

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Д.О. Ефремов¹, О.А. Герасимова², К.В. Козлов¹, И.А. Габдрахманов¹, К.В. Жданов¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

Cytomegalovirus infection in patients after orthotopic liver transplantation (clinical report)

D.O. Efremov¹, O.A. Gerasimova², K.V. Kozlov¹, I.A. Gabdrakhmanov¹, K.V. Zhdanov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Герпес-вирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма. В настоящее время известно 8 серотипов герпес-вирусов, патогенных для человека: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа, ветряной оспы — опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирусы герпеса человека 6-го, 7-го и 8-го типов. Первичное инфицирование герпес-вирусами в 60–90 % случаев происходит в раннем детском возрасте, и, как правило, не сопровождается типичными клиническими проявлениями. В связи с отсутствием в нашей стране обязательной регистрации заболеваемости герпес-вирусными инфекциями истинное число больных неизвестно. Считают, что на территории России и стран СНГ ежегодно инфицируется около 20 млн человек. Герпес-вирусы в большей или меньшей степени могут считаться гепатотропными. Большое число исследований посвящено проблеме цитомегаловирусной инфекции, одним из проявлений которой является гепатит. Наиболее часто цитомегаловирусный гепатит встречается у иммунокомпрометированных лиц или у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, также описываются случаи цитомегаловирусного гепатита и у иммунокомпетентных лиц. При трансплантации печени без противовирусной терапии цитомегаловирусная инфекция проявляется у 11–28,5 % реципиентов и может приводить к развитию печеночной недостаточности, потере трансплантата и гибели реципиента. Выполнение диагностических исследований как серологическими, так и молекулярно-биологическими методами на разных сроках после трансплантации печени позволяет своевременно выявить цитомегаловирусную инфекцию, начать лечение и тем самым избежать отторжения трансплантата и гибели реципиента.

Ключевые слова: герпес-вирусы, цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирусный гепатит, иммуносупрессивная терапия, ортотопическая трансплантация печени.

Abstract

Herpes viruses are widespread in the human population, they are able to infect almost all organs and systems of the body. Currently, 8 serotypes of herpesviruses pathogenic for humans are known: herpes simplex viruses of the 1st and 2nd type, chickenpox — herpes zoster, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, 6th, 7th and 8th human herpes viruses. Primary infection with herpes viruses in 60–90 % of cases occurs in early childhood, and, as a rule, is not accompanied by typical clinical manifestations. Due to the lack of mandatory registration of the incidence of herpes virus infections in our country, the true number of patients is unknown. It is believed that about 20 million people are infected every year in Russia and the CIS countries. Herpes viruses, to a greater or lesser extent, can be considered hepatotropic. A large number of studies are devoted to the problem of cytomegalovirus infection, one of the manifestations of which is hepatitis. Most often, cytomegalovirus hepatitis occurs in immunocompromised individuals or in patients receiving immunosuppressive therapy, cases of cytomegalovirus hepatitis and in immunocompetent individuals are also described. With liver transplantation without antiviral therapy, cytomegalovirus infection manifests itself in 11–28,5 % of recipients and can lead to the development of liver failure, loss of transplant and death of the recipient. Performing diagnostic studies using both serological and molecular biological methods at different periods after liver transplantation allows to detect cytomegalovirus infection timely and initiate treatment, thereby avoiding graft rejection and the death of the recipient.

Key words: Herpes viruses, cytomegalovirus infection, cytomegalovirus hepatitis, immunosuppressive therapy, orthotopic liver transplantation.

Введение

Высокая заболеваемость герпес-вирусными инфекциями (ГВИ) является одной из актуальных проблем современной медицины. Герпес-вирусы (ГВ) широко распространены в человеческой популяции, способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [1].

После попадания в организм человека ГВ пожизненно персистируют в нем в виде латентной формы инфекции. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что различные факторы, вызывающие как функциональную, так и органическую иммуносупрессию (грипп и другие острые респираторные заболевания, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия и др.), могут спровоцировать реактивацию с последующим развитием клинически выраженных форм ГВИ и развитием вторичной иммунологической недостаточности [1].

Восприимчивость к ВГ высока. Первичное инфицирование ВГ в 60–90% случаев происходит в раннем детском возрасте, и, как правило, не сопровождается типичными клиническими проявлениями. Антитела к вирусам простого герпеса выявляются у 70–100% населения, к вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ) — у 85–95%, к цитомегаловирусу (ЦМВ) — у 60–85%, причем у 12–15% из них отмечаются рецидивирующие формы заболевания, а у 30% инфекция обнаруживается в субклинической и латентной форме [2–6].

Способность ГВ поражать практически все органы и системы организма обуславливает многообразие клинических проявлений. [7]. С патологическим воздействием ГВ связывают проблемы внутриутробного инфицирования, посттрансфузионного синдрома, гепатитов, нефритов, болезней желудочно-кишечного тракта, урогенитальных заболеваний, трансплантации органов и тканей, онкогенеза, тератогенеза и др. [8].

Внедрение в клиническую практику методов диагностики, позволяющих определить этиологию инфекционных заболеваний, дало возможность определить, что к причинам инфекционных поражений печени, помимо вирусов гепатита А, В (HBV), С (HCV), D, E, относятся и ГВ. В первую очередь, следует отметить, что ЦМВ и ВЭБ могут обладать гепатотропной активностью. Считается, что ЦМВ тропен к эпителию желчевыводящих путей и может приводить к развитию гепатита с холестатическим синдромом [2, 3, 4, 7]. В ряде случаев ГВ могут вызывать развитие фульминантного гепатита или формирование фиброза с дальнейшим прогрессированием до цирроза печени (ЦП), особенно у иммунокомпрометированных лиц или

у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Это диктует необходимость учитывать ГВ при проведении дифференциального диагноза как у иммунокомпрометированных, так и иммунокомпетентных больных с различными поражениями печени [9, 10, 11].

Применение иммуносупрессивной терапии и глюкокортикостероидов после трансплантации органов не только способствует реактивации латентной ЦМВ-инфекции, но и повышает восприимчивость пациента к первичному заражению ЦМВ-инфекцией от серопозитивных доноров [12]. Цитомегаловирусное поражение трансплантата отмечается у 11–28,5% пациентов, подвергшихся трансплантации печени по поводу различных причин (аутоиммунные болезни печени, вирусные гепатиты и т. п.). По данным Barkholt L.M. et al. (1995), ДНК ЦМВ обнаруживается в гепатоцитах 20% реципиентов трансплантата печени, имеющих клиничко-биохимическую и гистологическую картину хронического гепатита [13].

Как известно, выживаемость реципиентов печени зависит от многих причин, как хирургических, так и не связанных с самим оперативным вмешательством. Вот уже на протяжении более 50 лет, прошедших с момента первой успешной трансплантации печени (ТП) в 1963 г. американским хирургом Т. Старзлом, ЦМВ остается одним из наиболее распространенных вирусов, влияющих на результаты этой операции. ЦМВ-инфекция является распространенным осложнением после успешно проведенной ТП и может приводить к развитию печеночной недостаточности, отторжению трансплантата и гибели реципиента [14, 15].

Клинический случай

Рассмотрен клинический случай развития ЦМВ-инфекции на фоне приема иммуносупрессивной терапии после ортотопической трансплантации печени.

Больной Н., 55 лет. Больным считает себя с 2014 г., когда появились жалобы на тупые боли в эпигастральной области и правом подреберье, тошноту, тяжесть, возникающие после приема пищи, кожный зуд, иктеричность склер и кожных покровов. В ходе стационарного обследования был выставлен диагноз: «Первичный билиарный цирроз печени, класс В по Чайльд — Пью». Пациент состоял на учете у гастроэнтеролога по месту жительства, получал симптоматическую терапию (омепразол, урсодезоксихолиевую кислоту). В 2016 г. больной включен в лист ожидания по программе трансплантации печени. В октябре 2018 г. больному выполнена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) от трупного донора. Назначена иммуносупрессивная терапия препаратами такролимус 3 мг утром, 3 мг вечером, ми-

кофеноловая кислота 720 мг 2 раза в сутки утром и вечером, преднизолон 20 мг 1 раз в сутки утром. На 20-е сутки нахождения в стационаре у больного появились жалобы на общую слабость, озноб. При объективном осмотре обращала на себя внимание субиктеричность склер, при проведении термометрии — повышение температуры тела до 38,5°С. В клиническом анализе крови: лейкоциты $4,9 \times 10^{12}/л$ (сегментоядерные 63,9%, лимфоциты 29,3%, моноциты 6,8%), гемоглобин 110 г/л, эритроциты $3,54 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $102 \times 10^9/л$, СОЭ 12 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий билирубин 75 мкмоль/л (6,8–26 мкмоль/л), прямой билирубин 40,7 мкмоль/л (0–8,6 мкмоль/л), альбумин 38 г/л (35–50 г/л), АСТ 62 МЕ/л (10–34 МЕ/л), АЛТ 154 МЕ/л (10–50 МЕ/л), щелочная фосфатаза 185 МЕ/л (40–150 МЕ/л), общий белок 56 г/л (63–87 г/л), ГГТ 244 МЕ/л (9–64 МЕ/л), ЛДГ 167 МЕ/л (125–220 МЕ/л). В ходе диагностического поиска причин, вызвавших лихорадку, холестатический, цитолитический синдром, пациенту выполнен ряд исследований: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография органов брюшной полости (для исключения послеоперационных осложнений со стороны желчевыводящих путей, сосудистых осложнений), исследования для определения развития инфекционных осложнений: *de novo* вирусного гепатита С, *de novo* или реактивации скрытой формы вирусного гепатита В, ЦМВ, ВЭБ. В ходе проведенного обследования данных за нарушение кровотока, нарушения со стороны желчевыводящих путей не получено. Маркеры вирусных гепатитов С, В не обнаружены, ДНК HBV, РНК HCV, ДНК ВЭБ методом ПЦР не обнаруживалась. Выявлена ДНК ЦМВ методом ПЦР — $3,0 \times 10^3$ МЕ/мл. Пациенту назначена терапия препаратом Валганцикловир 450 мг 2 раза в сутки 21 день. На фоне проводимой противовирусной терапии биохимические показатели крови, характеризующие холестатический и цитолитический синдромы, нормализовались, лихорадка отсутствовала. Отмечалось стойкое подавление репликативной активности ЦМВ, ДНК ЦМВ в сыворотке крови не определялась при проведении повторного исследования методом ПЦР через 30 дней после начала противовирусной терапии. В дальнейшем послеоперационный период протекал без осложнений, больной выписан из стационара на 44-е сутки с нормальными клинико-лабораторными показателями.

Развитие ЦМВ-инфекции после ОТП возможно по 3 клиническим сценариям: первичная ЦМВ-инфекция, которая развивается у ЦМВ-серонегативного реципиента, который получает орган от ЦМВ-серопозитивного донора, вторичная инфекция или реактивация ЦМВ в посттрансплантационный период у ЦМВ-серопозитивного реципиента,

супер-инфекция ЦМВ или реинфекция происходит у ЦМВ-серопозитивного реципиента, который получает орган от ЦМВ-серопозитивного донора. Невозможно отличить суперинфекцию от реактивации собственной инфекции без использования сложных генетических исследований. Тем не менее, считается, что реактивация ЦМВ донора встречается чаще, чем реактивация ЦМВ реципиента [16].

Таким образом, у данного пациента мы наблюдали ЦМВ-инфекцию, протекающую в форме ЦМВ-гепатита. Достоверно не определить, какой из 3 вариантов развития мы наблюдали, так как не был известен статус донора и реципиента по наличию ЦМВ. Основной причиной развития манифестной формы ЦМВ-инфекции стал прием иммуносупрессивных препаратов после перенесенной ОТП.

Приведенный клинический пример демонстрирует, что в условиях современной иммуносупрессивной терапии возрастает частота ЦМВ-инфекции у реципиентов с печеночным трансплантатом, которая может протекать в форме ЦМВ-гепатита и приводить к дисфункции и отторжению трансплантата. Именно поэтому целесообразно проведение исследований крови на наличие анти-ЦМВ IgM, анти-ЦМВ IgG, исследование крови на наличие ДНК ЦМВ с определением количественного содержания как у пациентов, находящихся в листе ожидания ОТП, так и у потенциальных доноров [17]. Согласно рекомендациям по трансплантации печени EASL (2016), пациентам со стойким или нарастающим уровнем виремии ЦМВ рекомендуется стратегия «упреждающей» этиотропной терапии для предотвращения возникновения манифестных форм заболевания. Превентивную терапию следует проводить в течение 3 мес., начиная с 10-го дня после операции. Это позволяет сократить число реакций отторжения трансплантата, улучшить показатели выживаемости реципиентов на разных сроках после трансплантации. Препаратом выбора для профилактики развития манифестных форм заболевания является валганцикловир, применяемый в дозировке 450 мг 2 раза в сутки. При развитии манифестной формы ЦМВ-инфекции лечение проводится по схеме: ганцикловир 5 мг на кг массы тела внутривенно 2 раза в день 21 день или валганцикловир внутрь 450 мг 2 раза в день.

Литература

- Исаков, В.А. Герпес-вирусные инфекции человека : руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 303 с.
- Руководство по инфекционным болезням : в 2 кн / Ю.В. Лобзин [и др.] — 4-е изд., доп. и перераб. — СПб.: Фолиант, 2011. — Кн. 2 — 744 с.
- Кожевина, Г.И. Цитомегаловирусный мононуклеоз у ребёнка / Г.И. Кожевина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, №. 3. — С. 100–101.

4. Егорова, Н.Ю. Инфекционный мононуклеоз у детей: диагностика, лечение и наблюдение в катамнезе / Н.Ю. Егорова [и др.] // Педиатрия. — 2010. — № 4. — Приложение Consillium medicum. — С. 73–79.

5. Aarnisalo J., Ilonen J., Vainionpaa R., Kaitosaari T., Simell O. Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes simplex virus in Finland during the first eight years of life: a prospective study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2003 Jun; 35(10): 750-753.

6. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K.. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*: Cambridge University Press; c 2007. 1408 p.

7. Герпес-вирусная инфекция / А.К. Полукчи [и др.]. — М.: Эксмо, 2009. — 304 с.

8. Brennan D.C. et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997 Jan; 8(1): 118-125.

9. Учайкин, В.Ф. Герпесвирусные гепатиты у детей / В.Ф. Учайкин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 136–142.

10. Смирнов, А.В. Клинические варианты течения цитомегаловирусного гепатита / А.В. Смирнов // Детские инфекции. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 18–23.

11. Bruminhent J., Razonable R. R. Management of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients. *World Journal of Hepatology*. 2014 Jun; 6(6): 370-383.

12. Прокопенко, Е.И. Вирусные инфекции и трансплантация почки / Е.И. Прокопенко // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 108–116.

13. Barkholt L. M., Johansson B., Veress J., Andersson J. P., Ehrnst A. Polymerase chain reaction for the early diagnosis of cytomegalovirus hepatitis in liver transplant patients. *Clinical and Diagnostic Virology*. 1995 Aug; 4(2): 121–134.

14. Razonable R. R., Emery V. C. Management of CMV infection and disease in transplant patients. *Herpes: The Journal of the IHMF*. 2004 Feb; 11(3): 77–86.

15. Razonable R. R., Paya C. V. Herpesvirus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Herpes: The Journal of the IHMF*. 2003 Dec; 10(3): 60–65.

16. Chou S. W. Reactivation and recombination of multiple cytomegalovirus strains from individual organ donors. *The Journal of infectious diseases*. 1989 Jul; 160 (1): 5–11.

17. Sia I. G., Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000 Jan; 13(1): 83–121.

References

1. Isakov, V. A. *Human herpesvirus infections: a guide for doctors* / V. A. Isakov, E. I. Arhipova, D. V. Isakov. — SPb.: SpecLit, 2006. — 303 p (in Russian).

2. *Infectious Disease Guide* / Lobzin Ju. V. — SPb.: Foliant, 2011. — 744 p (in Russian).

3. Kozhevina G. I. *Zhurnal infektologii*. 2010; 2(3): 100-101 (in Russian).

4. Egorova N. Ju. *Pediatrija. Prilozhenie Consillium medicum*. 2010; 4: 73–79 (in Russian).

5. Aarnisalo J., Ilonen J., Vainionpaa R., Kaitosaari T., Simell O. Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes simplex virus in Finland during the first eight years of life: a prospective study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2003 Jun; 35(10): 750-753.

6. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K.. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*: Cambridge University Press; c 2007. 1408 p.

7. *Herpesvirus infection* / A. K. Polukchi [i dr.]. — Moscow: Exmo, 2009. — 304 p (in Russian).

8. Brennan D. C. et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997 Jan; 8(1): 118-125.

9. Uchajkin V. F. *Pediatrija. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2012; 91(3): 136-142 (in Russian).

10. Smirnov A. V. *Children's infections*. 2008; 7(1): 18-23 (in Russian).

11. Bruminhent J., Razonable R. R. Management of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients. *World Journal of Hepatology*. 2014 Jun; 6(6): 370-383.

12. Prokopenko E. I. *Nephrology and dialysis*. 2003; 5(2): 108-116 (in Russian).

13. Barkholt L. M., Johansson B., Veress J., Andersson J. P., Ehrnst A. Polymerase chain reaction for the early diagnosis of cytomegalovirus hepatitis in liver transplant patients. *Clinical and Diagnostic Virology*. 1995 Aug; 4(2): 121–134.

14. Razonable R. R., Emery V. C. Management of CMV infection and disease in transplant patients. *Herpes: The Journal of the IHMF*. 2004 Feb; 11(3): 77–86.

15. Razonable R. R., Paya C. V. Herpesvirus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Herpes: The Journal of the IHMF*. 2003 Dec; 10(3): 60–65.

16. Chou S. W. Reactivation and recombination of multiple cytomegalovirus strains from individual organ donors. *The Journal of infectious diseases*. 1989 Jul; 160 (1): 5–11.

17. Sia I. G., Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000 Jan; 13(1): 83–121.

Авторский коллектив:

Ефремов Дмитрий Олегович — клинический ординатор клиники инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-911-179-96-44, e-mail: Efremov-d24@mail.ru

Герасимова Ольга Анатольевна — ведущий научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, д.м.н.; тел.: 8(812)596-90-96, e-mail: ren321@mail.ru

Козлов Константин Вадимович — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: kosttiak@mail.ru

Габдрахманов Ильнур Агисович — старший ординатор клиники инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-885-37-57, e-mail: ilnur87rahmanov@yandex.ru

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru