ЦМВИ/CMV1	8	34,8	18	38,3	0,3	8	34,8	13	27,6	0,6	16	69,5	31	66,0	0,3
ВГЧИ-6 /HHV1-6	0	0	4	8,5	1,4	11	47,8	14	29,8	1,5	11	47,8	18	38,3	0,8
Пневмоцистоз/ Pneumocystosis	0	0	5	10,6	1,6	5	21,7	5	10,6	1,3	5	21,7	10	21,3	0,04

перенесших родственную трансплантацию печени, количество пациентов с маркерами активной ВЭБИ возросло почти в 7 раз и маркерами активной ВГЧИ-6 — в 3,5 раза на фоне проводимой медикаментозной иммуносупрессивной терапии, и достигло 57,4% и 29,7% соответственно. Количество детей с активной пневмоцистной инфекцией среди перенесших трансплантацию, благодаря медикаментозной профилактике пневмоцистоза, сократилось с 65,2% до 49,0% случаев, снижение показателя на 16% статистически не достоверно ($t = 1,3$).

Маркеры первичной острой инфекции с одинаковой частотой выявляли только в отношении ЦМВИ у детей до (17,4%) и после (21,3%) операции. Несмотря на то, что активная ВПГИ имела место у почти одинакового числа пациентов, обследованных как до, так и после операции, маркеры острой инфекции более чем в три раза чаще диагностировали у детей до (в 21,7% случаев), по сравнению с детьми после (в 6,4% случаев) трансплантации. Это связано с тем, что у пациентов этой группы преобладали случаи реконвалесценции и реактивации инфекции. Количество острого пневмоцистоза сократилось в 1,7 раза с 60,9% до 36,2% у детей после трансплантации печени, по сравнению с детьми, обследованными до операции. При обследовании пациентов до операции маркеры острой ВЭБИ и ВГЧИ не были выявлены. В группе посттрансплантационных детей обнаружение маркеров острой ВЭБИ составило 27,6% и острой ВГЧИ-6 — 4,2%, что может быть связано с активацией латентных инфекций или инфицированием в раннем постоперационном периоде.

Ряд пациентов как из одной, так и другой группы имели маркеры реактивации инфекции: ВПГИ — до 17,4% и после 19,1%, ВЭБИ — до 8,6% и после 23,4%, ВГЧИ-6 — до 4,3%, и после — 21,3%. Если у детей до операции маркеры реактивации ЦМВИ отсутствовали, то у детей, перенесших трансплантацию, их выявляли в 6,4% случаев. Реактивация пневмоцистоза имела место в 4,3% случаев при обследовании детей до операции, и полностью отсутствовала в группе после пересадки печени, благодаря медикаментозной профилактике, проводимой с первых суток после трансплантации.

На недавно перенесенную инфекцию указывают маркеры реконвалесценции, которые также были обнаружены у детей из обеих групп: ВПГИ — до 21,7% и после 42,6%, ЦМВИ — до 4,3% и после 6,4%, ВГЧИ-6 — до 4,3% и после 4,2%. Среди детей, обследованных до операции, реконвалесцентом ВЭБИ и пневмоцистоза не выявлено, в то же время, среди детей после трансплантации, их количество составило: ВЭБИ — 6,4%, пневмоцистоз — 12,8%.

Таким образом, можно утверждать, что инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр, имеет наиболее ярко выраженную способность становиться активной на фоне иммуносупрессии после пересадки печени у детей. Особое внимание заслуживает острая инфекция, вызванная указанным вирусом, так как до пересадки ее не диагностировали, в то время как после, количество случаев составило 13 (27,6%), $t = 2,8$.

Активная инфекция, как несущая основную угрозу, привлекает наибольшее внимание специалистов. Однако, не следует игнорировать и инфекции, находящиеся в латентной стадии (табл. 2). На основании об-

наруженных маркеров ГВИ и пневмоцистоза все случаи латентных инфекций были разделены на давно перенесенную инфекцию или на инфекцию без клинических симптомов. Среди давно перенесенных инфекций обращают на себя внимание показатели по ВГЧИ-6 — 0% до операции, и 8,5% после ($t = 1,4$), а также пневмоцистозу — 0 и 10,6%, соответственно ($t = 1,6$). Проводя анализ данных по латентным формам, протекающим без клинических симптомов заболевания, можно отметить, что после операции по пересадке печени количество инфицированных несколько снижается, что можно объяснить активацией латентной инфекции и ростом клинически манифестных случаев заболевания ГВИ и пневмоцистоза. Так случаев ВПГИ сократилось с 21,7% до 6,4%, ВЭБИ — с 30,4% до 17%, ВГЧИ-6 — с 47,8% до 29,8%, ЦМВИ — с 34,8% до 27,6%, пневмоцистоза — с 21,7% до 10,6%. Тем не менее, статистическая обработка данных значимых отличий между показателями до и после операции не выявила ($t < 2$).

Анализ результатов исследования по выявлению всех случаев латентных герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза среди обследованных групп детей не дает однозначно выделить какую-либо инфекцию как наиболее выделяющуюся на фоне остальных (табл. 2). В группе до и после операции, статистически достоверных отличий не наблюдается, во всех случаях критерий t менее 2.

Заключение

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили своевременно выявить всех пациентов, у которых риски развития оппортунистических инфекций на фоне индуцированной иммуносупрессии были особенно велики. Кроме того, исследование наглядно указывает на необходимость проводить более широкий лабораторный скрининг ОИ, включающий все герпесвирусные инфекции и пневмоцисты. Охват указанной группы риска исследованиями, позволяющими расширить спектр диагностирования ОИ, будет служить не только достижению лучших клинических результатов, но и формированию более совершенных алгоритмов диагностики, а также совершенствованию эпидемиологического надзора за указанными инфекциями.

Литература/References:

1. Welch C. S. A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant. Bull.* 1955; 2:54.

2. Starzl T.E. The puzzle people: Memoirs of a transplant surgeon. Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh Press. 1992.

3. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. Трансплантация печени в детском возрасте и у взрослых. *Педиатр.* 2015; 3. [Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A. Liver transplantation in childhood and in adults. *Pediatr.* 2015; 3. (In Russ.)]

4. Saudan P. Renal transplantation in the elderly: a long-term, single-centre experience. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 4.

5. Tanabe M. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010; 40 (10): 943–949.

6. Венцловайте Н.Д., Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Герасимова О.А. Трансплантация печени у детей: опыт последних десятилетий, актуальные проблемы и пути их решения. *Детские инфекции.* 2020; 19(2):52–57. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-52-57> [Ventslovayte N.D., Efremova N.A., Goriacheva L.G., Gerasimova O.A. Liver transplantation in children: the experience of last decades, current problems and solutions. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2020; 19(2):52–57. (In Russ.)]

7. Gotthardt D.N., Senft J., Sauer P. [et al.] Occult cytomegalovirus cholangitis as a potential cause of cholestatic complications after orthotopic liver transplantation? A study of cytomegalovirus DNA in bile. *Liver Transplantation Society.* 2013. 10(19):1142–1150.

8. Kawano Y., Mizuta K., Sanada Y. [et al.] Risk Factors of Cytomegalovirus Infection After Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2014; 10(46):3543–3547. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.150

9. Indolfi G., Heaton N., Smith M. [et al.] Effect of early EBV and/or CMV viremia on graft function and acute cellular rejection in pediatric liver transplantation. *Clin Transplant.* 2012. 1(26): E55–E61. 10.1111/j.1399 – 0012.2011.01535.x

10. Цирульников О.М., Жилкин И.В., Ахаладзе Д.Г. Клиническое значение цитомегаловирусной инфекции у детей после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016, 1:67–77. [Tsirulnikova O.M., Zhilkin I.V., Akhaladze D.G. The clinical significance of cytomegalovirus infection in children after liver transplantation. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov.* 2016, 1: 67–77. (In Russ.)] doi.org/10.15825/1995-1191-2016-1-67-77

11. Герпесвирусные инфекции у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): метод. рекомендации. Каражас Н.В., Мазанкова Л.Н., Рыбалкина Т.Н., Веселовский П.А., Лысенкова М.Ю., Бошняк Р.Е., Кистенева Л.Б., Корниенко М.Н., Полеско И.В., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н., Бурмистров Е.М. М.: Спецкнига, 2017:107. [Herpesvirus infections at children (epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention): guidelines. Karazhas N.V., Mazankova L.N., Rybalkina T.N., Veselovskij P.A., Lysenkova M.YU., Bosh'yan R.E., Kisteneva L.B., Kornienko M.N., Polesko I.V., Vyzhlova E.N., Shuvalov A.N., Burmistrov E.M. Moscow: Speckniga. 2017:107. (In Russ.)]

Статья поступила 30.09.2022

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported