

Цитомегаловирусная инфекция у реципиентов трансплантатов почки, получавших профилактику пероральным ганцикловиром: значение совпадения по HLA-DR-антигенам

МАРК А. ШНИЦЛЕР,¹ ДЖЕФФРИ А. ЛОУЭЛЛ,¹ С. ПОЛЬ ХМИЕЛЬ,¹ КАРЕН Л. ХАРДИНГЕР,² ХЕЛЛЕН ЛИАПИС,¹ КОННИ С. ЧЕРОТТИ¹ и ДЭНИЭЛ С. БРЕННАН¹

¹ Медицинская школа при университете им. Вашингтона, Сент-Луис, США

² Фармацевтический колледж Сент-Луиса, Сент-Луис, США

Резюме. В данном исследовании изучалась заболеваемость цитомегаловирусной (ЦМВ)-инфекцией и связанные с этим показатели у реципиентов трансплантатов почек, получавших профилактику пероральным ганцикловиром. Был проведен ретроспективный анализ, в котором учитывали всех взрослых больных, подвергавшихся пересадке почки в одной клинике в период с 16 августа 1996 г. по 31 декабря 2000 г. Профилактика ЦМВ-инфекции заключалась в пероральном приеме ганцикловира в дозе 1000 мг 3 раза в день в течение 90 дней для сероположительных реципиентов органов от серонегативных доноров (Д-/P+) или в течение 180 дней для всех реципиентов органов от сероположительных доноров (Д+/P+ и Д+/P-). В целом, ЦМВ-инфекция развилась у 40 (9,1%) из 470 проанализированных больных, причем заболеваемость ЦМВ-инфекцией в значительной степени зависела от наличия или отсутствия антител к ЦМВ и от совпадения донора и реципиента по HLA-DR-антигенам. Наибольшая заболеваемость (26,2%) отмечена при комбинации Д+/P- с нулевым совпадением по HLA-DR-антигенам. Среди больных с ЦМВ-инфекцией 5-летняя выживаемость трансплантата составила 56,8%, а среди больных без ЦМВ-инфекции - 79,1% ($p < 0,001$). При нулевом совпадении донора и реципиента по HLA-DR-антигенам 5-летняя выживаемость трансплантата составила 16,2%, а при совпадении 1 или 2 антигенов - 75,9% ($p < 0,001$). Развитие ЦМВ-инфекции остается важным фактором, определяющим долгосрочную выживаемость трансплантата у больных, получающих профилактику пероральным ганцикловиром. Однако мы обнаружили, что неблагоприятное влияние ЦМВ-инфекции проявляется только у реципиентов, не совпадающих с донором по HLA-DR-антигенам. Эти результаты свидетельствуют о необходимости разработки новых стратегий профилактики и лечения ЦМВ-инфекции у реципиентов, не совпадающих с донором по HLA-DR-антигенам. Кроме того, может заслуживать рассмотрения политика распределения органов, предусматривающая недопущение комбинации ЦМВ-сероположительных доноров и реципиентов, не совпадающих с этими донорами по HLA-DR-антигенам.

В исследовании, ранее проведенном в нашем центре трансплантации, мы показали эффективность пероральной профилактики ганцикловиром для снижения частоты ЦМВ-вирусемии и клинически выраженной ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантатов почки (1). Частота ЦМВ-вирусемии уменьшалась со 100% у больных, не получавших профилактики, до 11% во время проведения профилактики. Заболеваемость ЦМВ-инфекцией с клиническими проявлениями среди больных, не получавших профилактики, составляла 61%, а после завершения 3-месячной пероральной профилактики ганцикловиром - 21%. Хотя профилактика значительно снижала заболеваемость ЦМВ-инфекцией с клиническими проявлениями, было отмечено, что инфекция чаще развивалась в случае, если донор был ЦМВ-сероположительным, чем если он был серонегативным. В связи с этим мы продлили профилактику у реципиентов трансплантатов от сероположительных доноров до 180 дней. Долгосрочные последствия ЦМВ-инфекции были неизвестны.

Автор р

Мы и другие исследователи наблюдали зависимость частоты, тяжести и последствий ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантатов солидных органов от степени совпадения доноров и реципиентов по HLA-антигенам (2-16). Несколько авторов обнаружили, что ЦМВ-инфекция чаще развивалась при наличии определенных HLA-антигенов (3,6-8,10-13). По нашим данным, совпадение или несовпадение некоторых HLA-антигенов сопровождается повышенной частотой потери трансплантата у реципиентов, не совпадающих с донором по наличию антител к ЦМВ (2).

Для определения долгосрочного влияния краткосрочной пероральной профилактики ганцикловиром на развитие ЦМВ-инфекции, а также для оценки влияния степени совпадения донора и реципиента по HLA-антигенам, мы провели ретроспективный анализ результатов лечения больных, получавших в нашем центре одинаковую пероральную профилактику ЦМВ-инфекции ганцикловиром. Оценивали заболеваемость ЦМВ-инфекцией и выживаемость больных в течение 5 лет после трансплантации и влияние степени совпадения донора и реципиента по HLA-антигенам на эти показатели.

Материалы и методы

Пациенты

Данное исследование было спланировано как ретроспективный анализ результатов лечения всех взрослых больных, подвергавшихся пересадке почки в одном центре трансплантации - клинике Барнс-Джуиш при медицинском центре университета им. Вашингтона (Сент-Луис, США) - в период с 16 августа 1996 г. по 31 декабря 2000 г. В анализ включали всех больных, которым была назначена профилактика ЦМВ-инфекции по схеме, описанной ниже. Эта схема была впервые проведена больному, подвергнутому пересадке почки 16 августа 1996 г., и в исследование были включены все больные, получавшие эту схему до окончания срока исследования.

Профилактика ЦМВ-инфекции

Схема лечения ЦМВ-сероположительных реципиентов (P+) и всех реципиентов трансплантатов от сероположительных доноров (D+) включала пероральный прием ганцикловира в дозе 1000 мг 3 раза в день для профилактики ЦМВ-инфекции; коррекцию дозы в зависимости от состояния функций почек не проводили. Больным D-/P+ профилактику проводили в течение 90 дней, а D+/P- и D+/P+ - в течение 180 дней. Больным D-/P- профилактику не проводили.

Диагностика и лечение ЦМВ-инфекции

Как описано ранее, ЦМВ-инфекцию определяли как наличие ЦМВ-вирусемии, выявляемое методом ПЦР и сопровождающееся ЦМВ-синдромом (1,17). ЦМВ-синдром определяли как наличие по крайней мере одного из следующих симптомов: лихорадка ($>38,3^{\circ}\text{C}$) в течение 2 и более дней за любой 7-дневный период, не имеющая какого-либо другого объяснения; лейкопения ($<4 \times 10^9$ лейкоцитов/л при двух последовательных измерениях); тромбоцитопения ($<150 \times 10^9$ /л при двух последовательных измерениях); необъяснимое повышение уровня креатинина в сыворотке крови; необъяснимая инвалидизирующая слабость, а также наличие клинических признаков ЦМВ-поражения органов. При обнаружении ЦМВ-инфекции больным назначали в/в ганцикловир в дозе 5 мг/кг каждые 12 часов в течение 21 дня; дозу корректировали в зависимости от состояния функций почек и тяжести лейкопении или тромбоцитопении.

Иммуносупрессивная терапия

20 реципиентов почки от живого донора-родственника, совпадающих с донором по двум HLA-антигенам, получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую циклоспорин или такролимус, азатиоприн и преднизолон. За 16 исключениями, все остальные больные получали 4-компонентную

Таблица 1. Характеристики доноров, реципиентов и схемы иммуносупрессии

| | |
|--|-------------|
| Реципиенты (п) | 470 |
| Средний возраст (лет) | 47,5 |
| Не европеоиды (п,%) | 117 (24,9%) |
| Мужчины (п,%) | 276 (58,7%) |
| Наличие сахарного диабета во время пересадки (п,%) | 140 (29,8%) |
| Причина почечной недостаточности (п,%) | |
| Артериальная гипертензия | 87 (18,5%) |
| Сахарный диабет | 116 (24,7%) |
| Гломерулонефрит | 87 (18,5%) |
| РСКД | 51 (10,9%) |
| Другое | 129 (27,5%) |
| Антитела к ЦМВ: | |
| Д+/P+ | 188 (40,0%) |
| Д+/P- | 92 (19,6%) |
| Д-/P+ | 115 (24,5%) |
| Д-/P- | 75 (16,0%) |
| Доноры | |
| Тип (п,%) | |
| Труп | 302 (64,3%) |
| Живой родственник | 127 (27,0%) |
| Живой не-родственник | 41 (8,8%) |
| Средний возраст (лет) | 36,4 |
| Совпадение по HLA-антигенам | |
| A | 1 |
| B | 1 |
| DR | 1 |
| Иммуносупрессия | |
| Ингибиторы кальций+нейрина | |
| Циклоспорин (п,%) | 429 (91,3%) |
| такролимус (п,%) | 19 (4,0%) |
| нет (п,%) | 22 (4,7%) |
| Антиметаболиты | |
| азатиоприн (п,%) | 333 (70,9%) |
| Микофенолата мофетил (п,%) | 119 (25,3%) |
| нет (п,%) | 18 (3,8%) |
| Преднизолон (п,%) | 457 (97,2%) |
| Индукция антителами | |
| атгам (п,%) | 157 (33,7%) |
| тимоглобулин (п,%) | 276 (58,7%) |
| базиликсимаб (п,%) | 14 (3,0%) |
| муромонаб (п,%) | 3 (0,6%) |
| нет (п,%) | 20 (4,3%) |

статистические тесты были двусторонними. Отличие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты

За исследуемый период трансплантация почки была поведена 470 больным, которые были включены в анализ. За этот период ни одному больному профилактика не была прекращена досрочно по какой-либо

иммуносупрессивную терапию (в дополнение к указанным выше 3 компонентам в течение 3-7 дней

проводили индукционную терапию поликлональными анти-тимоцитарными антителами или тимоглобулином (таблица 1). 10 больных участвовали в клиническом исследовании базиликсимаба (5 получали базиликсимаб, 5 - плацебо) и получали иммуносупрессивную терапию циклоспорином, микофенолата мофетилом и преднизолоном (исследование базиликсимаба US 305 компании Новартис Фармасьютикалс, неопубликовано). Еще 4 больных получали индукционную терапию базиликсимабом, а 3 - мышечными моноклональными анти-CD3 антителами OKT3. Больным, у которых предполагали высокий риск острого отторжения, или имевшим противопоказания к применению азатиоприна, этот препарат заменяли на микофенолата мофетил. К ним относили больных с содержанием панелереактивных антител $>20\%$, больных, подвергавшихся повторной трансплантации, а также больных, имевших иммунные причины развития почечной недостаточности, либо имевших подагру, требовавшую применения аллопуринола. Дозу циклоспорина титровали так, чтобы поддерживать системную концентрацию препарата в крови в диапазоне 150-400 нг/мл в течение 12 часов, а

концентрацию такролимуса поддерживали в диапазоне 3-10 нг/мл (18). У отдельных больных, имевших противопоказания к применению тех или иных препаратов, схему лечения соответствующим образом изменяли. Кроме того, схему иммуносупрессии корректировали в зависимости от клинического состояния больного, в том числе при развитии ЦМВ-или других инфекций или отторжения.

Статистический анализ

Различие характеристик больных проверяли в Т-тесте в случае непрерывных переменных, точным методом Фишера в случае дискретных переменных, в тесте хи-квадрат в случае многофакторных переменных и в тесте хи-квадрат по Мантелю-Хензелю в случае упорядоченных многофакторных переменных. Заболеваемость ЦМВ-инфекцией, частоту потери трансплантата и смертность рассчитывали по методикам анализа выживаемости. Однофакторный анализ выживаемости проводили по методу Каплан-Мейера. Многофакторный анализ выживаемости проводили методом регрессии по Коксу. Во всех многофакторных анализах осуществляли пошаговый отбор переменных. Все

причине. Характеристики доноров, реципиентов и проводимой иммуносупрессивной терапии суммированы в таблице 1.

Заболееваемость ЦМВ-инфекцией

ЦМВ-инфекция была обнаружена у 40 больных, т.е. общая заболеваемость составила 9,1%. Срок до появления первых признаков инфекции колебался от 19 до 518 дней после трансплантации. Кумулятивная заболеваемость ЦМВ-инфекцией при разных сочетаниях наличия или отсутствия антител к ЦМВ у донора и реципиента показана на рисунке 1.



Рисунок 1. Заболеваемость ЦМВ-инфекцией в зависимости от наличия или отсутствия антител к ЦМВ у донора и реципиента. Заболеваемость серонегативных реципиентов достоверно зависела от наличия антител к ЦМВ у донора: при сероположительном доноре заболеваемость серонегативных реципиентов (Д+/P-) составила 22,2%, а при серонегативном доноре (Д-/P-) - 4,1% ($p < 0,001$). Заболеваемость сероположительных реципиентов существенно не зависела от наличия антител к ЦМВ у донора - при сероположительном доноре (Д+/P+) она составила 5,2%, а при серонегативном (Д-/P+) - 9,2%. Неожиданное соотношение заболеваемости ЦМВ-инфекцией у больных Д+/P+ и Д-/P+ может быть связано с более длительным проведением профилактики у больных Д+/P+: больные Д-/P+ получали профилактическую терапию в течение 6 месяцев, а больные Д+/P+ - в течение 6 месяцев.

донора. Действительно, среди реципиентов трансплантатов от сероположительного донора, не совпадающих с донором по HLA-DR-антигенам, заболеваемость составила 16,7%, а среди совпадающих по 1-2 антигенам - 8,0% (относительный риск 2,1; $p = 0,03$).

Кроме того, мы обнаружили, что влияние несовпадения донора и реципиента по HLA-антигенам на заболеваемость ЦМВ-инфекцией проявляется только при одновременном наличии антител к ЦМВ у донора и у реципиента: среди больных Д+/P+, не совпадающих с донором по HLA-DR-антигенам, заболеваемость составила 10,8%, а среди совпадающих по 1-2 антигенам - 3,0% (относительный риск 3,6; $p = 0,04$). Среди

Заболееваемость серонегативных реципиентов достоверно зависела от наличия антител к ЦМВ у донора. При сероположительном доноре заболеваемость серонегативных реципиентов (Д+/P-) составила 22,2%, а при серонегативном доноре (Д-/P-) - 4,1% ($p < 0,001$).

Наоборот, у сероположительных реципиентов зависимость заболеваемости ЦМВ-инфекцией от наличия антител к ЦМВ у донора была противоположной - при сероположительном доноре (Д+/P+) она была ниже, чем при серонегативном (Д-/P+) - соотв. 5,2% и 9,2% ($p = 0,16$). Причина этого

неизвестна, но может быть связана с более длительным проведением профилактики у больных Д+/P+. Степень совпадения доноров и реципиентов по HLA-антигенам не влияла на заболеваемость ЦМВ-инфекцией (см. ниже). Общая заболеваемость ЦМВ-инфекцией существенно не зависела от степени совпадения доноров и реципиентов по HLA-DR-антигенам: 14 случаев заболевания среди 126 больных с нулевым совпадением (11,1%) и 26 случаев среди 344 больных с совпадением по 1 или 2 HLA-DR-антигенам (7,6%, $p = 0,262$). Однако в нашем исследовании впервые показано, что для развития ЦМВ-инфекции важное значение имеет не только наличие антител к ЦМВ у донора, но и степень совпадения донора и реципиента по HLA-DR-антигенам в случае сероположительного

серонегативных реципиентов трансплантатов от сероположительных доноров (Д+/P-) влияние несовпадения донора и реципиента по HLA-DR-антигенам на заболеваемость ЦМВ-инфекцией отсутствовало: при нулевом совпадении заболеваемость составляла 26,2%, а при совпадении по 1-2 антигенам - 20,2% (относительный риск 1,3; $p=0,39$). В случае серонегативных доноров (Д-/P- и Д-/P+) никакой зависимости заболеваемости реципиентов ЦМВ-инфекцией от степени совпадения донора и реципиента по HLA-DR-антигенам не обнаружено. Кроме того, заболеваемость ЦМВ-инфекцией не зависела от других характеристик доноров, реципиентов и схем иммуносупрессивной терапии.

Один или несколько эпизодов отторжения зарегистрированы у 69 (14,7%) больных, в том числе у 22, не совпадающих с донором по HLA-DR-антигенам и у 47, имевших 1-2 совпадения с донором по этим антигенам ($p=0,88$). У 9 из них имелась ЦМВ-инфекция, причем у 6 диагноз ЦМВ-инфекции был установлен до отторжения, у 2 - после отторжения, а у 1 - одновременно с отторжением. Мы не обнаружили подтверждений того, что ЦМВ-инфекция являлась причиной отторжения: у 14,0% больных отторжение произошло при отсутствии ЦМВ-инфекции, а у 16,2% - после ЦМВ-инфекции ($p=0,81$).

Выживаемость трансплантата

Общая выживаемость трансплантатов за 5 лет после трансплантации составила 71,6% (смерть больных рассматривали как потерю трансплантата). 5-летняя выживаемость трансплантатов не зависела от наличия или отсутствия антител к ЦМВ у донора и реципиента: у больных Д+/P+, Д+/P-, Д-/P+ и Д-/P- она составила соотв. 69,7%, 69,1%, 77,2% и 71,2% ($p=0,51$). Среди больных, имевших функционирующий трансплантат через 6 месяцев после трансплантации (т.е. после окончания пероральной профилактики ганцикловиром), выживаемость трансплантата при наличии ЦМВ-инфекции составила 56,8%, а при отсутствии ЦМВ-инфекции - 79,1% ($p<0,001$) - см. рисунок 2.

У больных с ЦМВ-инфекцией наблюдалась выраженная зависимость выживаемости трансплантата от степени совпадения донора и реципиента по HLA-DR-антигенам (см. рисунок 3). Среди больных, имевших ЦМВ-инфекцию и функционирующий трансплантат через 6 месяцев после трансплантации, 5-летняя выживаемость трансплантата при совпадении реципиента и донора по 2, 1 или 0 HLA-DR-антигенам, составила соотв. 87,5%, 61,1% и 16,2% ($p=0,002$). При этом выживаемость трансплантата у реципиентов, совпадающих с донорами по 1 и по 2 HLA-DR-антигенам, достоверно не различалась (общая выживаемость 75,9%) и была такой же, как у больных без ЦМВ-инфекции ($p=0,55$). Таким образом, среди больных, имевших функционирующий трансплантат через 6 месяцев после трансплантации, наличие ЦМВ-инфекции при нулевом совпадении с донором по HLA-DR антигенам сопровождалось повышением риска потери трансплантата в течение 5 лет после пересадки на 395% ($p<0,001$).

При отсутствии ЦМВ-инфекции у больных, имевших функционирующий трансплантат через 6 месяцев после трансплантации, выживаемость трансплантата существенно не зависела от степени совпадения донора и реципиента по HLA-DR антигенам (см. рисунок 4). Кроме того, независимо от наличия у больных ЦМВ-инфекции, не обнаружено какого-либо зависимости выживаемости трансплантатов от степени совпадения донора и реципиента по антигенам HLA-A и -B.

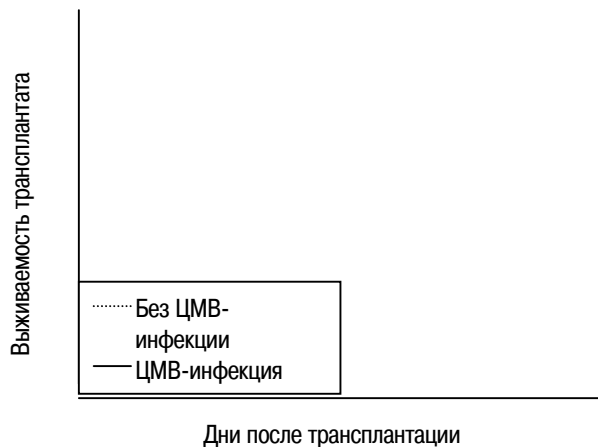


Рисунок 2. Влияние наличия ЦМВ-инфекции на выживаемость трансплантата в течение 5 лет после трансплантации. Среди больных, имевших функционирующий трансплантат через 6 месяцев после трансплантации, выживаемость трансплантата при наличии ЦМВ-инфекции составила 56,8%, а при отсутствии ЦМВ-инфекции - 79,1% ($p < 0,001$) -

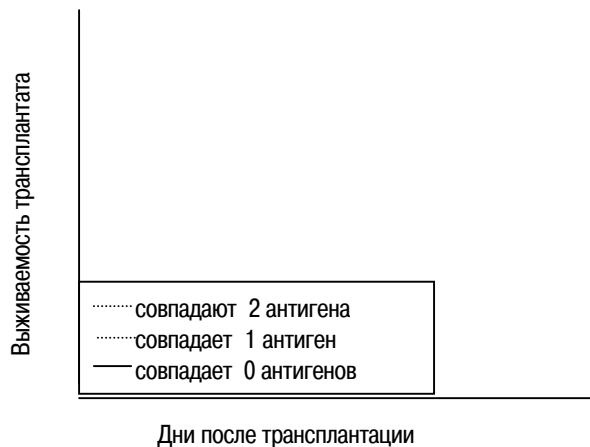


Рисунок 4. Зависимость выживания трансплантата у больных без ЦМВ-инфекции от степени совпадения донора и реципиента по HLA-DR-антигенам. Среди больных, имевших функционирующий трансплантат через 6 месяцев после трансплантации, выживаемость трансплантата при отсутствии ЦМВ-инфекции существенно не зависела от степени совпадения донора и реципиента по HLA-DR-антигенам

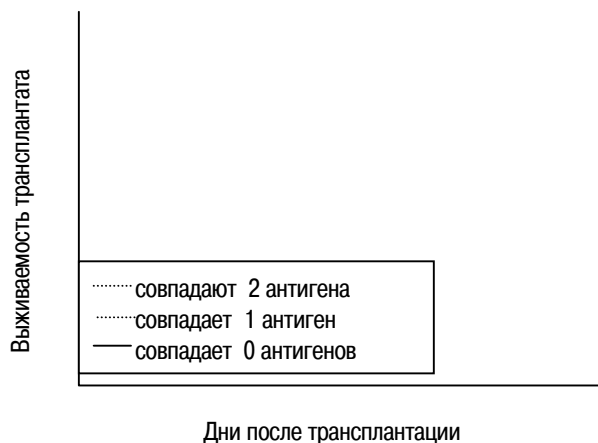


Рисунок 3. Зависимость выживания трансплантата у больных с ЦМВ-инфекцией от степени совпадения донора и реципиента по HLA-DR-антигенам. Среди больных, имевших ЦМВ-инфекцию и функционирующий трансплантат через 6 месяцев после трансплантации, 5-летняя выживаемость трансплантата при совпадении реципиента и донора по 2, 1 или 0 HLA-DR-антигенам, составила соотв. 87,5%, 61,1% и 16,2% ($p = 0,002$). При этом выживаемость трансплантата у реципиентов, совпадающих с донорами по 1 и по 2 HLA-DR-антигенам, достоверно не различалась (общая выживаемость 75,9%) и была такой же, как у больных без ЦМВ-инфекции ($p = 0,55$). Таким образом, среди больных, имевших функционирующий трансплантат через 6 месяцев после трансплантации, наличие ЦМВ-

Риск потери трансплантата, связанной с ЦМВ-инфекцией

Для оценки влияния наличия антител к ЦМВ у донора на обнаруженную зависимость выживаемости трансплантата от степени совпадения донора и реципиента по HLA-DR-антигенам мы сравнили выживаемость трансплантатов у реципиентов, получавших трансплантат от сероположительных или серонегативных доноров и имеющих разную степень совпадения с донором по HLA-DR-антигенам (при условии, что

трансплантат функционировал не менее 6 месяцев). Оказалось, что влияние степени совпадения донора и реципиента по HLA-DR-антигенам на выживаемость трансплантата проявляется только в случае сероположительных доноров: среди больных, имевших функционирующий трансплантат через 6 месяцев после трансплантации от

инфекции при нулевом совпадении с донором по HLA-DR антигенам сероположительного донора и сопровождалось повышением риска потери трансплантата в течение 5 лет совпадавших с донором по 1-2 после пересадки на 395% ($p < 0,001$).

HLA-DR-антигенам, 5-летняя выживаемость трансплантата составила 79,9%, а среди больных, не совпадавших с донором по HLA-DR-антигенам, - 62,6% ($p = 0,04$). Среди больных, получавших трансплантат от ЦМВ-сероигенативного донора, 5-летняя

выживаемость трансплантата при совпадении донора и реципиента по 1-2 HLA-DR-антигенам составила 84,3%, а при нулевом совпадении - 84,2% ($p = 0,76$). В обоих случаях выживаемость трансплантатов у больных, совпадавших с донором по 1 и по 2 HLA-DR-антигенам, была одинакова.

Подтверждающие анализы

Анализы, проведенные с учетом выживаемости больных, дали результаты, аналогичные представленным выше. Многофакторный анализ подтвердил данные о выживаемости трансплантата с учетом выживаемости больных. Ни в одном случае не обнаружено достоверного различия между больными, совпадавшими с донором по 1 и по 2 HLA-DR-антигенам, и эти больные во всех анализах были объединены. При сравнении трех групп больных, различающихся по степени совпадения с донором по HLA-DR-антигенам, анализ значительно усложнялся, но результаты были сходными. Результаты существенно не зависели от типа трансплантата - трупного или от живого донора. Между группами больных, различающихся по степени совпадения с донором по HLA-DR-антигенам или по наличию или отсутствию антител к ЦМВ у донора и реципиента, не было существенного отличия по характеристикам поддерживающей иммуносупрессивной терапии как после трансплантации, так и в момент обнаружения ЦМВ-инфекции или при последнем сроке наблюдения.

Обсуждение

Мы показали выраженную зависимость выживаемости трансплантата от развития ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантатов почки, получающих пероральную профилактическую терапию ганцикловиром. Однако эта зависимость проявлялась только у больных, не совпадающих с донором по HLA-DR-антигенам. Кроме того, мы обнаружили, что риск развития ЦМВ-инфекции повышен у реципиентов трансплантатов от сероположительных доноров, не совпадающих с донором по HLA-DR-антигенам. В совокупности, эти результаты свидетельствуют о том, что реципиенты трансплантатов почки от сероположительных доноров, не совпадающие с донором по HLA-DR-антигенам, имеют значительно повышенный риск потери трансплантата, вызванной ЦМВ-инфекцией.

Данное исследование представляло собой ретроспективный эпидемиологический анализ данных о больных, подвергавшихся трансплантации почки в одной клинике. Такая схема исследования имеет существенные ограничения. Хотя преимуществом схемы исследования является то, что в ходе всего анализируемого периода применялась одна схема профилактики ЦМВ-инфекции ганцикловиром и стандартная схема иммуносупрессивной терапии, это исследование не позволяет оценить зависимость обнаруженных эффектов от возможных отклонений от стандартного протокола лечения. Не исключено, что изменения схем профилактики ЦМВ-инфекции и иммуносупрессивной терапии могли повлиять на величину наблюдавшихся эффектов. В частности, большинству больных проводилась иммуносупрессивная терапия моноклональными антителами. Хотя никакого существенного влияния такой иммуносупрессии на обнаружено, это может быть связано с небольшим количеством больных в группе сравнения, не получавшей таких антител. На величину обнаруженных эффектов также могли влиять особенности лечения ЦМВ-инфекции или особенности групп больных. Хотя такое влияние может быть выявлено в правильно спланированных клинических исследованиях, маловероятно, что без представленных здесь данных было бы проведено какое-нибудь клиническое исследование, специально направленное на оценку эффектов, обнаруженных в данном исследовании. Представляется целесообразным провести исследование, предназначенное для устранения недостатка данного исследования, связанного с его ограниченностью рамками одной клиники. Однако даже дополнительные ретроспективные исследования в

клиниках с другими схемами иммуносупрессии и профилактики ЦМВ-инфекции могут быть достаточны для оценки и определения колебаний обнаруженных здесь эффектов. Результаты таких ретроспективных исследований могут быть получены гораздо быстрее, чем результаты проспективных исследований.

Острое отторжение является важным прогностическим фактором плохой выживаемости трансплантата. В исследовании, проведенном недавно Беккером с соавт.(19), обнаружена связь между ЦМВ-инфекцией и острым отторжением трансплантата. В этом исследовании больные с симптоматической ЦМВ-инфекцией, которую определяли так же, как и мы, имели вдвое увеличенный риск последующего острого отторжения трансплантата. В нашем исследовании мы не выявили причинно-следственной связи между наличием ЦМВ-инфекции и последующим острым отторжением трансплантата. Большинство больных, участвовавших в исследовании Беккера, не получали пероральной профилактики ганцикловиром, а в нашем исследовании ее получали все, кроме больных Д-/Р-. Возможно, что пероральная профилактика ганцикловиром снижает частоту острого отторжения трансплантата, вызванного ЦМВ-инфекцией. Однако только дальнейшие исследования могут прояснить это разногласие.

Интересно, что мы обнаружили только влияние совпадения доноров и реципиентов по HLA-DR-антигенам, но не по антигенам HLA-A или HLA-B. Это позволяет предположить, что данный эффект связан с антигенами класса MHCII, а не MHCI. Эти данные могут быть полезны для исследований механизмов взаимодействия ЦМВ и антигенов HLA-DR.

Вызывающая тревогу низкая выживаемость трансплантатов у больных с ЦМВ-инфекцией, не совпадающих с донором по HLA-DR-антигенам, требует усиления внимания к стратегиям профилактики и лечения ЦМВ-инфекции у таких больных. Хотя возможные механизмы связи между развитием ЦМВ-инфекции и совпадением HLA-DR-антигенов пока еще остаются гипотетическими (20), длительная профилактика ганцикловиром или другими или дополнительными препаратами, а также изменение схем иммуносупрессии могут оказать благоприятное действие. Действительно, наблюдавшаяся нами более низкая заболеваемость ЦМВ-инфекцией среди больных Д+/Р+ (5,2%) по сравнению с больными Д-/Р+ (9,2%) свидетельствует в пользу длительной профилактики как одного из средств уменьшения неблагоприятного влияния несовпадения реципиентов и доноров по HLA-антигенам, так как больные Д+/Р+ получали профилактику в течение 6 месяцев, а больные Д-/Р+ - в течение 3 месяцев. Однако для определения преимущества этой и других стратегий лечения необходимы дальнейшие исследования, включающие клиническое изучение вирусологических и патологических аспектов обнаруженных здесь эффектов.

Хотя необходимы дальнейшие исследования для количественной оценки согласия больных ждать донора без антител к ЦМВ и с нужным набором HLA-DR-антигенов, представленные здесь результаты призывают к разработке альтернативных схем распределения органов для пересадки. По мере увеличения листа ожидания трупных почек значение времени ожидания для распределения данного органа увеличивается, а значение совпадения по HLA-антигенам уменьшается. Однако наши результаты показывают большое значение совпадения донора и реципиента по HLA-DR-антигенам в случае ЦМВ-сероположительного донора, особенно если реципиент тоже сероположительный. Больной, ожидающий донорскую почку в течение многих лет, заслуживает самого лучшего лечения. Может быть, больным с высоким риском развития ЦМВ-инфекции мы сможем предложить что-то лучшее, чем трансплантат с нулевым совпадением по HLA-DR-антигеном. Это особенно относится к больным, находящимся вверху листа ожидания, для которых следующее предложение может появиться относительно быстро.