

А.А. АВДЕЕВА, В.В. БОГУШ, Е.В. ПАРАБИНА

Самарский государственный медицинский университет

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКОВ МАНИФЕСТАЦИИ ЦМВ-ИНФЕКЦИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОЙ ПОЧКИ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ РЕЦИПИЕНТА

Статья посвящена разработке математической модели состояния иммунной системы реципиентов для прогнозирования рисков манифестации ЦМВ-инфекции в раннем и промежуточном постоперационном периодах после трансплантации аллогенной почки. Рабочая математическая модель для конкретного реципиента позволяет принять решение об увеличении кратности проведения лабораторных обследований для выявления ЦМВ-инфекции или, в случаях носительства HLA-антигенов/аллелей генов, ассоциированных с высоким риском развития ЦМВ-инфекции, проводить превентивную противовирусную терапию.

Ключевые слова: трансплантация почки, ЦМВ-инфекция, прогнозирование рисков, математическое моделирование, иммунная система

Авдеева Алевтина Александровна - врач-нефролог хирургического отделения пересадки органов Клиник СамГМУ. E-mail: alevtina-a@mail.ru

Богущ Ванда Витальевна - научный сотрудник Института экспериментальной медицины и биотехнологий. E-mail: bog.vanda@mail.ru

Парабина Елена Валерьевна - врач-нефролог Самарского центра трансплантации органов и тканей. E-mail: parabinaev@mail.ru

A.A. AVDEEVA, V.V. BOGUSH, E.V. PARABINA

Samara State Medical University

PREDICTING THE RISKS OF MANIFESTATION OF CMV-INFECTION IN TRANSPLANTATION OF THE ALLOGENEIC KIDNEY ON THE BASIS OF MATHEMATICAL MODELING OF THE RECIPIENTS'S IMMUNE SYSTEM

The article is devoted to the development of a mathematical model of the immune system of transplant recipients to predict risk of manifestation of CMV infection in the early and intermediate postoperative periods after allogeneic kidneys grafting. A working mathematical model for a specific recipient allows to make a decision about increasing the frequency of laboratory tests to identify CMV infection. In the presence of HLA-a antigens/alleles of genes associated with high risk of developing CMV infection it allows to perform preventive antiviral therapy.

Keywords: kidney transplantation, CMV infection, predicting the risk, mathematical modeling, immune system

Alevtina Avdeeva - Nephrologist at Surgical Department of Organ Transplantation of the Academic Teaching Hospital, Samara State Medical University. E-mail: alevtina-a@mail.ru

Vanda Bogush - Researcher at the Institute of Experimental Medicine and Biotechnology. E-mail: bog.vanda@mail.ru

Elena Parabina - Nephrologist of Samara Center of Organs and Tissues Transplantation. E-mail: parabinaev@mail.ru

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является одним из основных инфекционных осложнений при трансплантации почки [1, 7]. Несмотря на достижения в лабораторной диагностике ЦМВ-инфекции и возможность проведения превентивной противовирусной терапии, у реципиентов часто возникают случаи манифестации ЦМВ-инфекций в

постоперационном периоде. [5, 6]. Учитывая, что ЦМВ-инфекция повышает риски отторжения трансплантата и смерти реципиента [4], а также высокую стоимость современных противовирусных препаратов, является актуальным поиск персонализированных подходов для разработки превентивных стратегий на основе объективной оценки состояния иммунной

системы пациента с применением математического моделирования.

Цель исследования: разработка математической модели состояния иммунной системы реципиентов для прогнозирования рисков манифестации ЦМВ-инфекции в раннем и промежуточном постоперационном периодах после трансплантации аллогенной почки. Для реализации цели была проведена оценка особенностей клинико-иммунологического статуса реципиентов почечного трансплантата с ЦМВ-инфекцией до операции и в течение 2-х месяцев после трансплантации с последующим проведением системного многофакторного анализа с математическим моделированием, выявлены диагностические и прогностические маркеры риска манифестации ЦМВ-инфекции, построена рабочая математическая модель.

Материалы и методы

В ходе выполнения работы были проанализированы истории болезней 340 пар донор-реципиентов Самарского центра трансплантации органов и тканей, а также результаты дополнительных иммунологических исследований, проведённых на базе института экспериментальной медицины и биотехнологий в период 2006-2015 гг. Всем реципиентам были проведены стандартные клинико-лабораторные исследования, включающие и HLA-типирование по A, B, DRB1-локусам. Дополнительные иммунологические исследования осуществлялись непосредственно перед трансплантацией, а также через 1, 3, 7, 14 и 21 сутки после операции. Анализировали относительное и абсолютное содержание CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+56+, CD3+CD16+56+, CD19+, CD3+CD25+, CD3+CD95+, CD3+HLA-DR+ лимфоцитов и HLA-DR+ моноцитов методом лазерной проточной цитофлюориметрии на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Calibur (США). Уровень цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и хемокина MCP-1 в сыворотке крови определяли методом ИФА (тест-системы Вектор Бест, Россия). Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с помощью стандартного пакета прикладных статистических программ Microsoft Office-Excel 7.0, Statistika 6.0. Для оценки общей направленности изменения активности иммунной системы реципиентов аллопочки в зависимости от манифестации ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде был проведён системный многофакторный анализ с расчётом интегральных показателей, оценкой весовых коэффициентов и построе-

нием математических моделей по методике Б.А. Углова и соавт. [3], адаптированной для Excel.

Результаты и их обсуждение

В исследование были включены реципиенты аллогенной трупной почки, средний возраст которых составил 37,8 $\pm$ 9,5 лет. Специфические IgG-антитела к ЦМВ перед трансплантацией выявлялись у 88,3% реципиентов, 10,9% из них были позитивными по ЦМВ-IgM без клинических проявлений. В сыворотке крови состоявшихся доноров ЦМВ-IgM не выявлялись, а IgG-антитела к ЦМВ присутствовали в 99% случаев. Клинические признаки ЦМВ-инфекции в первые 2 месяца нахождения в стационаре после трансплантации были зарегистрированы у 23,6% реципиентов. Оценка иммунного статуса больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТПХН) непосредственно перед трансплантацией аллогенной почки и в динамике после операции показала, что развитие ТПХН сопровождается статистически значимым ($p < 0,001$), по сравнению с группой здоровых доноров, повышением содержания лейкоцитов в крови ($7,11 \pm 0,3$ кл. $\times 10^9$ /л), снижением доли лимфоцитов ($24,7 \pm 1,06\%$), при их увеличенном абсолютном содержании ($1,8 \pm 0,1$ кл. $\times 10^9$ /л). При этом не выявлено изменений в относительном содержании В-лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов и их субпопуляций, отмечено снижение ($p < 0,01$) абсолютного содержания зрелых Т-лимфоцитов (до $1,39 \pm 0,09$ кл. $\times 10^9$ /л) в крови. Относительное и абсолютное содержание натуральных киллеров по сравнению с группой здоровых доноров снижено ($p < 0,001$) до $12,6 \pm 0,98\%$ и $0,25 \pm 0,03$ кл. $\times 10^9$ /л соответственно. Соотношение CD3+CD4+/CD3+CD8+ не претерпевало изменений. Для реципиентов с анти ЦМВ IgM было характерно увеличение содержания Т-лимфоцитов с функцией натуральных киллеров (CD3+CD16+56+-клетки). Анализ изменения уровней цитокинов и хемокинов в сыворотке пациентов с ТПХН, получающих заместительную почечную терапию в виде диализа (таб. 1), выявил, что у пациентов с ТПХН уровень MCP-1 в моче коррелирует с уровнями креатинина и мочевины в сыворотке крови (связь сильная, положительная, $r = 0,7$, $p < 0,001$).

При сравнительном анализе изменения иммунного статуса реципиентов в первые три недели после трансплантации были выявлены значительные отличия у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия манифестации ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде (рис.1).

Таблица 1

Изменение уровней провоспалительных цитокинов и хемокинов в сыворотке крови реципиентов аллогенной почки в раннем постоперационном периоде (М±σ)

	ИЛ-1β, пг/мл	коэффициент корреляции ИЛ-1β - креа- тинин	ИЛ-6, пг/мл	коэффици- ент корреля- ции ИЛ-6 – креатинин	МСР-1, пг/мл	коэффициент корреляции МСР-1- кре- ати- нин
Больные ТПХН	45,4± 9,3	0,2	92,4± 10,0	0,1	522,3± 55,2	0,7 (p<0,001)
Реципиенты ЦМВИ-	59,9± 12,3	-0,2	89,4± 21,1	0,3	541,5± 60,4	0,3
Реципиенты ЦМВИ+	51,7± 7,4	0,1	84,2± 13,6	0,2	2174,7± 296,3	-0,9 (p<0,001)

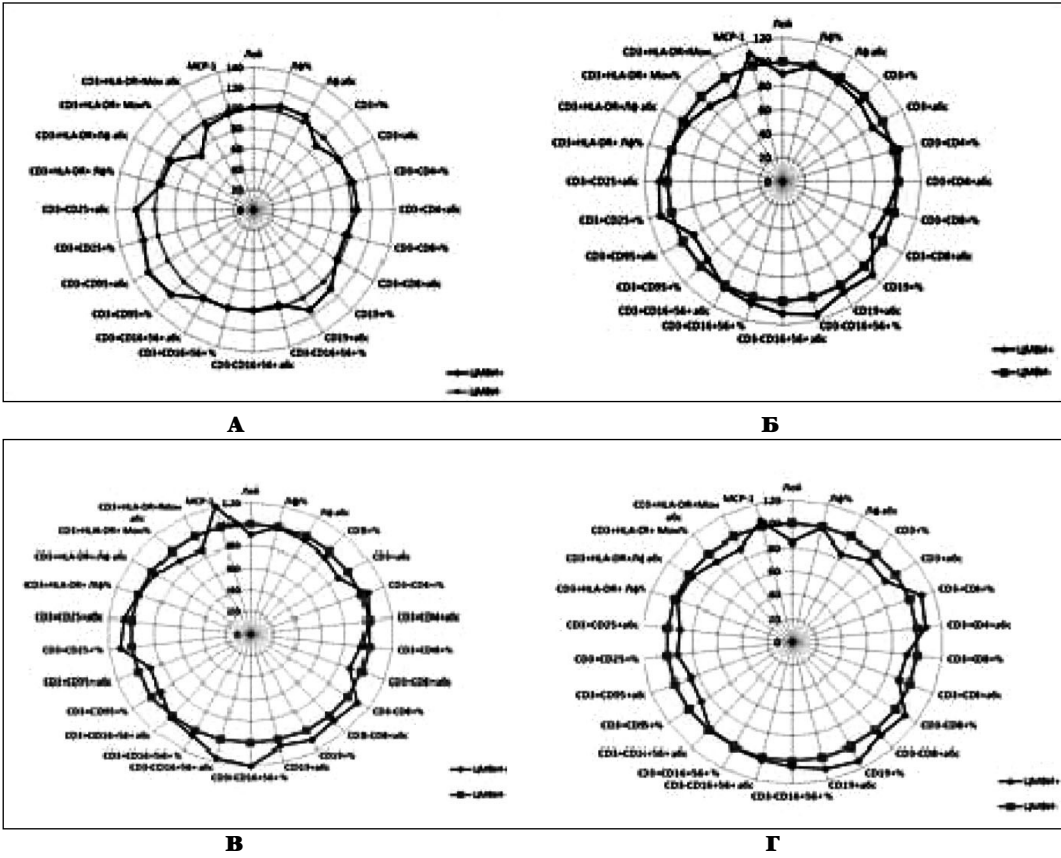


Рис. 1. Изменение параметров иммунного статуса реципиентов с манифестацией ЦМВ-инфекции относительно реципиентов без ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде: 1-3-и (А), 7-е (Б), 14-е (В) и 21-е (Г) сутки после операции

Для оценки общей направленности изменения активности иммунной системы реципиентов аллогенной почки в зависимости от манифестации ЦМВ-инфекции в раннем и промежуточном постоперационном периоде нами был проведён системный многофакторный анализ с расчётом интегральных показателей, оценкой весовых коэффициентов и построением математических моделей.

Анализ математических моделей выявил наличие выраженных изменений со стороны иммунной системы реципиентов с волнообразными отклонениями интегральных показателей на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки после трансплантации аллопочки (рис. 2).

Максимальное отклонение интегральных показателей от нормы и отсутствие нормализации общего состояния им-

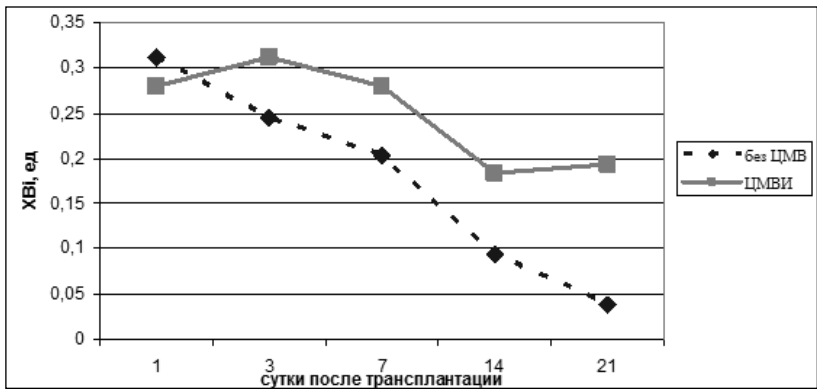


Рис. 2. Математические модели состояния иммунной системы реципиентов аллогенной почки с различным ЦМВ-статусом в постоперационном периоде

мунной системы наблюдались у пациентов с последующей манифестацией ЦМВ-инфекции во все сроки наблюдения. Ранее нами было показано [2], что с проявления ЦМВ-инфекции у реципиентов аллопочки в постоперационном периоде выявлена положительная ассоциация для В49(21), В55, 56(22), В35, В41, DRB1*08 и DRB1*15 антигенов. Оказалось, что наибольшие отклонения от нормативных показателей наблюдались у реципиентов-носителей данных антигенов (аллелей генов).

С целью получения рабочей математической модели для использования в клинической практике в качестве

(таб. 2). Для определения группы риска в рабочую модель подставляются значения единичного показателя обследуемого пациента, рассчитывается интегральный показатель и определяется группа риска по максимальному приближению к диагностическим значениям интегральных показателей системы. Реципиентам данной группы рекомендуется увеличить кратность лабораторных обследований на ЦМВ-инфекцию. В случае носительства генов HLA, ассоциированных с высоким риском развития ЦМВ-инфекции, рекомендуется обязательная превентивная противовирусная терапия.

Таблица 2

Алгоритм прогнозирования развития рисков манифестации ЦМВ-инфекции реципиентов аллогенной почки на основе оценки изменений интегральных показателей состояния иммунной системы (рабочая математическая модель)

Сутки после трансплантации	Иммунологические параметры	Интегральные показатели (XBi±σ)	
		Группа невысокого риска	Группа высокого риска
1	Абсолютное содержание CD3+95+ и HLA-DR лимфоцитов	0,312±0,001	0,280±0,001
3	Абсолютное содержание CD3+95+ и HLA-DR лимфоцитов	0,245±0,003	0,312±0,004
7	Относительное и абсолютное содержание CD3+4+ и CD3-56+ клеток	0,203±0,031	0,280±0,004
14	Уровень MCP-1 в моче, относительное содержание CD3-CD8+ и CD3-CD16+56+ клеток	0,094±0,020	0,184±0,012
21	Абсолютное содержание CD3+CD95+, CD3+25+, CD3-CD8+- лимфоцитов, HLA-DR+ моноциты.	0,039±0,008	0,194±0,035

В целом, комплексная, на основе системного многофакторного анализа, сравнительная оценка состояния иммунной системы больных ТПХН до и после трансплантации аллогенной поч-

ки выявила особенности реагирования иммунной системы на трансплантацию и иммуносупрессивную терапию у реципиентов с развившейся в дальнейшем ЦМВ-инфекцией. Анализ весо-

вых показателей конкретных клинико-иммунологических параметров выявил наиболее значимые из них в различные сроки наблюдения. Это, прежде всего, содержание минорных популяций лимфоцитов и наличие активационных антигенов на поверхности клеток, а также уровень моноцитов, экспрессирующих молекулы HLA-DR и содержание MCP-1 в моче. Рабочая математическая модель состояния иммунной системы реципиента позволяет сократить до оптимального количество иммунологических исследований в конкретный срок наблюдения и прогнозировать риски развития ЦМВ-инфекции у конкретного реципиента в раннем и промежуточном постоперационном периоде. Всё это способствует своевременному персонифицированному назначению превентивной противовирусной терапии и улучшает результаты трансплантации почки.

Список литературы

1. Инфекции в трансплантации / Под редакцией С.В. Готье. Тверь ООО «Триада Х». – 2010. – С. 223-247.
2. Лимарева Л.В., Колсанов А.В., Авдеева А.А., Попова С.И., Богуш В.В. Иммунологические маркеры риска развития ЦМВ-инфекции у реципиентов почечного аллотрансплантата в раннем постоперационном периоде // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 5. – Вып. 1. – С. 161-162.
3. Углов Б.А., Котельников Г.П., Углова М.В. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях. Самара. – 1994. – 66 с.
4. Menghi V., Comai G., Baraldi O., Liviano D'Arcangelo G., Lazzarotto T., La Manna G. Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in a Kidney Transplant Recipient Successfully Treated with Foscarnet and Everolimus. Case Rep Nephrol 2016; 2016:2736805. doi: 10.1155/2016/2736805. Epub 2016 Jan.
5. Le Page AK, Jager MM, Kotton CN, Simoons-Smit A, Rawlinson WD. International survey of cytomegalovirus management in solid organ transplantation after the publication of consensus guidelines. Transplantation. – 2013. – 95. – С.1455-1460.
6. Jung GO, Kim SJ, Choi GS, et al. The effect of cytomegalovirus antigenemia titer on the efficacy of preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease after kidney transplantation. Transplant Proc. – 2010. – 42. – С.804-810.
7. Razonable RR, Humar A; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. Am J Transplant. – 2013. – 13. – Suppl 4. – С.93-106.