

Ligoniu, kuriems persodintas inkstas, citomegalovirusinės infekcijos analizė Vilniaus universiteto liginės Santariškių klinikose

Eglė Ašakienė, Dalia Aleknienė, Lilija Supranavičienė, Marius Miglinas

Vilniaus universiteto liginės Santariškių klinikos, Nefrologijos centras

Raktažodžiai: inksto persodinimas, citomegalovirusinė infekcija, komplikacijos.

Santrauka. Vilniaus universiteto liginės Santariškių klinikose Nefrologijos centre nuo 2000 metų sausio iki 2006 metų gruodžio 31 dienos atlikta 318 inksto persodinimo operacijų. Ligoniams, kuriems persodintas inkstas, citomegalovirusinė infekcija sąlygoja tiesioginį ir netiesioginį poveikį kitoms organų sistemoms, ūminiam transplantato atmetimui, mažina transplantatų ir recipientų išgyvenimą.

Tyrimo tikslas. Įvertinti citomegalovirusinės infekcijos dažnį ligoniams, kuriems persodintas inkstas, gydymo ypatybes ir citomegalovirusinės infekcijos įtaką transplantatų funkcijai ir išgyvenimui.

Iš visų ligonių, kuriems persodintas inkstas, atrinkti visi bent vieną kartą gydyti nuo citomegalovirusinės infekcijos. Jie sudarė tiriamąją grupę ($n=102$). Antrąją, kontrolinę, grupę sudarė visi likusieji pacientai ($n=216$), kuriems atlikta inksto persodinimo operacija 2000–2006 m. Recipientų amžiaus vidurkis ir ribos buvo panašios abiejose grupėse, pakartotinė inksto persodinimo operacija bei gydytos ūminės transplantato atmetimo krizės dažnesnės sirgusiųjų citomegalovirusine infekcija grupėje: 13/102 (12,7 proc.) vs. 18/216 (8,3 proc.) atitinkamai – 55/102 (53,9 proc.) vs. 103/216 (47,2 proc.). Citomegalovirusinės infekcijos reaktyvacijos epizodų skaičius 2000–2006 metais buvo 167. Daugiausia citomegalovirusinės infekcijos epizodų pasireiškė per 1–3 mėn. po inksto persodinimo operacijos ir sudarė 27,5 proc., per 3–6 mėn. – 17,4 proc., per 6 mėn.–vienerius metus – 18,6 proc. Vertinant inkstų funkciją, pastebėtas ryškus kreatinino kiekio padidėjimas sirgusiųjų citomegalovirusine infekcija grupėje. Citomegalovirusinė infekcija pasireiškė pneumonitais – 26,5 proc., įvairiais virškinamojo trakto pažeidimais (enterokolitais, hepatitais, pankreatitais) – 9,8 proc., centrinės nervų sistemos pažeidimais – 3,9 proc. 15/102 (14,7 proc.) mirė nuo citomegalovirusinės infekcijos tiesioginio poveikio.

Sirgusiems citomegalovirusine infekcija grupės ligoniams dažniau nei nesirgusiems šia liga, gydytos kitos infekcijos – 64,7 proc. vs. 53,7 proc. Nesirgusių jokiais infekcijomis ligonių skaičius yra didesnis kontrolinės grupės recipientų 26/102 (25,5 proc.) vs. 93/216 (43,1 proc.).

Įvadas

Citomegalovirusas (CMV) yra dažniausiai aptinkamas virusas ligonių, kuriems persodintas inkstas, populiacijoje. Jis priklauso Herpes virusų šeimai. Ligoniams, kuriems persodintas inkstas, CMV infekcija sąlygoja tiesioginį ir netiesioginį poveikį kitoms organų sistemoms, tarp jų dažnina ūminį transplantato atmetimą, mažina transplantatų ir recipientų išgyvenimą. Ji gali būti simptomine, besimptomė, persistuojanti ar turinti letalią baigtį. Simptomine CMV infekcija pasireiškia nuo 20 iki 60 proc. visų ligonių, kuriems persodintas inkstas, padidindama sergamumo ir mirštamumo skaičių šioje ligonių grupėje.

Ūminė CMV infekcija dažniausiai pasireiškia praė-

jus 2–4 mėn. po organo persodinimo. Tam didžiausią reikšmę turi recipiento (R) ir donoro (D) serologinė būklė. Infekcija pasireiškia 70–80 proc. serologiškai neigiamiems recipientams (R–), kai persodintas inkstas buvo serologiškai teigiamo donoro (D+). Tokie recipientai priskiriami ypač didelės rizikos grupei. 90 proc. recipientų randasi CMV infekcija su visais jai būdingais požymiais. Kai ir recipientų, ir donorų serologiniai mėginiai yra teigiami, tai tokiems ligoniams po inksto persodinimo gali rasti pakartotinė infekcija. Kai (R+/D–) recipiento ir donoro serologiniai mėginiai teigiami, reaktyvacija gali pasireikšti 20 proc. atvejų (1).

Ūminiam CMV sindromui būdingi simptomai pa-

našūs į gripo ar mononukleozės simptomus (2). Užsitęsęs karščiavimas daugiau kaip 3–4 savaites gali būti vienintelis simptomines CMV infekcijos požymis. Audinių invazinė liga pasireiškia kaip pneumonija, įvairios virškinamojo trakto ligos, hepatitai, retinitai (3).

CMV ligos diagnozė patvirtinama nustatčius antigeną pp65 ar teigiamą CMV DNR testą, atlikus pažeisto organo biopsiją. „Aukštinis standartas“, įrodant CMV etiologiją – tipišku gigantišku ląstelių su bazofiliniais intarpais branduoliuose, vadinamųjų „pelėdos akimis“, radimas histopatologiniu tyrimu biopsijos medžiagoje iš pažeistų organų (4).

Lėtinė inksto transplantato nefropatija yra dažnesnė ligoniams, infekuotiems CMV. CMV indukuota intersticinė pneumonija apie 80–90 proc. baigiasi ligonio mirtimi. CMV rečiau pažeidžia šlapimtakį, endometriumą, centrinę nervų sistemą (CNS), odą.

Ligoniams po inksto persodinimo operacijos lėtinė persistuojanti CMV infekcija yra dažna. Jos paūmėjimas gali būti praėjus 3 mėn. po sėkmingo gydymo priešvirusiniais vaistais. Pakartotinė CMV infekcija

randasi 6–31 proc. ligonių (2).

Tyrimo tikslas. Įvertinti citomegalovirusinės infekcijos dažnį tarp ligonių, kuriems persodintas inkstas, ir jos ryšį su profilaktika, transplantatų funkcija ir išgyvenimu.

Tyrimo objektas ir metodai

Išanalizuotos ligos istorijos ir ambulatorinės kortelės visų ligonių, kuriems VUL Santariškių klinikose Nefrologijos centre nuo 2000 metų sausio iki 2006 metų gruodžio 31 dienos atlikta 318 inksto persodinimo operacijų. Ligonų stebėjimo laikotarpis – nuo keturių mėnesių iki penkerių metų.

Prieš inksto persodinimo operaciją buvo tiriami ir recipientai, ir donoro CMV serologiniai mėginiai. Remiantis gautais duomenimis, recipientai suskirstyti į didelės rizikos grupę, vidutinės rizikos grupę ir mažos rizikos grupę (1 lentelė). Didelės rizikos grupei priskiriami recipientai, kai (R–/D+) recipientai ir donoro serologiniai mėginiai yra teigiami. Iš visų ligonių, kuriems persodintas inkstas, atrinkti visi bent vieną kartą gydyti nuo CMV infekcijos. Jie sudarė tiriamąją grupę

1 lentelė. Recipientų, sirgusių citomegalovirusine infekcija ir nesirgusių (kontrolinės grupės), palyginimas

Požymis	Sirgusiųjų CMV infekcija (n=102)	Kontrolinė grupė (n=216)	p<0,05
Recipientų amžiaus vidurkis (ribos) metais: iki 18 metų 19–59 metų >60 metų	39,8±12,8 (15–60) 4/102 (3,9 proc.) 94/102 (92,8 proc.) 4/102 (3,9 proc.)	38,5±12,6 (7–66) 10/216 (4,6 proc.) 198/216 (91,7 proc.) 8/216 (3,7 proc.)	ns
Vyrų ir moterų santykis	53/49=1,08	125/91=1,37	ns
HLA A, B, DR dermė	2,2/6 M*	2,3/6 M*	ns
Sensitizuoti recipientai prieš inksto persodinimą, kai PRA**: 0–14 proc. 15–49 proc. 50–100 proc.	85/102 (83,4 proc.) 14/102 (13,7 proc.) 3/102 (2,9 proc.)	156/216 (73,1 proc.) 56/216 (26,9 proc.) 6/216 (2,8 proc.)	ns
Donoro amžiaus vidurkis (ribos) metais	39,9±16,3 (32–60)	39,6±17,4 (6–70)	ns
Kadaverinio ir gyvo donoro santykis	89/13=6,85	170/46=3,7	ns
Vidutinis šaltos išemijos laikas (ribos) valandomis	13,5±5,9 (1–24)	14,5±6,3 (1–26)	ns
Pakartotina inksto persodinimo operacija	13/102 (12,7 proc.)	18/216 (8,3 proc.)	ns
Taikyta indukcinė imunosupresija monokloniniais antikūnais (Zenapax, Simulect)	45/102 (44,1 proc.)	113/216 (52,3 proc.)	ns
Gydytos ūminės atmetimo krizės	55/102 (53,9 proc.)	103/216 (47,7 proc.)	p<0,05

*M (match) – tapatūs recipientai ir donoro antigenai. **PRA – su limfocitų plokštele reaguojantys antikūnai. ns – skirtumas statistiškai nereikšmingas.

(n=102). Antrąją, kontrolinę, grupę sudarė likę pacientai (n=216), kuriems atlikta inksto persodinimo operacija 2000–2006 m. Šios grupės recipientams CMV infekcijos nenustatyta.

Analizuoti ir įvertinti veiksniai, kurie galėjo turėti įtakos rezultatams: donoro ir recipiento dermė, pakartotinis inksto persodinimas, šaltos išemijos laikas, recipientų ir donorų amžius. Donoro ir recipiento audinių dermė vertinta bendruoju antigenų skaičiumi iš šešių galimų HLA sistemos antigenų, A, B ir DR lokusų. Taip pat vertinti ūminių atmetimo reakcijų dažnis, persodinto inksto funkcija, vertintas kreatinino kiekis, infekcinių ir virusinių komplikacijų dažnis, CMV epizodai skirtingais laikotarpiais po inksto persodinimo, apskaičiuotas transplantatų išgyvenimas naudojant E. L. Kaplano ir P. Mejerio aktuarinės išgyvenimo analizės metodiką. Tiriamųjų grupėje vertintas CMV infekcijos profilaktikos trukmės ryšys su CMV infekcijos pasireiškimu. Kadangi CMV infekcijų skaičius yra 167, vertintas CMV infekcijos atkryčių dažnis. CMV infekcija patvirtinta, kai aptikta CMV DNR kraujyje ir (ar) nustatytas antigeną pp65, o CMV liga, kai aptikta CMV DNR ar nustatytas antigenas pp65 ir gydyti kitų organų pažeidimai, nustatyta CMV ligai būdingų simptomų, t. y. karščiavimas, leukopenija, trombocitopenija, padidėjusi ALT. Grupei ligonių CMV infekcija patvirtinta remiantis tik klinikiniais simptomais nustatytas CMV IgM teigiamas antikūnų titrus. Daliai ligonių buvo patvirtinta besimptomė CMV infekcija, t. y. aptikta CMV DNR kopijų kraujyje, o klinikinį simptomų nebuvo. CMV infekcijos diagnozavimo kriterijai pateikiami antroje lentelėje. CMV antigenas pp65 nustatytas imunocitocheminiu šarminės fosfatazės metodu. CMV DNR nustatyta kiekybiniu PGR metodu. CMV antikūnai (IgM ir IgG) nustatyti imunofermenčiu mikrodalelių (MEIA) metodu naudojant analizatorių AxSYM (Abbot, JAV). Visi tyrimai atlikti Laboratorinės diagnostikos centro Mikrobiologijos ir imunologijos laboratorijose.

Duomenys nurodyti absoliučiais skaičiais ir procentais. Kiekybiniai dydžiai – vidurkiu su vidutiniu

standartiniu nuokrypiu. Tirtos ligonių grupės lygintos ir pateiktų dydžių skirtumas vertintas Stjudento (t) kriterijumi ir chi kvadrato (χ^2) testu. Skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p < 0,05$.

Rezultatai

2000–2006 m. Vilniaus universiteto ligoninės Sanitariškų klinikose atlikta 318 inksto persodinimo operacijų. Iš šio ligonių skaičiaus 93 ligoniai sirgo CMV liga, o devyniems patvirtinta viremija, tačiau jokios CMV infekcijai būdingos klinikos nebuvo. Lyginant sirgusius ir nesirgusius CMV infekcija recipientus pagal amžiaus vidurkį, vyrų ir moterų santykį, donorų amžiaus vidurkį, HLA A, B, DR dermę, vidutinį šaltos išemijos laiką, duomenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Tačiau pakartotinės inksto persodinimo operacijos bei gydytos ūminės transplantato atmetimo krizės dažnesnės buvo sirgusiųjų CMV infekcija grupėje – 53,9 proc. vs. 47,2 proc. ($p < 0,05$), kadaverinio ir gyvo donoro santykis taip pat buvo didesnis sirgusiųjų CMV infekcija grupėje (duomenys pateikiami pirmoje lentelėje).

Iš 102 CMV infekcija sirgusių ligonių 79 pateko į R+/D+ grupę, 19 ligonių buvo R+/D–, trys ligoniai – R–/D+, vienas ligonis sirgo CMV infekcija esant R–/D–.

Iš 318 ligonių, kuriems persodintas inkstas, tik 26 taikyta CMV infekcijos profilaktika. Daugiausia profilaktika taikyta R+/D+ grupėje – 21 ligoniui. Profilaktiškai skirta gancikloviro 500 mg/p/i/v (14 dienų). Iš R+/D+ grupės profilaktiškai gydytų ligonių CMV infekcija reaktyvavosi devyniems. R+/D– grupėje profilaktiškai gancikloviru 500 mg/p/i/v (14 dienų) gydyti keturi ligoniai, iš jų du vėliau susirgo CMV infekcija. Vienam ligoniui skirtas profilaktinis gydymas R+/D– grupėje, vėliau šis ligonis CMV infekcija nesusirgo (3 lentelė).

Įvertinus CMV infekcija sirgusių ligonių gydymo trukmę ir reaktyvacijos epizodų skaičių, šie pacientai buvo gydyti 2960 dienų. Vidutiniškai vienas CMV infekcijos epizodas gydytas 17,7 dienos.

CMV infekcijos epizodų skaičius 2000–2006 m.

2 lentelė. Citomegalovirusinės infekcijos diagnostikos metodas ir taikymo dažnis

CMV infekcijos diagnostika	Absoliutūs skaičius	Procentai
pp65+klinikiniai simptomai	24	14,4
CMV DNR+klinikiniai simptomai	58	34,7
CMV IgM Ak+klinikiniai simptomai	76	45,5
Besimptomė CMV infekcija (aptikta CMV DNR)	9	5,4
Iš viso	167	100

3 lentelė. Citomegalovirusinės infekcijos profilaktikos ryšys su infekcijos pasireiškimu

Grupė	Skirtas 14 dienų profilaktinis gydymas gancikloviru i/v	Iš jų susirgo
R+/D+, n=223	9,4 proc.	33,3 proc., n=9
R+/D-, n=59	1,7 proc.	Nesirgo
R-/D+, n=3	50 proc.	50 proc., n=2
R-/D-, n=1	Profilaktinio gydymo neskirta	Nesirgo

buvo 167. Daugiausia CMV infekcijos epizodų (44 proc.) gydyta per pirmuosius pusę metų po inksto persodinimo. CMV infekcijos dažnis skirtingu laikotarpiu po inksto persodinimo pateikiamas 1 pav. Daugiausia CMV infekcija gydyta po vieną kartą, tokių ligonių buvo 65, du kartus sirgo 23 ligoniai, tris kartus sirgo penki ligoniai, keturis kartus sirgo trys ligoniai, penkis kartus sirgo trys ligoniai, šešis kartus sirgo vienas ligonis, vienas ligonis sirgo net septynis kartus. Taigi vidutiniškai vienas ligonis sirgo 1,637 karto.

Vertinant inkstų funkciją, pastebėtas ryškus kreatinino kiekio padidėjimas CMV infekcija sirgusiųjų grupėje. Šis skirtumas ypač akivaizdus per 1–3 mėn. po inksto persodinimo atitinkamai – $168,4 \pm 90,0$ (60–865) ir $155,3 \pm 65,3$ (82–413) (2 pav.). Ciklosporino kiekio po 12 val. vidurkiai visais laikotarpiais po inksto persodinimo buvo didesni CMV infekcija sirgusių pacientų grupėje lyginant su kontroline grupe, tačiau didžiausias ciklosporino kiekis po 12 val. nustatytas per 1–3 mėn. po inksto persodinimo tiek CMV infek-

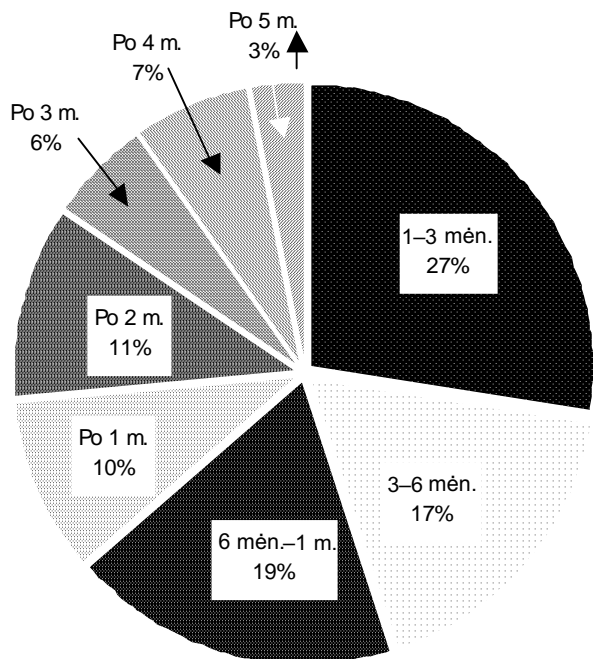
cija sirgusių ligonių grupėje, tiek kontrolinėje grupėje atitinkamai – $234,73 \pm 160,88$ ng/ml ir $224,87 \pm 150,68$ ng/ml. Vėliau ciklosporino kiekis po 12 val. buvo linkęs mažėti, bet išliko didesnis CMV infekcija sirgusiųjų grupėje.

Apskaičiavome CMV ligos pažeistų kitų organų dažnį. 27/167 (26,5 proc.) ligoniams gydyti pneumonitai, 10/102 (9,8 proc.) gydyti įvairūs virškinamojo trakto pažeidimai (enterokolitai, hepatitai, pankreatitai), 4/102 (3,9 proc.) gydytas CNS pažeidimas (encefalitai).

Sirgusių CMV infekcija grupės ligoniams dažniau gydytos kitos infekcijos: bakterinės kilmės 66/102 (64,7 proc.) vs. 116/216 (53,7 proc.), virusinės kilmės 2/102 (2 proc.) vs. 3/216 (1,4 proc.) ir bakterinės, ir virusinės kilmės infekcijos – 8/102 (7,8 proc.) vs. 4/216 (1,9 proc.). Nesirgusių jokiomis infekcijomis ligonių skaičius yra didesnis kontrolinės grupės recipientų grupėje 26/102 (25,5 proc.) vs. 93/216 (43,1 proc.).

15/102 (14,7 proc.) mirė nuo CMV ligos tiesioginio poveikio.

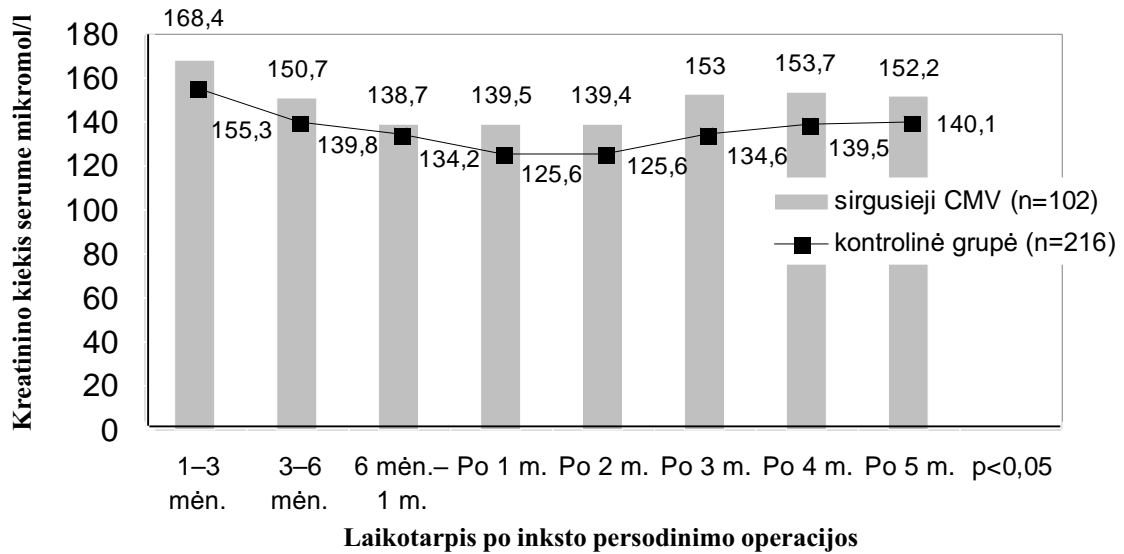
Citomegalovirusine infekcija sirgusių ir kontrolinės grupės ligonių transplantato išgyvenimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė, $p=0,487$ (3 pav.).



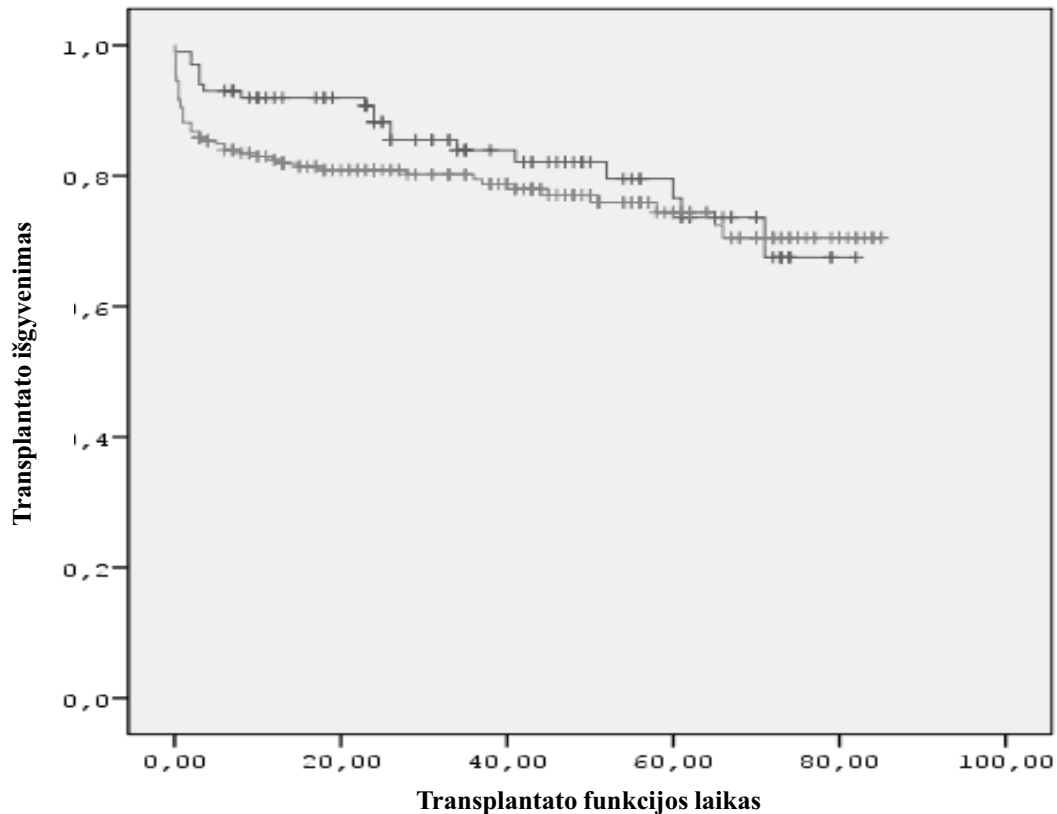
1 pav. Citomegalovirusinės infekcijos dažnis įvairiais laikotarpiais po inksto persodinimo

Rezultatų aptarimas

Literatūros duomenimis (1–3), 75 proc. visų recipientų po organų persodinimo užkrėsti CMV infekcija, arba latentinė šios infekcijos forma reaktyvuojasi. Mūsų centre 2000–2006 m. retrospektyviosios analizės duomenimis, tokių atvejų buvo tik 32 proc. Išsamesnės tokių rezultatų priežasčių analizės nedarėme, tačiau viena iš galimų priežasčių galėtų būti pakankamai didelis mažos CMV rizikos grupės recipientų skaičius. Literatūroje (5) nurodoma, kad R-/D+ grupėje yra didžiausia rizika susirgti CMV infekcija. Įvairių šaltinių duomenimis (4–12), šios grupės recipientų, kuriems atliktos inksto persodinimo operacijos, buvo apie 20 proc. transplantacijų atvejų. Mūsų centre tokių recipientų 2000–2006 m. buvo tik 2,5 proc. Prof. A. Hartmann nustatė, kad 56 proc. CMV infekcijos atvejų nustatyta būtent šioje recipientų grupėje (8).



2 pav. Kreatinino kiekio vidurkių palyginimasirususiųjų CMV infekcija ir nesirususiųjų grupėse



3 pav. Transplantato išgyvenimas pagal CMV infekcijos pasireiškimą

Mažesnę riziką susirgti CMV liga turi kitos recipientų grupės: R+/D+, R+/D–, R–/D–. Kai kuriuose šaltiniuose (5) nurodoma, kad R–/D– skaičius tarp ligonių, kuriems persodintas inkstas, yra panašus kaip R–/D+, tačiau mūsų centro duomenimis, R–/D– grupė buvo tris kartus mažesnė nei R–/D+. Įvairių autorių duomenimis (5, 6), mažos CMV rizikos grupės R+/D+

pasitaiko 40 proc. visų organų persodinimo atvejų. Tuo tarpu mūsų centre ši grupė recipientų buvo didžiausia ir sudarė 70,1 proc. Tai galėtų būti paaiškinama didesniu CMV užkrėstumu mūsų šalyje. Mažesnės CMV rizikos pacientų grupę, į kurią įeina R+/D+, R+/D– ir R–/D–, mūsų centre analizuojamu laikotarpiu sudarė 97,5 proc. visų pacientų, kuriems

atlikta inksto persodinimo operacija. Tuo tarpu kituose šaltiniuose (5, 12) ji nurodoma šiek tiek mažesnė (apie 80 proc.).

Kaip ir nurodoma literatūroje (6, 11), daugiausia CMV infekcijos epizodų pasireiškia per pirmuosius tris mėnesius po inksto persodinimo operacijos. Teigiama, kad šiuo laikotarpiu CMV infekcija randasi 40–60 proc. atvejų, iš kurių apie 30 proc. pasireiškia ūmine CMV liga. Mūsų centre per pirmuosius tris mėnesius CMV infekcijos epizodai sudarė 27,5 proc. Mažesnis CMV infekcijos pasireiškimas galėtų būti paaiškinamas tuo, kad tyrėme tik stacionare gydytus pacientus, dėl to latentinės CMV infekcijos atvejai galėjo būti neįvertinti arba galėjo patekti su pasireiškusia CMV liga į kitą laikotarpį.

Diferencinė diagnostika:

- CMV sukeltą pneumonitą reikia skirti nuo *Pneumocystis carinii* ar grybelio sukeltų pneumonijų. CMV liga pasireiškia pneumonitais (pneumonijomis). G. Capulong su bendraautoriais nurodo, kad pneumonijų dažnis yra apie 20 proc. (35 proc. su letalia baigtimi) (10, 13). Mūsų centre pneumonitai iš visų sirgusiųjų CMV infekcija nustatyti šiek tiek dažniau (26,5 proc.).
- Virškinamojo trakto pažeidimas: su hepatitu, tulžies pūslės ligomis, erozinėmis gastropatijomis, opalige, mezenterinių kraujagyslių tromboze, išeminiu kolitu.

- Glomerulopatija: su ūmine atmetimo reakcija, lėtine atmetimo reakcija, trombotine angiopatija, nefrotoksinu vaistų (pvz., ciklosporino) poveikiu.

Atlikta nemažai studijų (6, 7, 14, 15), kurios įrodė, kad CMV yra ūminės transplantato reakcijos, inkstų funkcijos pablogėjimo rizikos faktorius. Tai gali būti tiek dėl tiesioginio, tiek dėl netiesioginio CMV poveikio transplantatui. Mūsų centro duomenys tą akivaizdžiai patvirtino: ūminių atmetimų, patvirtintų biopsijomis, nustatyta 53,9 proc., o kontrolinėje grupėje jų gydyta rečiau (47,7 proc.). Visi ligoniai buvo gydyti įprastine triguba imunosupresija: prednizolonu, azatioprinu arba mikofenolato mofetiliu, ciklosporinu arba sirolimu. 44,1 proc. sirgusiems CMV infekcija ir 52,3 proc. nesirgusiems CMV infekcija be įprastinės imunosupresijos taikyta indukcinė imunosupresija baziliksimabu ar daklizumabu. Ciklosporino kiekio po 12 val. vidurkiai visais laikotarpiais po inksto persodinimo buvo didesni CMV infekcija sirgusių pacientų grupėje. Statistiškai reikšmingas yra kreatinino koncentracijos serume vidurkių skirtumas CMV infekcija sirgusiųjų ir nesirgusiųjų grupėse. Literatūroje (6, 18) klinikinių atmetimo epizodų nustatoma 59 proc. atvejų ir inkstų funkcija reikšmingai blogesnė tarp CMV in-

fekcija sirgusių pacientų. Lyginant sirgusiųjų CMV infekcija ir kontrolines grupes, transplantato išgyvenimui poveikio nenustatyta.

Daugelio tyrėjų (5, 6, 16) nurodoma, kad profilaktika buvo taikoma didelės rizikos grupės pacientams po inksto persodinimo 1–3 dieną ir tęsiama 3 mėn. geriamuoju medikamentu. Besimptomės CMV antigenemijos atveju dažniausiai buvo skiriama geriamųjų vaistų tris mėnesius. Visais atvejais dozės buvo koreguojamos atsižvelgiant į GFG. Simptominė CMV infekcija su tiesioginiu organų pažeidimu buvo gydoma 1–3 savaites intraveniniu vaistu, o vėliau gydymas tęsiamas geriamuoju vaistu iki trijų mėnesių. Literatūros duomenimis (7, 8, 17), 60–80 proc. seronegatyvių recipientų, kuriems persodinamas seropozityvių donorų inkstas, suserga CMV infekcija. Iš jų 10–15 proc. infekcija pasireiškia tiesioginiu CMV organų pažeidimu. Skyrus profilaktinį gydymą, tokių atvejų sumažėja iki 20 proc. Mūsų centre profilaktinis gydymas intraveniniu preparatu stacionare skirtas tik 50 proc. didelės rizikos grupės recipientams. Tai riboja galimybę lyginti rezultatus. Tik 25 proc. profilaktiškai negydytų šios grupės pacientų (1 iš 4) susirgo CMV infekcija. Tai neatitinka anksčiau pateiktų literatūros duomenų. 50 proc. šios grupės pacientų, kuriems buvo skirtas profilaktinis gydymas, susirgo CMV infekcija. Neatitinka ir daugelio šaltinių duomenys, kur nurodoma, kad CMV infekcijos atveju didelės rizikos grupėje sumažėja iki 20 proc. (5, 7, 17). Mūsų duomenimis, didelės rizikos R-/D+ grupėje CMV infekcija susirgo 37,5 proc. recipientų. Mes neanalizavome, dėl kokių priežasčių neskirtas profilaktinis gydymas visiems didelės rizikos R+/D- recipientams. Literatūroje (5) nurodoma, kad iki 10 proc. tai pasitaiko dėl gydytojų klaidos arba diagnostikos netikslumų. Mūsų nuomone, tai galėjo įvykti dėl subjektyvių veiksmų.

Mes profilaktinį gydymą skyrėme ne tik didelės rizikos grupės recipientams, bet ir kitų grupių ligoniams, esant tam tikroms aplinkybėms: skiriant indukcinę terapiją antikūnais, didesnę nei įprastinė imunosupresiją, gydant ūmines atmetimo reakcijas antitimocitiniu globuliniu.

Literatūros duomenimis (5, 18), mažesnės rizikos grupės recipientai, iš kurių didžiąją dalį sudaro R+/D+ grupės recipientai, CMV antigenemija su ryškia klinika ar besimptome eiga pasireiškia apie 15 proc. atvejų (19). Mūsų analizuojamu laikotarpiu CMV liga sirgo 33 proc. šios grupės recipientų. Šis skirtumas galėtų būti paaiškinamas nepakankamai veiksminga CMV infekcijos profilaktika, nes daugiau kaip 40 proc. pacientų (9 iš 25) iš profilaktiškai gydytų susirgo šia liga.

Literatūroje nurodoma (5, 20), kad apie 80 proc. CMV antigenemijos atvejų tarp seropozityvių recipientų nustatyta po gydymo monokloniniais antikūnais arba po transplantato atmetimo gydymo kurso. Šio galimo ryšio mes nenagrinėjome, tačiau tai viena iš galimų priežasčių, kodėl mažesnės rizikos grupėje sirgusių pacientų procentas yra didesnis mūsų centre nei nurodyta literatūroje, ir yra labai panašus į didelės rizikos grupėje esamą situaciją.

Literatūroje (7, 21–23) nurodoma, kad CMV sukelia kitas (bakterines, virusines, grybelines) infekcijas. Duomenys pateikiami labai įvairūs, tačiau akivaizdu, kad taip pat kaip ir mūsų centro duomenimis, superin-

fekcijos pavojus CMV infekcija sergančių pacientų grupėje yra žymiai didesnis.

Išvados

1. Sirgusių CMV infekcija pacientų inksto transplantato funkcija buvo blogesnė palyginti su nesirgusių grupe, tačiau transplantatų išgyvenimas nesiskyrė ($p=0,487$).

2. CMV infekcija sirgusiųjų grupėje ūminių atmetimo krizių dažnis buvo reikšmingai didesnis.

3. CMV profilaktika taikyta nepakankamai. Profilaktiškai gydyti tik 37 ligoniai. Iš jų 11 ligonių sirgo CMV infekcija.

Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients in Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital

Eglė Ašakienė, Dalia Aleknienė, Lilija Supranavičienė, Marius Miglinas

Center of Nephrology, Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital, Lithuania

Key words: kidney transplantation; cytomegalovirus infection; complications.

Summary. Between January 2000 and December 2006, 318 kidney transplants were performed in our unit. Cytomegalovirus infection in transplanted patients causes both direct and indirect effects on other organ systems, including acute allograft rejection and decreased graft and patient survival.

The aim of our study was to evaluate the incidence of cytomegalovirus infection after kidney transplantation, the treatment strategies, and the impact of cytomegalovirus infection on allograft function and survival. Those patients who at least once were treated for cytomegalovirus infection were assigned to the study group ($n=102$). The control group included the remaining patients ($n=216$) in whom kidney transplantation was performed between January 2000 and December 2006. The mean age of the recipients in both groups was 39.8 ± 12.8 years (range 15–60) and 38.5 ± 12.6 years (range 7–66), respectively; retransplantations and acute allograft rejections were more common in the group treated for cytomegalovirus infection: 13 (12.7%) vs. 18 (8.3%) and 55 (53.9%) vs. 103 (47.2%), respectively. Between January 2000 and December 2006, the total number of cytomegalovirus infection episodes was 167. The greatest number of cytomegalovirus infection episodes occurred during the first 1–3 months after transplantation and accounted for 27.5%; during 3–6 months, 17.4%; during 6–12 months, 18.6%. Serum creatinine levels were higher in our study group. Cytomegalovirus infection manifested as pneumonitis in 26.5% and as gastrointestinal tract disorders in 9.8% of cases; 3.9% of patients were treated for encephalitis. Patients in the study group reported more frequently other infections: bacterial infections, 66 (64.7%) vs. 116 (53.7%); virus infections, 2 (2%) vs. 3 (1.4%); and mixed bacterial-virus infections, 8 (7.8%) vs. 4 (1.9%). The number of patients who did not experience any infection was higher in control group: 26 (25.5%) vs. 93 (43.1%). Death from cytomegalovirus infection occurred in 15 (14.7%) of the 102 patients in the study group.

Correspondence to E. Ašakienė, Unit of Dialysis and Kidney Transplantation, Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital, Santariškių 2, 08861 Vilnius, Lithuania. E-mail: egle.asakiene@santa.lt

Literatūra

1. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, et al, editors. Oxford textbook of clinical nephrology. 3rd ed. Vol. 3. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 2113.
2. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, et al. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. Clin Transpl 2007;21(2):149-58.
3. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. New Engl J Med 1998;338(24):1741-51.
4. Matulionytė R. Citomegaloviruso infekcija: etiopatogenezė, klinika, diagnostika, gydymas. (Cytomegalovirus: etiopatogenezė, klinika, diagnostika, gydymas.) Gydymo menas 2006;

- 45:15-17.
5. Carstens J, Andersen HK, Spencer E, Madsen M. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2006;8(4):203-12.
 6. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004;66(1):329-37.
 7. Sagedal S, Hartmann A, Rollag H. The impact of early cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(7):518-30.
 8. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degre M, Holter E, Foss A, et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;70(8):1166-74.
 9. Abbott KC, Hypolite IO, Viola R, Poropatich RK, Hsieh P, Cruess D, et al. Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2002;12(6):402-9.
 10. Capulong G, Myrna T, Mendoza M, Chavez J. CMV pneumonia in renal transplant patients. *Phil J Microbiol Infect Dis* 1998;27(3):109-12.
 11. Schroeder R, Michelson T, Fagundes I, Bortolotto A, Lammert E, Oliveira J, et al. Cytomegalovirus disease latent and active infection rates during the first trimester after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004;36(4):896-8.
 12. Bein G, Bitsch A, Hoyer J, Steinhoff J, Fricke L, Machnik H, et al. A longitudinal prospective study of cytomegalovirus pp65 antigenemia in renal transplant recipients. *Transpl Int* 1993;6(4):185-90.
 13. Betts RF, Freeman RB, Douglas RG Jr, Talley TE. Clinical manifestations of renal allograft derived primary cytomegalovirus infection. *Am J Dis Child* 1977;131(7):759-63.
 14. Pouteil-Noble C, Ecochard R, Landrison G, Donia-Maged A, Tardy JC, Bosshard S, et al. Cytomegalovirus infection – an etiological factor for rejection? A prospective study in 242 renal transplant patients. *Transplantation* 1993;55(4):851-7.
 15. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;62(1):311-8.
 16. Opelz G, Dohler B, Rukensroth A. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4(6):928-36.
 17. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degre M, Holter E, Foss A, et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;70(8):1166-74.
 18. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, Schooley RT, Isaacson D, Doran M, et al. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation* 1992;53(1):68-72.
 19. Yeung S, Tong KL, Chan HW. Impact of OKT3 and polyclonal antibodies on symptomatic CMV infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2000;32(7):1928-9.
 20. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. The efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005;143(12):870-80.
 21. Toupance O, Bouedjoro-Camus MC, Carquin J, Novella JL, Lavaud S, Wynckel A, et al. Cytomegalovirus-related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transplant Int* 2000;13(6):413-9.
 22. Keliuotienė R. Recipientų po transplantacijos operacijų infekcijų prevencija ir gydymas. (Infection prevention and treatment in transplant recipients.) *Biomedicina* 2002;2(1):51-9
 23. Mandell GL, Douglas JE, Dolin R. Atlas of infectious diseases. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed, Vol. 5. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 2351-2364.

Straipsnis gautas 2007 02 23, priimtas 2007 05 10
Received 23 February 2007, accepted 10 May 2007