

ИНФЕКЦИИ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ОРГАНОВ: ВСЕГДА ЛИ ЭТО ПРОТИВОПОКАЗАНИЕ К ДОНОРСТВУ?

Минина М.Г.

Московский координационный центр органного донорства
Департамента здравоохранения города Москвы

Проблема наличия тех или иных трансмиссивных инфекций у потенциальных доноров органов ощущается в России с каждым годом все острее. Это связано как с увеличением общего количества доноров, так и с использованием современных методов скрининговой диагностики возбудителей ВИЧ, инфекционных вирусных гепатитов, сифилиса. Основной вопрос, который необходимо решить специалистам: одинакова ли угроза, которую несет каждый из возбудителей инфекции для реципиента донорского органа. В статье рассматриваются современные данные по инфекциям у потенциальных доноров органов, основанные на анализе доступной отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: донорство органов, инфекции у доноров органов, лабораторная диагностика

INFECTIONS IN THE POOL OF POTENTIAL ORGAN DONORS: IS IT ALWAYS CONTRAINDICATION TO DONATION?

Minina M.G.

Moscow coordinating centre of organ donation
Moscow Department of Health

The presence of certain infection in potential organ donors is significant problem for Russian Transplantology. The increase in detection of donor's infections could be due to increase in general donor's pool and also to utilization of modern diagnostic screening. We should strictly define which infections carry a real threat to recipients and which are not. In the present paper we did the literature review which we believe will help us to solve the problem.

Key words: organ donation, infections on organ donors, laboratory diagnostic

ВВЕДЕНИЕ

Риск передачи инфекции через трансплантированный орган хорошо известен. В то же время «дефицит» органов для трансплантации и прогрессивно увеличивающийся «лист ожидания» реципиентов на трансплантацию того или иного органа служат побуждающими факторами для пересмотра перечня инфекций и диагностических подходов для их наиболее точного выявления. В условиях дефицита органов для трансплантации риск передачи инфекций через донорский орган реципиенту находится в динамическом балансе с риском наступления летального исхода реципиента в «листе ожидания» [1]. Данная статья рассматривает различные инфекции, передаваемые от донора реципиенту че-

рез трансплантируемый орган, частоту их встречаемости среди пула потенциальных доноров, а также риск передачи некоторых инфекций при трансплантации различных органов.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСАМИ

Вирс гепатита В (HBV)

Возбудитель инфекционного вирусного гепатита В может быть передан от донора реципиенту при трансплантации всех солидных органов. Степень риска трансмиссии зависит от стадии заболевания инфекционным вирусным гепатитом В, наличия или отсутствия возбудителя в крови, состояния репликации вируса в печени, анти-HBs-иммунного

Статья поступила в редакцию 24.01.11 г.

Контакты: Минина Марина Геннадьевна, к.м.н., руководитель Московского координационного центра органного донорства
Тел. 8-903-581-00-41, **e-mail:** minmar50@yahoo.com

статуса реципиента и донора [2]. Степень риска передачи вируса гепатита В от донора реципиенту может быть определена посредством выявления специфических маркеров вирусного гепатита. После острого заражения вирусом гепатита В поверхностный антиген вируса – HBs-Ag – появляется в крови зараженного человека в период от 6 недель до 3 месяцев с момента заражения. По истечении этого периода поверхностный антиген вируса исчезает из крови. Если поверхностный антиген персистирует в крови, это означает либо переход инфекции в хроническую форму, либо переход в носительство инфекции. Ig-М-анти-кор-(анти-НВс)-антитела представляют собой наиболее ранний иммунный ответ организма на внедрившуюся инфекцию и определяются в крови уже через 6 недель после заражения вирусом. Если у донора определяются Ig-G-анти-кор-антитела, необходимо помнить, что у людей, перенесших инфекцию вирусом гепатита В, данные антитела определяются в крови пожизненно. Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В появляются в крови после «коровских» антител. При этом период времени до их первого появления может составлять 6 месяцев. Период «окна», когда выявляется только изолированное присутствие анти-НВс-антител, обычно следует за острой инфекцией и характеризуется тем, что поверхностный антиген вируса к этому моменту уже исчезает из крови, а анти-НВс-антитела еще не сформировались. Скрининговое исследование донора органов на инфекцию вирусом гепатита В должно включать в себя HbsAg, анти-НВс-антитела и анти-НВс-антитела. По результатам исследования развитие нескольких клинических ситуаций возможно. У донора может быть изолированная позитивная реакция на HBs Ag, изолированная позитивная реакция на анти-НВс-антитела или на анти-НВс-антитела. Также «+»* анти-НВс-антитела и «+» анти-НВс-антитела могут присутствовать одновременно. Присутствие изолированной позитивной реакции на HBs-Ag может быть после вакцинации, после назначения специфического иммуноглобулина (HBIG), после переливания продуктов крови от иммунизированных доноров или после перенесенной HBV-инфекции [3].

Изолированная положительная реакция на HBs-Ag

Трансмиссия вируса гепатита В была зафиксирована после трансплантации органов от доноров с «+» HBs-Ag [4,5]. В то же время хорошо известны случаи трансплантации различных органов от HBs-Ag «+» доноров реципиентам, не инфицированным вирусом гепатита В [6]. Благоприятный послеоперационный период у реципиентов в таких случаях зависит от того, был ли реципиент предварительно

вакцинирован от вируса гепатита В [7]. В настоящее время в мире сложилась общая для большинства стран тенденция возможности использования HBs-Ag «+» доноров для HBs-Ag «-» реципиентов. Учитывая, что поверхностный антиген вируса гепатита В передается с донорским органом реципиенту практически в подавляющем большинстве случаев, HBs-Ag «+» доноры используются только в качестве доноров сердечного трансплантата при наличии жизненных показаний у реципиента.

Изолированная положительная реакция на анти-НВс-антитела

Донор, у которого выявлена изолированная «+» реакция на анти-НВс-антитела, как правило, не имеют активной вирусной репликации и практически не несут угрозы передачи инфекции реципиенту. В то же время некоторые из таких доноров могут иметь ДНК вируса в сыворотке крови или в биопсиях печени, определяемую методом ПЦР [8]. Опыт работы с такими донорами показывает, что они могут передать инфекцию реципиенту [8]. Риск передачи инфекции составляет менее 1%, поэтому с учетом дефицита органов для трансплантации рекомендуется дополнительно выяснить историю вакцинаций донора от вируса гепатита В.

HBs-Ag «-» в сочетании с «+» анти-НВс-антителами и «+» анти-НВс-антителами

Подобный иммунологический профиль у донора свидетельствует о наличии у него иммунной защиты к вирусу гепатита В. При трансплантации органов от доноров с указанным иммунологическим статусом по отношению к вирусу гепатита В существует риск передачи вируса, поскольку печень продолжает содержать вирус в своих клетках, который на фоне иммуносупрессии у реципиентов может перейти в состояние репликации.

Изолированная «+» реакция на НВс-антитела

Данный клинический паттерн требует особого рассмотрения. Liang и др., используя метод ПЦР, выявили HBV-вирусемия у 30% здоровых доноров крови с позитивными IgG-анти-НВс-антителами и негативными анти-НВс-антителами. У 8% доноров была обнаружена вирусемия методом ПЦР на фоне IgG анти-НВс-антител и высоких титров анти-НВс-антител [9]. Широкая распространенность анти-НВс-антител среди популяции доноров органов и крови свидетельствует о высокой частоте встречаемости вируса гепатита В в общей популяции. Распространенность анти-НВс-антител среди популяции доноров органов в два раза выше, чем таковая среди доноров крови [9].

* «+» – позитивная реакция на антитела; «-» – негативная реакция на антитела (прим. н. редактора).

Риск получения HBV-инфекции *de novo* от анти-HBc-позитивных доноров различный и зависит от иммунного статуса реципиента. Реципиенты, позитивные по анти-HBs-антителам, имеют наименьший риск развития инфекции *de novo* после трансплантации печени от анти-HBc-донора. Реципиенты, которые позитивны только по анти-HBc-антителам, имеют более высокий риск приобретения инфекции *de novo* – 13%, а те реципиенты, у которых отсутствуют и анти-HBs, и анти-HBc-антитела, имеют наибольший риск – 72% заражения HBV-инфекцией [10]. Несмотря на то что анти-HBc «+» доноры обеспечивают всего 3,8% трансплантатов печени, 86% всех посттрансплантационных гепатитов В *de novo* происходят именно от этих доноров [11].

Риск заражения вирусом гепатита В зависит также от того, какой именно орган пересаживается. На сегодняшний день хорошо известен риск передачи вируса при трансплантации печени от донора с «+» анти-HBc-антителами. В то же время риск заражения минимален, если пересаживаются почки или сердце. В исследовании, выполненном в Калифорнийском университете, только в 1 случае из 42 случаев пересадки почки реципиент приобрел HBs-антиген. Из 7 случаев пересадки сердца от анти-HBc «+» доноров ни одного случая заражения у реципиентов зафиксировано не было. Но при этом из 6 трансплантаций печени от HBc «+» доноров у 3 реципиентов обнаружен в посттрансплантационном периоде HBs-антиген [12]. В другом исследовании, выполненном Kadian и соавт., об использовании HBc «+» доноров в трансплантологии 4 реципиента печени из 12, которым была пересажена печень от HBc «+» доноров, приобрели HBs-антиген, но ни один реципиент из 19, получивших донорскую почку, и ни один из 12 реципиентов сердечного трансплантата не получили заражения HBV-инфекцией [13].

Клинический опыт, который был приобретен в ходе лечения и наблюдения пациентов, получивших заражение HBV инфекцией *de novo*, свидетельствует о благоприятном клиническом протекании заболевания без признаков недостаточности пересаженного органа и неблагоприятного влияния на выживаемость трансплантата и пациента [14]. Таким образом, если анти-HBc «+» доноры рассматриваются в качестве доноров органов, в том числе печени, для трансплантации, длительная противовирусная терапия должна быть назначена.

Вирус гепатита С (HCV)

HCV-инфекция – наиболее частая причина развития хронических заболеваний печени. Около 170 млн человек во всем мире инфицированы данным вирусом [15]. Установлено, что у 5% доноров выявляются анти-HCV-антитела [16]. Большинство донорских служб повсеместно придерживаются

протокола обследования всех доноров на анти-HCV-антитела, которые обычно появляются в крови примерно через 2 месяца после первичного заражения. К сожалению, наличие анти-HCV-антител не свидетельствует о полном иммунитете к возбудителю вируса гепатита С, так же как и не предсказывает риск передачи вируса от донора реципиенту через трансплантированный орган [16, 17]. Риск трансмиссии вируса реципиенту лучше всего определять, используя ПЦР-диагностику РНК-вируса гепатита С в крови донора. Все потенциальные доноры, у которых определяется «+» ПЦР-реакция на РНК-вирус, считаются инфицированными, и в 100% случаев реципиент органа от такого донора получит заражение вирусом гепатита С. Обычно только 50% потенциальных доноров, имеющих «+» анти-HCV-антитела, также положительны на антиген вируса гепатита С, выявленный в реакции ПЦР. Несмотря на то что ПЦР-тест имеет специфичность 98%, возможности ПЦР в определении риска трансмиссии вируса очень невысоки, особенно в донорской популяции с низкой распространенностью HCV (55%), более того, ПЦР трудно осуществима у трупных доноров органов, когда есть ограничение по времени [16]. В дополнение необходимо учитывать, что риск трансмиссии вируса от доноров анти-HCV-позитивных и ПЦР-негативных на антиген вируса гепатита С на сегодняшний день неизвестен. В то же время исключение из донорской популяции всех доноров, анти-HCV-позитивных, приведет к тому, что органы, которые не инфицированы HCV, не будут использованы для трансплантации.

Установлено, что если пересаживать органы от HCV «+» доноров HCV «–» реципиентам, достоверно снижаются показатели выживаемости трансплантата и пациента. Также хорошо известно, что при трансплантации печени от HCV «+» доноров HCV «+» реципиентам, это не приводит к снижению выживаемости трансплантата и пациента в сравнении с трансплантацией печени от HCV «–» донора HCV «+» реципиенту [18–20]. Но у HCV «+» реципиентов, получивших печень от HCV «+» донора, частота рецидивов инфекции значительно выше. Кроме того, рецидив наступает быстрее [19]. Последующий анализ показал, что, когда наблюдается несовпадение генотипов вируса между донором и реципиентом, только один генотип вируса преобладает. Субтип 1b и тип 1 всегда становятся преобладающими [21]. Исследования показывают, что вирулентность штамма HCV-инфекции, безотносительно источника ее происхождения, может быть значительно более важным фактором в рецидиве инфекции у реципиента, нежели HCV-статус донора и реципиента. Для исключения из донорского пула потенциальных доноров с особо вирулентным штаммом вируса гепатита С необходимо скорейшее

внедрение в клиническую практику «быстрых» методов ПЦР-диагностики.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ БАКТЕРИЯМИ

Сифилис

Иатрогенная трансмиссия возбудителя сифилиса — чрезвычайно редко встречаемое явление, особенно в условиях постоянно совершенствующейся техники переливания крови. На сегодняшний день неизвестно ни одного случая трансмиссии сифилиса от донора реципиенту через трансплантируемый орган. Риск передачи данной инфекции, установленный эмпирическим путем, не превышает 0,15%. Но даже такой низкий риск практически сводится к нулю с учетом условий изъятия и консервации донорских органов. Речь идет об использовании на этапе лечения потенциального донора в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии антибактериальных средств последнего поколения, а также низкой температуры консервации и хранения органов. Во всех странах мира положительная серология к возбудителю сифилиса у донора не является противопоказанием к изъятию и последующей трансплантации донорских органов. Кроме того, ряд клиник дополнительно назначает стандартный курс антибактериального лечения реципиентам, получившим органы от доноров с положительной серологией на сифилис. В доступной нам литературе мы нашли 3 статьи, описывающие положительный клинический опыт трансплантации органов от доноров, имевших положительные серологические реакции к *Treponema pallidum* [22–24].

Законодательное регулирование инфекционной безопасности донорства органов и тканей в Российской Федерации

На сегодняшний день в России нет отдельного подзаконного акта, регулирующего инфекционную безопасность пересадки органов и тканей. Тем не менее в 2000 г. Минздравом России был выпущен Приказ № 336 «О случае трансплантации почки в Областной клинической больнице № 1 г. Екатеринбурга от донора, зараженного ВИЧ и гепатитом С». Данный Приказ был издан по факту прецедента трансплантации почки от донора, зараженного ВИЧ и вирусом гепатита С. Приказ содержит Инструкцию по медицинскому освидетельствованию доноров крови, плазмы, клеток крови, также утвержденную Минздравом России 16.11.1998. Приказ рекомендует использовать положения данной Инструкции при работе с донорами органов и тканей. Некоторые выдержки из Приказа № 336 Минздрава России считаем необходимым привести в данном руководстве.

«В целях предупреждения передачи ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и других инфек-

онных заболеваний путем трансплантации органов и тканей:

п. 5.2. Обеспечить, начиная с 01.12.2000, проведение предварительного, до начала забора трансплантатов, обследования на ВИЧ и вирусные парентеральные гепатиты доноров органов и тканей с помощью простых/быстрых тестов.

п. 6.1. Обеспечить использование для обследования донорской крови, органов и тканей только диагностических препаратов, имеющих разрешение Минздрава России».

Практическая составляющая данных положений Приказа реализуется через 2-этапное обследование потенциальных доноров органов и тканей, когда на 1-м этапе используются простые/быстрые тесты в условиях реанимационного отделения для диагностики ВИЧ, инфекционных вирусных гепатитов В и С. На 2-м этапе обследования используются иммуноферментные тест-системы для выявления антител к ВИЧ в сыворотке крови человека, поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (анти-HCV-антитела) в сыворотке крови человека. Тесты считаются положительными и служат причиной отказа от донорства органов, если у потенциального донора обнаруживаются антитела к ВИЧ, HbsAg, анти-HCV-антитела, положительные серологические реакции с кардиолипидным и трепонемным антигенами. Собственно, сам отказ от донорства органов строится на основании положений Инструкции по медицинскому освидетельствованию доноров крови, плазмы, клеток крови Минздрава России от 16.11.1998, приведенных ниже.

«4. Противопоказания к донорству крови и ее компонентов

4.1. Абсолютные противопоказания (отвод от донорства независимо от давности заболевания и результатов лечения)

4.1.1. Гемотрансмиссивные заболевания:

Инфекционные:

- СПИД, носительство ВИЧ-инфекции, лица, относящиеся к группе риска.
- Сифилис, врожденный или приобретенный.
- Вирусные гепатиты, положительный результат исследования на маркеры вирусных гепатитов (HbsAg, анти-HCV-антитела).
- Туберкулез, все формы.
- Бруцеллез.
- Сыпной тиф.
- Туляремия.
- Лепра».

Поскольку данная Инструкция разрабатывалась для крови и ее компонентов, в ней не учитываются потребности трансплантологии, связанные с дефицитом органов для трансплантации, и современные

представления, приведенные в данной статье, о возможности или невозможности использования донорских органов в каждом конкретном случае обнаружения инфекции. Запрещающий характер данной Инструкции на практике выражается в значительном ограничении пула потенциальных доноров. Так, только в Москве в 2009 г. в 96 случаях были заявлены отказы от донорства органов вследствие наличия той или иной инфекции. В то же время, как следует из материалов данной статьи, во всем мире существует гибкий подход к большинству инфекций, обнаруживаемых у потенциальных доноров органов, кроме ВИЧ. В России также пока нет опыта применения ПЦР-диагностики для обследования доноров органов, что приводит к потере донорских органов, не являющихся опасными с точки зрения трансмиссии инфекции реципиенту.

Вопрос, обсуждаемый в данной статье, находится не только в поле зрения трансплантологов. Для его решения потребуются компетентные мнения инфекционистов, а, учитывая общественный характер трансплантологии, возможно, и специалистов в области медицинской этики. На сегодняшний день качественный уровень трансплантологии в России не вызывает сомнений. Для перехода на узнаваемый количественный уровень необходимо использовать современный положительный опыт других стран для более полноценной работы собственной донорской службы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eastlund T. Infectious disease transmission through cell, tissue, and organ transplantation: Reducing the risk through donor selection. *Cell Transplant.* 1995. Vol. 4. P. 455–477.
2. Schaffner A. Pretransplant evaluation for infections in donors and recipients of solid organs. *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 33. P. 9–14.
3. Terrault N.A., Wright T.L. Viral hepatitis A through G. Sleisenger and Fordtran: Gastrointestinal and liver disease. W.B. Saunders. 1998.
4. Lutwick L.I., Sywassink J.M., Corry R.J., Shorey J.W. The transmission of hepatitis B by renal transplantation. *Clin. Nephrol.* 1983. Vol. 19. P. 317–319.
5. Wolf J.L., Perkins H.A., Schreeder M.T., Vincenti F. The transplanted kidney as a source of hepatitis B infection. *Ann Intern Med.* 1979. Vol. 91. P. 412–413.
6. Gonzalez-Peralta R.P., Andres J.M., Tung F.Y., Fang J.W. et al. Transplantation of a hepatitis B surface antigen-positive donor liver into a hepatitis B virus-negative recipient. *Transplantation.* 1994. Vol. 58. P. 114–116.
7. Chan P.C., Lok A.S., Cheng I.K., Chan M.K. The impact of donor and recipient hepatitis B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1992. Vol. 53. P. 128–131.
8. Liang T.J., Baruch Y., Ben-Porath, Enat R., Basan L., Brown N.V. et al. Hepatitis B virus infection in patients with idiopathic liver disease. *Hepatology.* 1991. Vol. 13. P. 1044–1051.
9. Liang T.J., Bodenheimer H.C. Jr, Yankee R. et al. Presence of hepatitis B and C viral genomes in US blood donors as detected by polymerase chain reaction amplification // *J. Med. Virol.* 1994. Vol. 42. P. 151–157.
10. Dodson S.F., Issa S., Araya V. et al. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation.* 1997. Vol. 64. P. 1582–1584.
11. Dickson R.C., Everhart J.E., Lake J.R. et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology.* 1997. Vol. 113. P. 1668–1674.
12. Wachs M.E., Amend W.J., Ascher N.L. et al. The risk of transmission of hepatitis B from HbsAg (–), HbcAb (+), HBIgM (–) organ donors. *Transplantation.* 1995. Vol. 59. P. 230–234.
13. Kadian M., Hawkins K., Schwartz H., Miller C. Use of hepatitis B core antibody-positive multi-organ donors // *J. Transplant. Coord.* 1994. Vol. 4. P. 57.
14. Douglas D.D., Rakela J., Wright T.L., Krom R.A., Wiesner R.H. The clinical course of transplantation-associated de novo hepatitis B infection in the liver transplant recipient. *Liver Transplant. Surg.* 1997. Vol. 3. P. 105–111.
15. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology.* 1997. Vol. 26. P. 62–65.
16. Pereira B.J., Wright T.L., Schmid C.H., Bryan C.F. et al. Screening and confirmatory testing of cadaver organ donors for hepatitis C virus infection. *Kidney Int.* 1994. Vol. 46. P. 886–892.
17. Farci P., Alter H.J., Govindarajan S. et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science.* 1992. Vol. 258. P. 135–140.
18. Mulligan D.C., Goldstein R.M., Crippin J.S. et al. Use of anti-hepatitis C virus seropositive organs in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 1995. Vol. 27. P. 1204–1205.
19. Ghobrial R.M., Steadman R., Gornbein J. et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C. *Ann. Surg.* 2001. Vol. 234. P. 384–393.
20. Velidedeoglu E., Desai N.M., Campos L., Olthoff K.M. et al. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation.* 2002. Vol. 73. P. 582–587.
21. Laskus T., Wang L.F., Rakela J. et al. Dynamic behavior of hepatitis C virus in chronically infected patients receiving liver graft from infected donors. *Virology.* 1996. Vol. 220. P. 171–176.
22. Gibel L.J., Sterling W., Hoy W. et al. Is serological evidence of infection with syphilis a contraindication to kidney donation? // *J. Urol.* 1987. Vol. 138. P. 1226–1227.
23. Caballero F., Domingo P., Rabella N., Lopez-Navidad A. Successful transplantation of organs retrieved from a donor with syphilis. *Transplantation.* 1998. Vol. 65. P. 598–599.
24. Ko W.J., Chu S.H., Lee Y.H. et al. Successful prevention of syphilis transmission from a multiple organ donor with serological evidence syphilis. *Transplant. Proc.* 1998. Vol. 30. P. 3667–3668.