

ВЛИЯНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИГАНДА CD-40 У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

*Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я.,
Олиференко Г.А., Честухин В.В., Миронков Б.Л., Ильинский И.М., Куприянова А.Г.*
ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздрава России, г. Москва

Цитомегаловирусная инфекция может быть связана с развитием острого клеточного отторжения – наиболее частого и тяжелого осложнения после трансплантации сердца, ограничивающее отдаленную выживаемость реципиентов. Важную роль в иммунопатологии острого отторжения также играют биомаркеры и факторы воспаления и тромбообразования, к одним из которых относят продукт активации тромбоцитов – растворимую форму лиганда CD40 (sCD40L).

Целью исследования явилась оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца при сочетанном действии двух факторов – sCD40L и цитомегаловирусной инфекции. Обследованы 64 реципиента сердца в сроки до 12 лет после операции. Выявлено, что при наличии высоких уровней sCD40L в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией увеличивается риск развития острого клеточного отторжения. У реципиентов с низкими уровнями sCD40L и без цитомегаловирусной инфекции выживаемость существенно выше, чем у реципиентов с наличием одного или обоих изучаемых факторов риска.

Ключевые слова: трансплантация сердца, sCD40L, цитомегаловирусная инфекция, сердечно-сосудистые осложнения.

EFFECT OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ON THE PREDICTIVE VALUE OF CD-40 LIGAND IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

*Shevchenko O.P., Khalilulin T.A., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.J.,
Oliferenko G.A., Chestukhin V.V., Mironkov B.L., Ilyinsky I.M., Kupriyanova A.G.*
Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
Moscow

Cytomegalovirus infection may be associated with the development of acute cellular rejection – the most frequent and serious complication after heart transplantation, limiting long-term survival of recipients. Biomarkers of inflammation and thrombosis, one of which is the product of platelet activation – a soluble CD40 ligand (sCD40L), also play an important role in the immunopathology of acute rejection.

The aim of the study was to assess the risk of cardiovascular complications after heart transplantation under the combined effect of two factors – sCD40L and cytomegalovirus infection. We examined 64 heart recipients in the period of 12 years after heart transplantation. It was revealed that with the presence of elevated levels of sCD40L in combination with cytomegalovirus infection, risk of acute cellular rejection is higher. In recipients with low levels of sCD40L and without cytomegalovirus infection survival rate is significantly higher than in recipients with the presence of one or both of the studied risk factors.

Key words: heart transplantation, soluble CD40 ligand, cytomegalovirus infection, cardiovascular complications.

Статья поступила в редакцию 21.06.12 г.

Контакты: Шевченко Ольга Павловна, д. м. н., профессор, зам. директора по научно-исследовательской работе.
Тел. 8-963-644-96-00, e-mail: transplant2009@mail.ru.

Острое отторжение – одно из наиболее частых и тяжелых осложнений после трансплантации сердца (ТС), ограничивающее отдаленную выживаемость реципиентов. Одним из располагающих факторов к развитию данного осложнения может выступать цитомегаловирусная инфекция в послеоперационном периоде [3]. Цитомегаловирусная инфекция часто выявляется у реципиентов сердца после трансплантации, однако редко приводит к заболеванию с выраженными клиническими проявлениями или летальным исходом. В последние годы получено много данных, указывающих на связь персистенции цитомегаловируса с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов после трансплантации сердца [2, 4]. Имеются доказательства, что цитомегаловирусная инфекция играет важную роль в патогенезе васкулопатии трансплантата [8, 9]. Эндотелий сосудов является мишенью для цитомегаловируса, чем объясняется частое выявление острого клеточного и гуморального отторжения трансплантата у реципиентов сердца, инфицированных цитомегаловирусом [11, 12].

Активную роль в иммунопатологии сердечно-сосудистых осложнений как при ишемической болезни сердца, так и у реципиентов сердечного трансплантата играют биомаркеры воспаления и тромбообразования, к наиболее важным из которых относят растворимую форму лиганда CD40 (sCD40L) [1, 5, 7]. sCD40L – фактор активации тромбоцитов, который также является маркером тромбоза и воспаления. Ранее нами было показано, что повышенные уровни sCD40L, обнаруживаемые у больных сердечной недостаточностью на этапе дотрансплантационного обследования, связаны с риском раннего развития сердечно-сосудистых осложнений – болезни коронарных артерий пересаженного сердца, острого клеточного, тяжелого гуморального отторжения трансплантата и острого персистирующего отторжения с нарушениями гемодинамики [5, 6, 10].

Целью исследования явилась оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца при сочетанном действии двух факторов – растворимой формы лиганда CD40 и цитомегаловирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 64 реципиента сердца, 55 мужчин и 9 женщин, в возрасте от 16 до 65 лет ($38,47 \pm 13,74$). Все пациенты страдали застойной сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, развившейся в исходе ишемической болезни сердца (22 пациента, $42,21 \pm 7,12$ года) или дилатационной кардиомиопатии (42 пациента, $36,32 \pm$

16,94 года) и получали медикаментозную терапию в соответствии с индивидуальными показаниями и тяжестью состояния. Все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус или циклоспорин, микофенолата мофетил и глюкокортикостероиды.

Забор крови для исследования производили одновременно с плановым обследованием пациентов, включающим термометрию, вирусологическое, бактериологическое, электро-, эхокардиографическое исследования, коронарографическое исследование, динамику изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмму, общий анализ мочи, определение кислотно-щелочного равновесия и определение концентрации иммуносупрессантов. Реципиентам сердца проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндомиокардиального биоптата.

Диагностика цитомегаловирусной инфекции в послеоперационном периоде основывалась на выявлении ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции (в лаборатории трансплантационной иммунологии, зав. – Абрамов В.Ю.). Измерение концентрации sCD40L в плазме крови осуществляли методом иммуноферментного анализа (Bender MedSystems, Австрия). Измерение концентрации sCD40L и выявление ДНК цитомегаловируса проводили в течение всего периода наблюдения. Максимальная длительность наблюдения пациентов после ТС составила 12 лет.

Конечными точками исследования явились: выявление морфологических признаков острого клеточного отторжения, выявление иммуногистохимических признаков гуморального отторжения, летальный исход.

Анализ полученных данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов Statistica 7.0. Для представления полученных данных использовались методы описательной статистики. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний уровень sCD40L у обследованных реципиентов сердца в среднем составил $3,99 \pm 3,12$ нг/мл и у 25 (39,06%) реципиентов превышал медиану распределения (1,6 нг/мл). В течение всего периода наблюдения (до 12 лет) цитомегаловирусная инфекция была выявлена у 28 (43,75%) пациентов.

В общей группе обследованных пациентов, по данным эндомиокардиальной биопсии, у

15 (23,44%) пациентов были выявлены тяжелые эпизоды острого клеточного отторжения (2R и выше по классификации Международного общества трансплантации сердца и легких, ISHLT, 2010), у 49 (76,56%) пациентов морфологические признаки острого клеточного отторжения не превышали степени 1R. Более 90% всех эпизодов острого отторжения выявлялись в сроки до 3 лет после трансплантации.

Острое антителообусловленное отторжение было диагностировано у 14 (22,22%) пациентов и наиболее часто развивалось у реципиентов в первые 6 месяцев после ТС (у 11 пациентов, 17,46%).

Для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений после ТС при сочетанном действии sCD40L и цитомегаловирусной инфекции все обследованные пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа включала реципиентов с уровнями sCD40L выше медианы распределения ($\geq 1,6$ нг/мл) и наличием цитомегаловирусной инфекции ($n = 11$). Вторая группа включала пациентов с уровнями sCD40L ниже медианы ($< 1,6$ нг/мл) и без цитомегаловирусной инфекции ($n = 22$). В третью группу вошли пациенты с наличием одного из двух рассматриваемых факторов риска ($n = 31$).

У 6 из 11 (54,55%) пациентов с высоким уровнем sCD40L и наличием цитомегаловирусной инфекции были отмечены эпизоды острого клеточного отторжения. Антителообусловленное отторжение было выявлено у 4 из 11 (36,36%) пациентов.

В группе пациентов с уровнями sCD40L, не превышающими 1,6 нг/мл, и без сопутствующей цитомегаловирусной инфекции эпизоды острого клеточного отторжения были выявлены лишь у трех (13,63%), а антителообусловленные – у 5 (22,73%) пациентов.

При анализе рисков развития сердечно-сосудистой патологии после трансплантации сердца установлено, что сочетание высокого уровня sCD40L ($\geq 1,6$ нг/мл) у пациентов в ранние сроки после ТС (в течение первого года) и цитомегаловирусной инфекции негативно влияет на отдаленный прогноз у реципиентов сердца. В частности, среди реципиентов этой группы риск развития острого отторжения был наиболее высок (рис. 1).

У реципиентов с высоким уровнем sCD40L ($\geq 1,6$ нг/мл) и цитомегаловирусной инфекцией относительный риск (RR) развития острого клеточного отторжения составил 4 (95% доверительный интервал, ДИ 1,23–13,04); у реципиентов с уровнями sCD40L, не превышающими медиану распределения, и без цитомегаловирусной инфекции RR развития острого клеточного отторжения был значительно ниже и составил 0,25 (95% ДИ 0,08–0,82). Влияние исследуемых факторов на развитие гуморального отторжения в обеих группах реципиентов

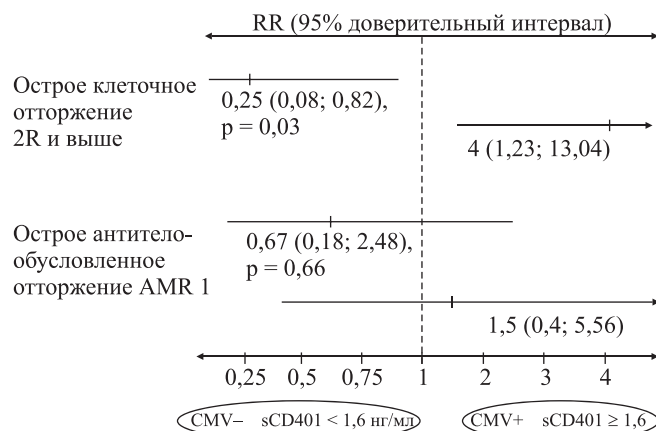


Рис. 1. Относительный риск развития острого клеточного и антителообусловленного отторжения сердца у реципиентов с высоким уровнем sCD40L ($\geq 1,6$ нг/мл) и цитомегаловирусной инфекцией и у реципиентов с низким уровнем sCD40L и без цитомегаловирусной инфекции

было незначимым (RR 1,5; 95% ДИ 0,4–5,56 и RR 0,67; 95% ДИ 0,18–2,48).

В третьей группе пациентов, с наличием одного из двух исследуемых факторов, относительный риск развития острого клеточного и антителообусловленного отторжения оказался статистически незначимым (рис. 2).

На рис. 3 представлены кумулятивные кривые выживаемости в группах пациентов с высоким уровнем sCD40L и наличием цитомегаловирусной инфекции; с низким уровнем sCD40L и без цитомегаловирусной инфекции; с одним из указанных факторов. Лучшая отдаленная выживаемость отмечена в группе пациентов без изучаемых факторов риска: 50% перцентиль выживаемости в данной группе составил 3870 дней, что существенно выше аналогичных показателей в двух других группах

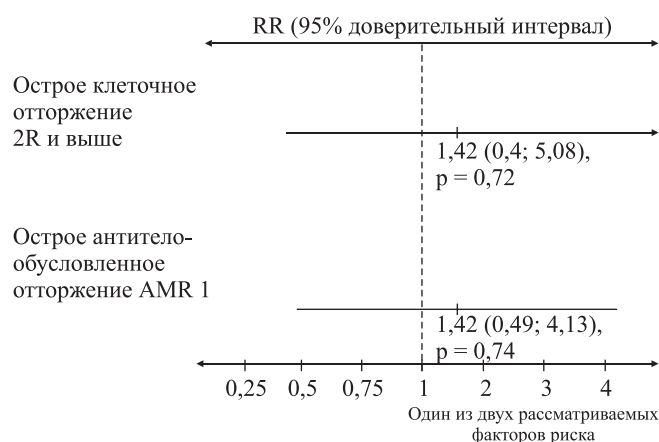


Рис. 2. Относительный риск развития острого клеточного и антителообусловленного отторжения сердца у реципиентов с наличием одного из двух рассматриваемых факторов риска

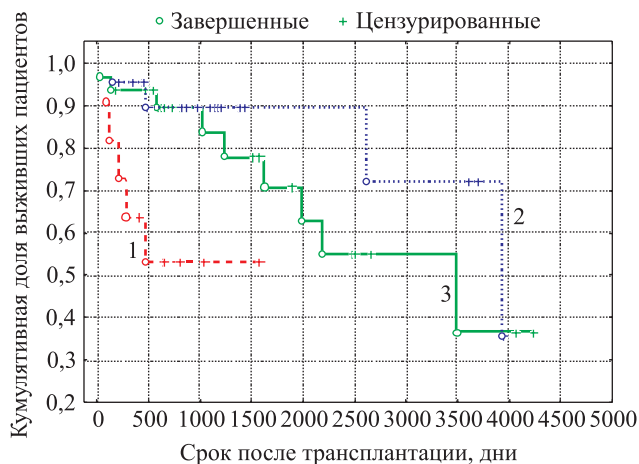


Рис. 3. Кумулятивная доля выживших пациентов в группах с высоким уровнем sCD40L и наличием цитомегаловирусной инфекции (1); низкими уровнями sCD40L и без цитомегаловирусной инфекции (2); с одним из рассматриваемых факторов риска (3)

(с наличием обоих факторов – 482 дня, с наличием одного из двух факторов риска – 3410 дней).

Наличие самой по себе цитомегаловирусной инфекции, без учета других факторов риска, у реципиентов сердца не оказывало влияния на отдаленную выживаемость (рис. 4).

В качестве клинического примера приводим данные из истории болезни пациента Ш., 51 год. Ортотопическая трансплантация сердца выполнена 1.02.2006 г. Базовая иммуносупрессия включала циклоспорин А, микофенолата мофетил и метилпреднизолон. На 34-е сут после операции у больного выявлена цитомегаловирусная инфекция. Уровень sCD40L в послеоперационном периоде был высоким (3,73 нг/мл). Также следует отметить, что уровень sCD40L до операции превышал медиану

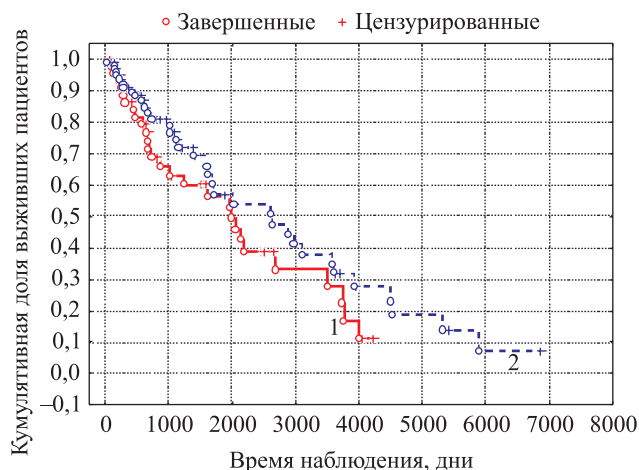


Рис. 4. Кумулятивная доля выживших пациентов в группах с наличием цитомегаловирусной инфекции (1) и без таковой (2)

распределения (3,20 нг/мл). Послеоперационный период протекал со следующими осложнениями: стероидный диабет; острое клеточное отторжение трансплантата степени 2R. Проводилась пульс-гормональная терапия: 750 мг метилпреднизолона в течение 3 дней, при следующей биопсии криз не купирован, проведена повторная пульсгормональная терапия в тех же дозах, при повторной биопсии морфологических признаков острого клеточного отторжения выявлено не было, криз купирован. На 60-е сут после ТС у больного прогрессирует сердечная недостаточность. По данным эндомиокардиальной биопсии выявлены морфологические признаки острого клеточного отторжения легкой степени (1R), иммуногистохимические признаки антителообусловленного отторжения (AMR-1). По данным коронарографии стенотического поражения коронарных артерий не выявлено. Последующая терапия включала инотропную поддержку допамин, глюкокортикоиды, сеансы плазмафереза.

В приведенном клиническом примере продемонстрирован случай развития тяжелого клеточного, а затем антителообусловленного отторжения в ранние сроки у пациента с высокими пред- и послеоперационными уровнями sCD40L в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией.

Сочетание цитомегаловирусной инфекции с высоким уровнем sCD40L является фактором, связанным с риском тяжелых сердечно-сосудистых осложнений посттрансплантационного периода, включающих острое клеточное и гуморальное отторжение, ограничивающих раннюю и отдаленную выживаемость. Приведенный клинический случай демонстрирует возможность использования указанных факторов как предикторов тяжелых послеоперационных осложнений. Оценка уровней sCD40L и выявление цитомегаловирусной инфекции в послеоперационном периоде, особенно в случае сочетания обоих факторов у реципиентов, может быть полезной для прогнозирования развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений послеоперационного периода.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие заключения.

- У реципиентов сердца с высоким уровнем sCD40L ($\geq 1,6$ нг/мл) и наличием цитомегаловирусной инфекции чаще развиваются эпизоды острого клеточного отторжения. Риск развития острого клеточного отторжения выше, чем у пациентов при отсутствии обоих или при наличии одного из перечисленных факторов риска.
- У реципиентов с низким уровнем sCD40L и без цитомегаловирусной инфекции выживаемость существенно выше, чем у реципиентов с наличием одного или обоих изучаемых факторов риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевченко А.О. Новые лабораторные маркеры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 6. С. 23–34.
2. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Повышение уровней антител к кардиолипину у инфицированных вирусами реципиентов сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2008. № 4. С. 5–10.
3. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. Отторжение трансплантированного сердца. М.: Реафарм, 2005. 240 с.
4. Шумаков В.И., Шевченко О.П., Орлова О.В. и др. Васкулопатия трансплантированного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции // Вестник РАМН. 2006. № 11. С. 8–14.
5. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Клиническое значение растворимого лиганда CD40 у реципиентов сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 1. С. 40–45.
6. Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Орлова О.В. и др. Прогностическое значение растворимой формы лиганда CD40L у реципиентов сердца, получающих циклоsporин А и такролимус // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012. № 2. С. 25–32.
7. Fouad H.H., Al-Dera H. Levels of sCD40 ligand in chronic and acute coronary syndromes and its relation to angiographic extent of coronary arterial narrowing // Angiology. 2010. Vol. 61 (6). P. 567–573.
8. Fateh-Moghadam S., Rainer W., Gundula J. et al. Cytomegalovirus infection status predicts progression of heart-transplant vasculopathy // Transplantation. 2003. Vol. 76. P. 1470–1474.
9. Hussain T., Burch M., Fenton M.J. et al. Positive pre-transplantation cytomegalovirus serology is a risk factor for cardiac allograft vasculopathy in children // Circulation. 2007. Vol. 115. P. 1798–1805.
10. Orlova O.V., Shevchenko O.P., Kazakov E.N. et al. Plasma levels of soluble CD40 ligand in heart transplant recipients. 14th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Paris, France. 30.08–02.09. 2009. P. 158.
11. Petrakopoulou P., Kubrich M., Pehlivanli S. et al. Cytomegalovirus infection in heart transplant recipients is associated with impaired endothelial function // Circulation. 2004. Vol. 110 (suppl II). P. 207–212.
12. Valantine H. The role of viruses in cardiac allograft vasculopathy // Am. J. Transplant. 2004. Vol. 4 (2). P. 169–177.