

Медицински университет – София
Медицински факултет- София
Катедра по нефрология
УМБАЛ“Александровска“ ЕАД, София
Клиника по нефрология и трансплантация

Автореферат
на дисертационен труд
на тема

КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ НА ВК ВИРУСНИТЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ БЪБРЕЧНО
ТРАНСПЛАНТИРАНИ ПАЦИЕНТИ

За придобиване на образователна и научна степен

„ доктор“

на

Д-р Луиза Борисова Христова- Северинова

Научен ръководител
Проф. д-р Емил Паскалев Димитров, дмн

София 2020

Дисертационният труд съдържа 119 стандартни страници, 28 фигури , 21таблицы. Библиографска справка с 184 статии на английски език.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедра по нефрология, Медицински университет – София на 12.12.2019г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 12.02.2020г в Аулата на Втора хирургична клиника на УМБАЛ“Александровска“/ аудитория „Проф. Янко Добрев“/ в 12 часа пред научно жури в състав:

1. Проф.д-р Валентина Христова Маджова, дм- външен член- МУ- Варна- с рецензия
2. Проф. д-р Боряна Петрова Делийска , дмн- вътрешен член, УМБАЛ“Царица Йоанна- ИСУЛ“ София, Катедра по нефрология , Медицински факултет при МУ- София- с рецензия
3. Доц. д-р Светла Василева Стайкова, дм, външен член , МУ – Варна- със становище
4. Проф. Д-р Васил Величков Тодоров, дмн – външен член – МУ – Плевен- със становище
5. Доц. д-р Валентин Йорданов Лазаров, дм, вътрешен член, УМБАЛ“Царица Йоанна- ИСУЛ“ София, Катедра по нефрология , Медицински факултет при МУ- София със становище

Резервни членове:

1. Проф. Райна Теодосиева Робева, дмн – вътрешен резервен член за МУ-София

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ - София и са на разположение в Катедра по нефрология , Клиника по нефрология и трансплантация ,УМБАЛ“Александровска“, гр.София,ул.“Г. Софийски“№1

Съдържание

Използвани съкращения	5
Увод.....	7
Цел и задачи	9
Цел	9
Задачи	9
Материали и методи.....	10
Материали	10
Статистически методи.....	11
Собствени проучвания	12
1.Ролята и значението на ВК вирусните инфекции в пострансплантационната ВК асоциирана нефропатия.	11
2.Анализиране на основните клинични и лабораторни показатели при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция	19
3.Съпоставяне на показателите при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция и без ВК вирусна инфекция	27
4.Оценка на влиянието на ВК вирусните инфекции върху бъбречната функция сред бъбречно трансплантираните пациенти	31
5.Анализиране на честотата на ВК вирусните инфекции при БТ пациенти с различна Продължителност на бъбречната трансплантация в зависимост от различни показатели	35
6.Анализиране на резултатите от промяната в имunosупресивната терапия при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция.....	44
7.Определяне на рисковите фактори при БТ пациенти за развитието на ВКV инфекцията в цялата проучвана група.....	50
Основни изводи	53
Приноси.....	54

Списък публикации.....	55
Участия в научни форуми	56

Използвани съкращения

АЗА-азатиоприм
АДБПК- автозомно доминантна бъбречна поликистоза
АЛГ- антилимфоцитен глобулин
АМРО –антитяло медирана реакция на отхвърляне
АТ - антитела
БТ- бъбречна трансплантация
ГН- гломерулонефрит
ГФ- гломерулна филтрация
ДН- диабетна нефропатия
ДСА-донор специфични антитела
ДАН- диастолно артериално налягане
ЕВЕ- еверолимус
ЗД- захарен диабет
ИТМ- индекс на телесна маса
КМРО- клетъчно медирана реакция на отхвърляне
ИРУ-исхемично реперфузионно увреждане
КНИ- калциевринов инхибитор
КС- кортикостероиди
ММФ- микофенолат
ОРО- остра р-ция на отхвърляне
ПББ- пункционна бъбречна биопсия
ПФ- плазмафереза
САН- систолно артериално налягане
ТАК-такролимус
ХБЗ- хронично бъбречно заболяване
ХБН- хронична бъбречна недостатъчност
Хб- хемоглобин
Хл- холестерол
ХрГН- хроничен гломерулонефрит
ЦА- циклоспорин
АТЖ- антитимоглобулин
ВКV- човешки полиома вирус
ВКVN- ВК вирусна нефропатия
ВКVAN- ВК вирусно асоцииран нефрит
ЕВV- Ебщайн Бар вирус
СМV цитомегаловирус
IgG – имуноглобулин Ж
IL- интерлевкин
IFN- интерферон
IVIГ- интравенозен имуноглобулин

MHC- главен комплекс на тъканната съвместимост

mTOR –mammalian target of Rapamycin

TNF- тумор некротизиращ фактор

УВОД

За да се предотврати реакция на отхвърлянето на трансплантата , бърбечно трансплантираните пациенти са на имуносупресивна терапия за дълъг период от време. Тези терапия ги правят податливи на неоплазми и инфекции . Такава инфекция е й тази предизвикана от BKV.

BK (BKV) вируса е полиома вирус , който е назован с инициалите на пациента , при който за първи път е описан. Той е открит в урината на пациент с бърбечна трансплантация, който е имал уретрална стеноза

Въпреки че BK вирусът (BKV) е докладван през 1971 г. от Gardner et al неговото влияние и значение е било ограничено. Високото вирусоносителство сред хората и реактивацията им при различни имунодефицитни състояния/каквито са и бърбечно трансплантираните пациенти/ са сред причините които водят до засилване на интереса към BK вируса.

Появата на полиомавирусна нефропатия съвпада с употребата на нови мощни имуносупресивни медикаменти , които са насочени към намаляване на остроото отхвърляне и подобряване преживяемостта на графта и реципиента.

Изявата на BKV се асоциира с влошаване на бърбечната функция , развитие на BKVN, уретрална стеноза , по- рядко хеморагичен цистит, загуба на графта и реципиента.

Преди да бъде призната като отделна единица, инфекциите с BKV и последващата BKVN са били с лоша прогноза. Но с нарастване на клиничните данни и подобрената диагностиката , прогнозата за БТ пациенти значително се е подобрила.

Определянето на патогенезата , основните причини , ранното откриване и превенцията на рисковите фактори биха имали отношение към намаляване прогресията на бърбечното увреждане.

При анализ на научната литература по отношение на значението на BK вирусните инфекции за прогресията на бърбечното увреждане при бърбечно трансплантирани пациенти се установи , че BK вирусите са относително нов рисков фактор.

Това налага добро познаване на BK вирусната инфекция , нейната патогенеза, диагностика и лечение. За съжаление все още няма достатъчно познания за BK вирусната инфекция.

Разгледани са актуални проблеми на епидемиологията, рисковите фактори, патогенезата , клиничното протичане , диференциално – диагностичните критерии, скрининга и терапевтични подходи на BK вирусната инфекция при бърбечно трансплантирани пациенти.

Особено внимание е обърнато на клиничните аспекти, диагностично – терапевтичните алгоритми, даващи възможност за персонализиране и индивидуален подход на терапията при всеки бърбечно трансплантиран пациент.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1.ЦЕЛ

Целта на дисертационния труд е да се направи анализ на клиничните характеристики на ВК вирусните инфекции при бъбречнотрансплантирани пациенти

2.ЗАДАЧИ

За постигане на целта е необходимо решаването на следните задачи:

- 1 Да се анализират основните клинични и лабораторни показатели при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция.
- 2 Да се съпоставят тези показатели при пациенти с ВК вирусна инфекция и без ВК вирусна инфекция.
- 3 Да се направи оценка на влиянието на ВК вирусната инфекция върху бъбречната функция.
- 4 Да се анализират резултатите от имуносупресивната терапия при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция.
- 5 Да се анализират рисковите фактори за ВКвирусните инфекции след бъбречна трансплантация

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛИ

В проучванията на настоящия дисертационен труд са включени бъбречно трансплантирани български граждани у нас и в чужбина наблюдавани и лекувани в Клиника по нефрология и трансплантация на УМБАЛ «Александровска», ЕАД.

Редовният контрол включва измерване на телесно тегло, височина – на по-големи интервали, измерване на кръвно налягане, провеждане на конвенционална ехография, Doppler ехография, лабораторен контрол. Лабораторният контрол включва определяне на кръвна картина, урея, ензимен креатинин, кръвна захар, общ белтък, албумин, натрий, калий, калций, фосфор, чернодробни ензими, общ билирубин, холестерол, 3-глицериди и пикочна киселина. Изследване на урината – микробиологично, прясна урина – общо и седимент, протеин/креатинин съотношение в прясна урина, 24 часова урина за количество белтък, както и екскреция на креатинин, урея, калций, фосфор при необходимост, както и за определяне на ГФ. Важен момент е лекарственият мониторинг на имunosупресивните медикаменти. Най-масово прилаганият мониторинг е този на ЦА, ТАК, СИР, ЕВЕ. Наред с посочените до тук методи на изследване се използват и други при съответни показания – диференциално броене, имуноен статус (клетъчен и хуморален), определяне на алоантитела и тяхното специфициране, определяне на антигени за тъканна съвместимост по HLA с-ма, както и допълнителни образни и лабораторни диагностики, които са наложителни при съответните усложнения. През определен период от БТ в зависимост от протокола на клиниката се прави изследване на CMV, EBV, HCV, HBV, BKV.

2. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 14.8.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. **Вариационен анализ** – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.

3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.

4. **Тестове χ^2 и точен тест на Фишер** – за търсене на зависимост между категориен променливи.

5. **Сравняване на относителни дялове.**

6. **Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка вида на разпределението.

7. **T-тест на Стюдънт** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

8. **Непараметричен тест на Ман-Уитни** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

9. **Корелационен анализ** – за търсене на линейна зависимост между количествени признаци.

10. **Метод на Каплан-Майер** - за оценка времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function).

VI. СОБСТВЕНО ПРОУЧВАНЕ

6.1. Определяне на влиянието, ролята и значение на ВК вирусите върху бъбречно трансплантирани пациенти преди навлизането им в бъбречната трансплантология в България

Методи и материали

1. Методи

- Откриване на “decoy” клетки с помощта на уринарна цитология
- За да оценим ефективността на различните методи за екстракция на ВКВ ДНК бяха подбрани проби от различни клинични материали: клетки на уринарен седимент; тотална урина; серум и отделени лимфоцити
- Real-time PCR системите са широко използвани за молекулярна диагностика на ВКВ инфекция. Те имат по-висока възпроизводимост от конвенционалните молекулярни методи и важно значение при мониториране на бъбречно-трансплантирани пациенти. В резултат на това realtime PCR технологията за откриване на вирусни секвенции в серум се превръща в основен неинвазивен метод за диагностика на ВКАН. Безспорните предимства на real-time PCR дават основание да считаме, че това е най-подходящият тест за скрининг на реактивирана ВКВ

2. 1. Материали

За периода януари 2006 – декември 2008 г. проведохме изследване при бъбречно трансплантираните пациенти за наличието на ВК вирусия и времения , преди то да бъде прието като протокол за рутинен скринингов метод за диагностика/Св. Славов , Л. Христова и колектив/ . Те бяха проследени относно появата, интензивността и персистирането на “decoy” клетки в седимента и наличие на ВКВ секвенции в урината (вирурия). Терминът “decoy” клетки (англ.: подвеждащи клетки) отразява приликата им с раковите, откривани при уринарно-цитологичните изследвания за диагностика на различни злокачествени заболявания на пикочните пътища и насочва вниманието на цитопатолозите за отдиференцирането им от тях. Откриването на “decoy” клетки в урината е и патогномоничен белег за активно вътреядрено натрупване на ВКВ. Терминът “decoy” клетка е понятие въведено за характеризирането на епителна клетка с вътреядрено ВК вирусно включение. Най-вероятно “decoy” клетките при асимптомни пациенти произлизат от уротела. Репликацията на ВКВ в тези случаи е най-силно изявена в повърхностния бъбречен клетъчен слой. За разлика от тях, при бъбречно-трансплантирани пациенти, развитието на ВКАН се характеризира с вирусен репликативен цикъл протичащ във вътрешността на бъбрека. При развитие на ВКАН, “decoy” клетките произхождат от бъбречния паренхим.

Бяха изследвани 173 урини от 50 пациента с бъбречна трансплантация. Първата проба беше изследвана месец след трансплантацията, след което през различни интервали от време бяха изследвани серийни урини. При всички пациенти беше следено клиничното протичане на посттрансплантационния период с оглед поява на усложнения (остра реакция на отхвърляне). Характеристиките на изследваната група трансплантирани са отразени на табл. 1.

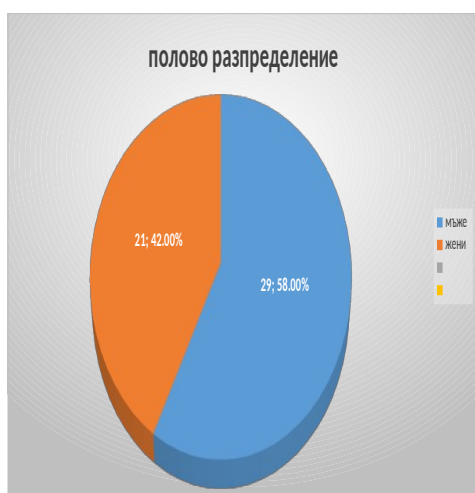
Тъй като,имуносупресивната терапия е един от най-важните фактори за реактивацията на ВКV латентна инфекция при бъбречно-трансплантирани пациенти и излъчването на вирус с урината, ние групирахме 50-те изследвани в две групи: (а) Пациенти в ранен период след трансплантацията (31 души, n=31/50; 62%), при които терапевтичната схема беше съставена от три имunosупресивни медикамента: Cyclosporine A (400 mg/дневно), Prednisone (10-15 mg/дневно) и Мусорphenolate mofetil в дози, вариращи според състоянието и нивото на медикаментите; (б) бъбречно трансплантирани пациенти на поддържаща терапия (19 души, n=19/50; 38%), приемащи непрекъснато два медикамента: Cyclosporine A (400 mg/дневно) и Prednisone (10-15 mg/дневно).

Таблица 1 Основни характеристики на проучваната група бъбречно трансплантирани пациенти от Клиниката по нефрология и трансплантации, София периода януари 2006 – декември 2008 г.

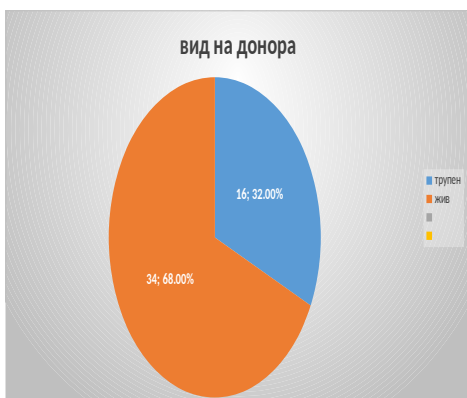
1.Полово разпределение	
Мъже n (%)	29(58%)
жени n (%)	21(42%)
2.Възраст- години	
Средна възраст	41,75
Възрастови граници	14-62
3.Вид на донора n (%)	
Трупен n (%)	16(32%)
Жив n (%)	34(68%)
4.Терапевтичен режим n (%)	
Циклоспорин А/КС n (%)	19(38%)
Циклоспорин А/КС/ ММФ n (%)	31(62%)
5.Реактивация на CMV инфекция n (%)	14 (28%)*

*Доказана чрез изследване на наличните анти-CMV IgM антитела, ELISA (по данни от епикризите).

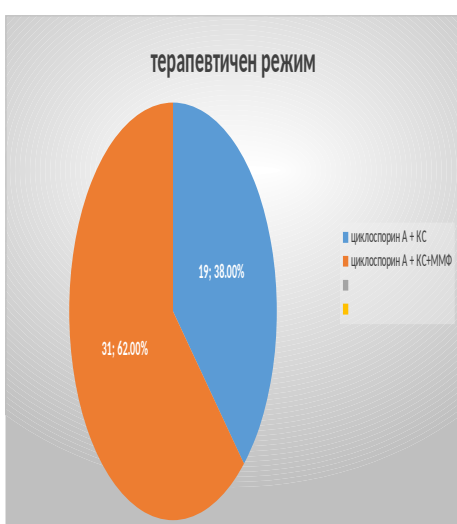
Основни характеристики:



фигура 1: Разпределение по пол



фигура 2: Разпределение в зависимост от вида на донора



фигура 3: разпределение в зависимост от терапевтичния режим

Продължителна екскреция на “decoy” клетки с ядрени включения, причинени от ВКV беше наблюдавана при 15/50 (30%) от пациентите. Ранното откриване на “decoy” клетки има важно значение за навременната диагностика на реактивираната ВК инфекция и определяне степента на засягане на бъбречните тъкани. “ В урината на 42/50 (84%) от бъбречно трансплантираните пациенти бяха доказвани непрекъснато ВК вирусни геномни секвенции. Документираната ВК вирусна екскреция обхващаше цялата група (а) от 31 пациенти на тройна комбинация от имunosупресивни медикаменти (n=31/42; 62%) и част от пациентите приемащи два медикамента (n=11/42; 22%). Статистически беше доказано, че наличието на вирурия се намира в зависимост от приложената имunosупресивна терапия съставена от 3 медикамента (P=0.01). Също така, най-висок процент положителни проби бяха отчетени при пациентите през първата година след трансплантацията. Тези резултати съвпадат с разбирането, че първата година е най-рискова за развитие на ВКАН. Осемте пациента (16%), при които не наблюдавахме ВК вирусна активация приемаха лекарствената схема съставена от два медикамента – Cyclosporine A и КС. Те не са имали сериозни здравословни инциденти. Нашите резултати показаха, че реактивацията на ВКV има статистически достоверна зависимост, единствено с прилаганата медикаментозна схема – тройната

имуносупресивна комбинация усилва вирусната екскреция. При двама от вируричните пациенти (4%) бе наблюдавано постепенно влошаване на функцията на трансплантирания орган в рамките на един месец след трансплантацията. Тъй, като нямаше данни за реактивирана CMV инфекция (анти CMV-IgM тест отрицателен) или ехографски данни сочещи отхвърляне, ние проследихме значението на сурогатните диагностични маркери за доказване на ВКАН и ВКV. В края на първия месец след трансплантацията, тези пациенти бяха определени като усилено екскретиращи ВКV: наличие на “decoy” клетки и положителен PCR на урина. Серумните проби взети по същото време бяха отрицателни. Изследванията на тези пациенти, проведени през следващият месец, показаха положителен резултат на серумния PCR, доказващо преход на вируса от урината в кръвта (развитие на ВК вирусемия). Уринарният PCR се запази положителен, но вирусният товар се повиши значително. За допълнително потвърждение на диагнозата ВКАН при тези пациенти беше използван и електронно-микроскопски метод върху супернатанти от урините им. Бяха наблюдавани частици с размери 45 nm и икосаедрална форма, някои от които групирани в кристалоиди. Ултраструктурно, те бяха определени като полиомни вируси. На основата на горепосочените резултати, на тези пациенти беше поставена диагнозата ВК-асоциирана нефропатия, ВКАН. Въпреки проведеното лечение обаче, трансплантираните бъбреци и на двамата бяха „отхвърлени” около месец по-късно (n=2/100% степен на отхвърляне). С помощта на PCR ние изследвахме тъканни участъци от кората, медулата и легенчетата на тези бъбреци и доказахме дисеминирана ВК вирусна инфекция – сигурен маркер за развитие на ВКАН.

Като контролна група за сравняване на значимостта на резултатите, бяха подбрани 30 души (171 урини) с хронични бъбречни заболявания, лекувани без прилагане на имunosупресивен медикаментозен режим и бъбречна трансплантация. “Decoy” клетки бяха откривани непрекъснато в урината на 3/30 (10%) от изследваните, а при 8/30 (26.7%) с помощта на PCR беше доказана продължителна вирурия. Обобщените данни от проучването са представени на табл. 2.

Резултати от изследванията на контролната група- таблица 2:

Пол	
Мъже	n=8/30(26.7%)
жени	n=23/30(73.3%)
Възраст год	
Средна възраст	49,5
Възрастови граници	18-81
Реактивация на ВКV в урината (чрез PCR)	
Положителен резултат	n=8/30 (26.7%)
Отрицателен резултат	n=22/30 (73.3%)

Реактивацията на BKV и свързаните с нея нефрити са клинични проблеми с нарастващо значение в областта на бъбречните трансплантации. През последните години се наблюдава устойчива тенденция за нарастване на броя на случаите с напълно разгърната ВКАН, а причините за това продължават да се дискутират. Най-вероятно, основният рисков фактор за BKV реактивацията и развитието на болест е интензивната имunosупресивна терапия с Мусорphenolate mofetil и Tacrolimus. При повечето бъбречно-трансплантирани пациенти ВК-вирусна реактивация се документира в до 68% от случаите, но малка част от тях развиват тежко бъбречно заболяване. Нашите резултати също показваха, че по-голямата част от изследваните индивиди не развиха усложнения, въпреки доказаната BKV активност. Те бяха определени като асимптоматично отделящи BKV. По-голямата част от изследваните пациенти са тествани за BKV в рамките на година след провеждане на трансплантацията. Използваната през този период лекарствена комбинация включва 3 имunosупресивни медикамента, един от които е винаги Мусорphenolate mofetil. Широката му употреба в последните години най-вероятно допринася за задълбочаване на имунния дефицит при бъбречнотрансплантираните пациенти и тяхната по-висока степен на ВК вирусна репликация. Въпреки това, приложените в схема лекарства имат различен механизъм на действие, което показва, че не специфичният агент, а най-вероятно общата лекарствена имunosупресия има определящо значение за поява на вирусна реактивация. Резултатите от нашите изследвания също показваха статистически значима връзка между появата на ВК вирурия и прилаганата тройна лекарствена схема (Cyclosporine A; KC и Мусорphenolate mofetil) ($P=0.01$). Ние приемаме, че значим ефект върху продуктивната инфекция има терапевтичната схема от три различни лекарства, но споделяме (и потвърждаваме) утвърденото схващане, че по-скоро общото състояние на терапевтична имunosупресия е отговорно за високата степен на откриване на BKV. При сравнение на получените резултати за вирурията от трансплантираните пациенти спрямо приложената контролна група (26.7% положителност чрез PCR; 10% "decoy" клетки; $P=0.01$), става ясно, че пациентите с трансплантации имат по-усилено вирусотделяне, което е статистически значимо. Погледнато спрямо по-ниската степен на реактивация при контролната група може да се направи заключение, че цялата процедура по извършване на трансплантацията има важно значение за повишаване на честотата на ВК екскреция. Особено внимание трябва да се обърне и на откриването на BKV в плазма при бъбречно-трансплантирани пациенти поради това, че е свързано с активна нефропатия. Проведеният PCR върху тъкан от хистологичните материали на пациентите равни ВКАН, показва силно положителен резултат за BKV секвенции. Експресията на ВК вирусна ДНК в инфектираните бъбречни клетки даваща силни PCR амплификационни сигнали може също да се използва като неинвазивен потвърждаващ тест за ВКАН.

От проведеното проучване се направиха следните изводи:

-Установи се ,че откриването на "decoy" клетки в урината е патогномоничен белег за активно вътреядрено натрупване на BKV и че realtime PCR технологията за откриване на вирусни секвенции в серум е основен неинвазивен метод за диагностика на ВКАН.

-Имуносупресивната терапия е един от най-важните фактори за реактивацията на ВКV латентна инфекция при бъбречно-трансплантирани пациенти

- Анализирани резултати показват ,че първата година е най-рискова за развитие на ВКАN.

- Ранното откриване на “decoy” клетки има важно значение за навременната диагностика на реактивираната ВК инфекция и определяне степента на засягане на бъбречните тъкани.

Проучването направено за да се оцени влиянието,ролята и значението на ВК вирусните инфекции върху БТ пациенти за периода януари 2006 – декември 2008 г и получените от него резултати ни дадоха две основни отправни точки в бъбречната трансплантология в България: от 2014 година изследването за ВКV е прието като протокол за рутинен скрининг при бъбречно трансплантираните пациенти , като и основание да направим по- обстойно изследване на клиничните аспекти на ВКV инфекции при БТ пациенти.

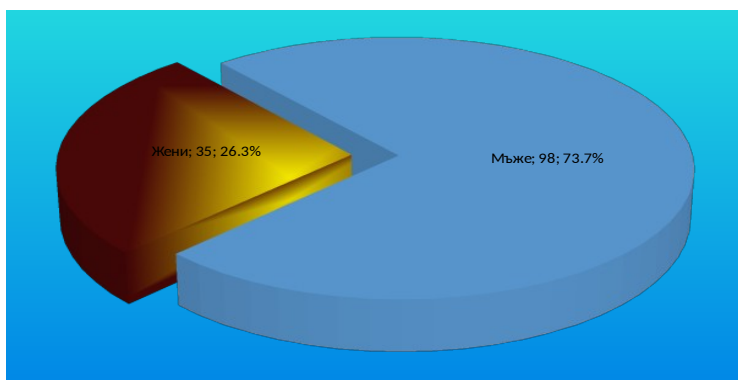
2.2. Материали

В проучването са включени бъбречно трансплантирани пациенти , които са наблюдавани и лекувани в Клиника по нефрология и трансплантация на УМБАЛ „Александровска „ ЕАД-София , за период от 2014 до март 2018г.

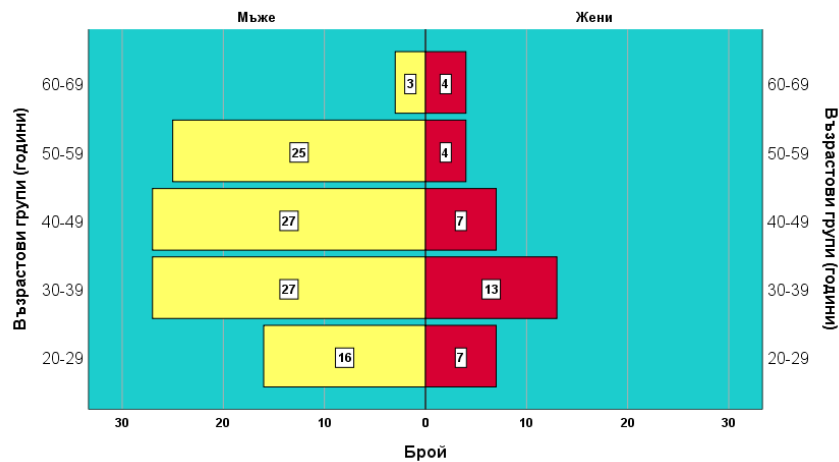
Изследването обхваща 133 пациенти, от които 98 (73,7%) мъже и 35 (26,3%) жени (фиг. 4). Средната възраст на участниците в проучването е $41,38 \pm 11,47$ години в интервала между 20 и 69.

На фиг. 5 се вижда, че:

- С най-голяма численост (по 27) при мъжете са възрастови групи 30-39 и 40-49 години, следвани от 50-59 години с 25, а с най-малка (3) – 60-69 години;
- При жените с най-голяма численост (13) са от възрастова група 30-39 години, следвани от 20-29 и 40-49 с по 7. Най-малко (по 4) са от възрастови групи 50-59 и 60-69 години.



Фигура 4: Честотно разпределение на бъбречно трансплантираните по полова принадлежност

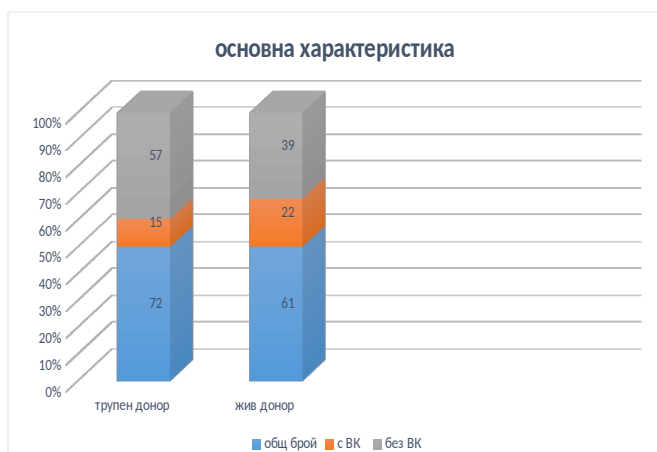


Фигура 5: Разпределение на бъбречно трансплантираните по пол и възрастови групи

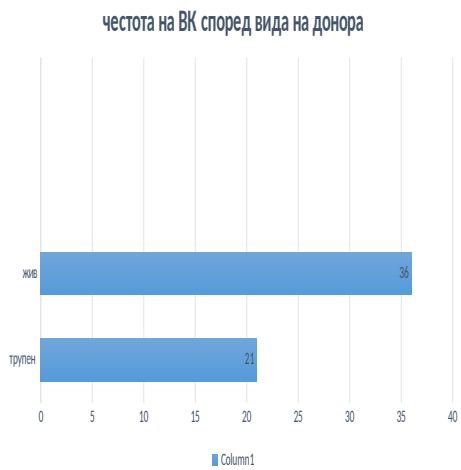
От наблюдаваната група 72 пациенти са трансплантирани от трупен донор, от тях 15 пациенти или 20,8% са с ВК вирус, 61 от жив донор, от тях 22 пациенти или 36% са с регистрирана ВК вирусна инфекция.

	ТРУПЕН	ЖИВ
БРОЙ	72	61
ТРАНСПЛАНТИРАНИ		
ЧЕСТОТА НА ВК	15 – 20.8 %	22- 36%
ВИРУСНИТЕ ИНФЕКЦИИ		

ТАБЛИЦА 3



фигура 6



фигура 7

ВК вирусните инфекции са по-чести и се повлияват от вида на донора- по-голяма е честотата им при жив донор.

2. Анализирани на основните клинични и лабораторни показатели при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция.

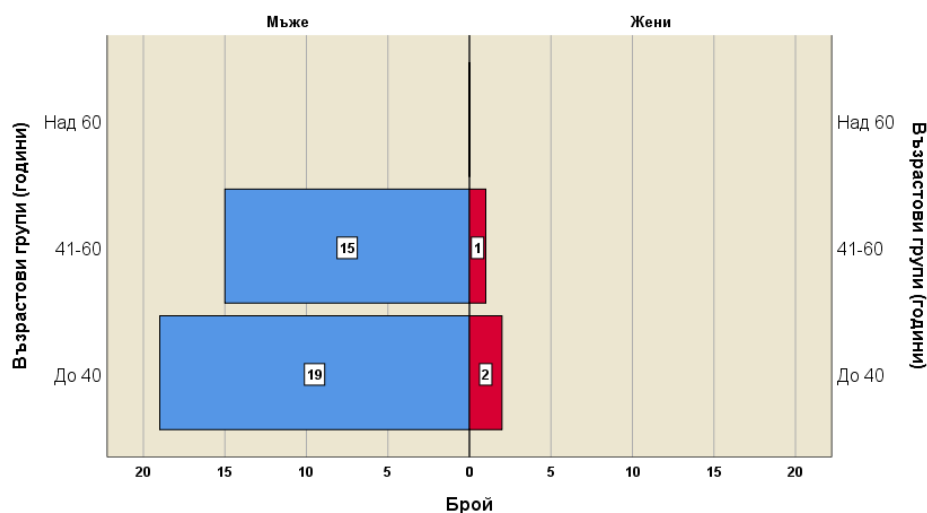
2.1 Разпределението на пациентите с ВК по пол и възраст е в зависимост от критериите на СЗО:

- млада възраст до 40 г
- средна възраст - 41-60 г
- възрастни пациенти 60 до 74 г

От фиг. 8 става ясно, че:

- При бъбречно трансплантираните пациенти с ВК вирусна инфекция има само две възрастови групи – до 40 и 41-60 години, както и това, че жените са само 3;
- С по-голяма численост (19) при мъжете е възрастовата група до 40 години, следвана от 41-60 години с 15;
- При жените с по-голяма численост (2) са от възрастова група до 40 години, следвани от 41-60 с 1.

Поради липсата на статистическа представителност на имащите женски пол последващите сравнения са направени между двете възрастови групи и включват само мъжете.



Фигура8: Разпределение на бъбречно трансплантираните пациентите с ВК по пол и възрастови групи

2.2 Сравнителният анализ на показателите САН, ДАН, ИТМ и ПКК при мъжете с ВК вирус показва, че пациентите от двете възрастови групи не се различават статистически значимо по нито един от тях (табл. 6).

СТОЙНОСТИ НА КРЪВНОТО НАЛЯГАНЕ ПРИ ЛИЦА > 16Г.

КАТЕГОРИЯ	СИСТОЛНО НАЛЯГАНЕ (ГОРНА ГРАНИЦА)	ДИАСТОЛНО НАЛЯГАНЕ (ДОЛНА ГРАНИЦА)
НИСКО (ХИПОТОНИЯ)	< 90	< 60
ОПТИМАЛНО	90 – 120	60 – 80
НОРМАЛНО	120 – 129	80 – 84
ВИСОКО НОРМАЛНО	130 – 139	85 – 89
ХИПЕРТОНИЯ I СТЕПЕН (ЛЕКА)	140 – 159	90 – 99
ХИПЕРТОНИЯ II СТЕПЕН (УМЕРЕНА)	160 – 179	100 – 109
ХИПЕРТОНИЯ III СТЕПЕН (ТЕЖКА)	≥ 180	≥ 110
ИЗОЛИРАНА СИСТОЛНА ХИПЕРТОНИЯ	> 140	< 90
ИЗОЛИРАНА ДИАСТОЛНА ХИПЕРТОНИЯ	< 140	> 90
ХИПЕРТОНИЧНА КРИЗА (РЯЗКО ПОВИШЕНИЕ)	≥ 180	≥ 120
ХИПЕРТОНИЧНА СПЕШНОСТ	Хипертония III ст. (>180/110) с данни за остро увреждане на орган (мозък, сърце, аорта и др.), което често е животозастрашаващо, налага незабавна хоспитализация и лечение, обикновено с интравенозна терапия.	
ХИПЕРТОНИЧНА НЕОТЛОЖНОСТ	Хипертония III ст. (>180/110) при пациент в спешно звено без данни за остро увреждане на органи. Обикновено няма нужда от хоспитализация и понижението на кръвното налягане се постига с перорални (през устата) лекарства.	
ОРТОСТАТИЧНА ХИПОТОНИЯ	Понижение на систоличното налягане с над 20 mmHg или на диастоличното с над 10 mmHg в рамките на 3 минути след изправяне.	
РЕЗИСТЕНТНА ХИПЕРТОНИЯ	Потвърдена с измервания неуспешна за контролиране до под 140/90 хипертония при пациенти, които се придържат към лечението.	

ПЪЛНА КРЪВНА КАРТИНА (ПКК) – НОРМАЛНИ (РЕФЕРЕНТНИ) СТОЙНОСТИ

ПОКАЗАТЕЛ	ДОЛНА ГРАНИЦА	ГОРНА ГРАНИЦА	ЕДИНИЦИ
ХЕМОГЛОБИН, ЖЕНИ (НВ)	120	160	g/L
ХЕМАТОКРИТ, ЖЕНИ (НСТ)	0.36	0.48	
ЕРИТРОЦИТИ, ЖЕНИ (RBC)	4.0	5.0	10 ¹² /L

ХЕМОГЛОБИН, МЪЖЕ (НВ)	140	180	g/L
ХЕМАТОКРИТ, МЪЖЕ (НСТ)	0.42	0.52	
ЕРИТРОЦИТИ, МЪЖЕ (RBC)	4.5	5.5	10 ¹² /L
ЛЕВКОЦИТИ (WBC)	3.5	10.5	10 ⁹ /L
ТРОМБОЦИТИ (PLT)	140	440	10 ⁹ /L

Таблица 5

Индексът на телесната маса (*ИТМ*) е медико-биологичен показател, който служи за определяне на нормалното, здравословно тегло при хора с различен ръст и за диагностициране на затлъстяване и недохранване.

Индекс на телесната маса според Световната здравна организация, 1995 г.

състояние индекс на телесната маса

тежко недохранване < 16,0

средно недохранване 16 – 16,99

леко недохранване 17 – 18,49

поднормено тегло < 18,5

нормално тегло 18,5 – 24,99

наднормено тегло ≥ 25,0

предзатлъстяване 25 – 29,99

затлъстяване ≥ 30,0

затлъстяване I степен 30 – 34,99

затлъстяване II степен 35 – 39,99

затлъстяване III степен ≥ 40,0

Таблица 6: Сравнителен анализ на показателите САН, ДАН, ИТМ и ПКК по възрастови групи при мъже с ВК вирус

Показатели	Възраст до 40 г.			Възраст 41-60 г.			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
САН (mmHg)	19	125,53	10,26	15	132,00	16,99	0,111
ДАН (mmHg)	19	78,95	6,58	15	82,00	7,75	0,336
ИТМ (kg/m ²)	19	24,65	4,24	15	26,56	3,49	0,171
Хемоглобин	19	140,74	18,04	15	137,00	19,89	0,571
Хематокрит	19	0,44	0,06	15	0,44	0,06	0,979
Еритроцити	19	4,99	0,74	15	5,15	0,83	0,576
Левкоцити	19	8,41	2,52	15	8,14	2,62	0,760
Тромбоцити	19	231,21	49,38	15	233,93	53,76	0,879
Хемоглобин							
непосредствен	19	111,79	15,23	13	116,77	18,99	0,418
о след БТ							
Хемоглобин на	14	136,14	19,73	12	142,67	24,07	0,455

От направеният анализ се установяват следните изводи:

- В зависимост от категориите за АН по СЗО всички пациенти с ВК вирус и в двете възрастови групи са с нормални към нормално високи стойности на САН и ДАН,
- Спрямо показателя ПКК - стойностите и в двете възрастови групи са в референтни граници, като непосредствено след БТ се установява лек анемичен синдром.
- Не се регистрират сигнификантни отклонения спрямо ИТМ, който е в границите на нормално до предзатлъстяване.

2.3. Сравнителен анализ на сер.калии, сер. калции, сер.фосфор, сер. натрии, сер. хлориди, кр. захар, протеинурия, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди, пик. к-на, уроинфекции в различни възрастови групи с ВК вирусна инфекция.

Количественото определяне на протеинурията се осъществява чрез измерване на количеството отделен белтък в урина за 24часа. В зависимост от стойностите му тя бива :

-физиологична протеинурия – при стойности до 0,15гр/24часа

-нискостепенна протеинурия – от 0,15 до 0,50гр/24часа

-умерена по степен протеинурия – от 0,50 до 3,5 гр/24часа

-значителна протеинурия - над 3,5гр/24часа

Сравнителният анализ на показателите сер.К, сер.Са, сер.Р, сер.На, сер.Сl, кр. захар, протеинурия, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди, пик. к-на по възрастови групи при мъже с ВК вирус показва, че (табл. 7):

От проведеното проучване се установиха следните изводи:

- Пациентите от двете възрастови групи се различават статистически достоверно само по сер. калии, сер. натрии и сер.хлориди;
- Значимо по-високи стойности се наблюдават при по-възрастните.
- Но и в двете възрастови групи средните стойности са в референтни граници

Таблица 7: Сравнителен анализ на показателите сер.калии, сер.калции, сер.фосфор, сер.натрии, сер. хлориди, кр. захар, протеинурия, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди, пик. к-на по възрастови групи при мъже с ВК вирус

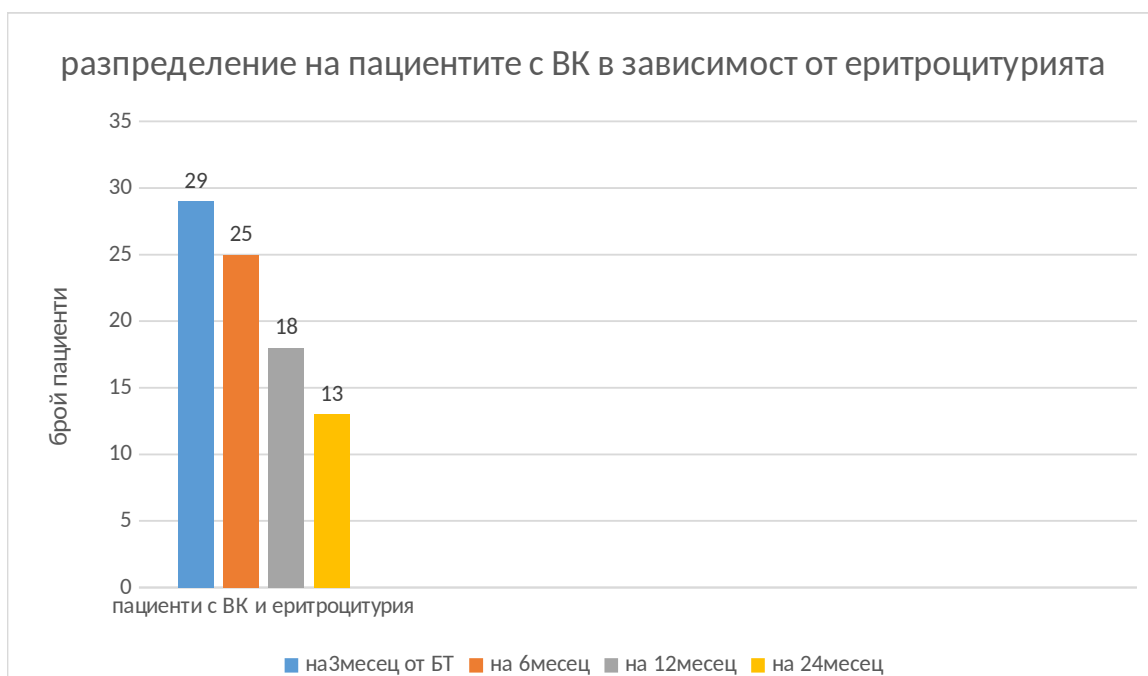
Показатели	Възраст до 40 г.			Възраст 41-60 г.			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Сер.К	18	4,43	0,49	15	4,89	0,72	0,040
Сер.На	18	139,44	1,82	15	142,27	2,96	0,002
Сер.Сl	18	102,94	2,71	14	105,93	2,62	0,006
Сер.Са	18	2,50	0,19	14	2,53	0,17	0,820
Сер.Р	18	0,96	0,17	14	0,95	0,17	0,942
Кр. захар	19	5,07	0,54	15	5,61	1,07	0,118
Протеинурия	17	0,30	0,24	14	0,29	0,20	0,968
Общ белтък	19	70,13	7,01	14	69,76	3,51	0,589
Албумин	19	46,06	4,64	14	46,36	2,46	0,583

Холестерол	18	5,14	1,13	14	4,91	0,69	0,514
Триглицериди	18	2,03	1,24	14	2,00	0,81	0,518
Пик. к-на	18	356,74	73,65	15	343,33	88,91	0,639

Наличието на активен уринен седимент се диагностицира чрез микроскопски анализ на седимента на нецентруфугирана урина, като хематурия се дефинира като присъствие на >5еритроцита на поле при голямо увеличение.

Пациентите с патологично активен уринен седимент – пресистираща еритроцитурия са : 29/78%/ на 3месец от БТ, 25/68%/ на 6месец, 18/49%/ на 12месец и 13/35%/ на 24месец

От направеният анализ се стигна до извода че еритроцитурията е постоянна находка при БТ с ВК.



Фигура 9 Разпределение в зависимост от еритроцитурията

Пациентите от двете възрастови групи не се различават сигнификантно по уроинфекции (табл. 8).

Таблица 8: Сравнителен анализ на изследваните групи при мъже с ВК вирус по уроинфекции

Показател	Възраст до 40 г.		Възраст 41-60 г.		P
	n	%	n	%	
Уроинфекции					0,257
Не	13	68,4	13	86,7	
Да	6	31,6	2	13,3	

3. Време на възникване на ВК вирусната инфекция след бъбречна трансплантация.

Свободна от заболяване преживяемост на изследвания контингент до възникване на ВК вирусната инфекция

Поради различното време на включване в проучването и различното време на проследяване, този анализ бе извършен посредством статистическите постановки на анализа на преживяемостта по метода на Каплан-Майер.

Средното време на проследяване е $6,82 \pm 6,10$ месеца в интервала от 1 до 24 месеца, а средната преживяемост до ВК вирусната инфекция е $6,82 \pm 1,15$ месеца при 95% CI от 4,56 до 9,08 месеца.

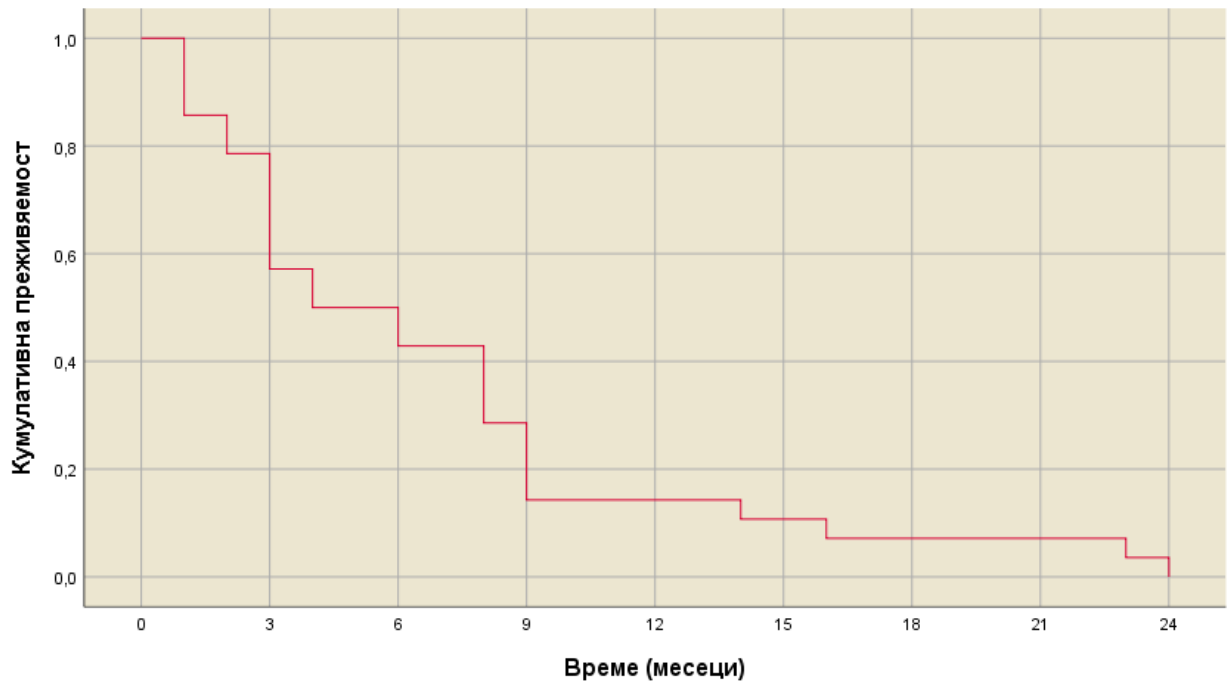
Таблица 9 представя свободната от ВК вирусна инфекция преживяемост, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

- **Най-голяма заболяемост от ВК вирусна инфекция се наблюдава до първите 3 месеца и в периода между 6-ти и 9-ти месец – по 8 случая или по 28,6% от общия брой на болелите за времето на проследяването 28 пациенти;**
- **Второ място заема периода 3 – 6-ти месец, когато са се случили 4 (14,3%) от заболяванията;**
- **Минималната регистрирана свободна от ВК вирусната инфекция преживяемост е 1 месец, а максималната – 24 месеца;**
- **6-месечната преживяемост е 42,9%, едногодишната – 14,3% и двегодишната – 0%.**

Таблица 9: Свободна от заболяване преживяемост до възникване на ВК вирусна инфекция

реме (месеци)	Кумулативна преживяемост	Стандартна грешка	Брой случаи	Кумулативен брой случаи	Брой оставащи случаи
0	1,000		0	0	28
1	0,857	0,066	4	4	24
3	0,571	0,094	8	12	16
6	0,429	0,094	4	16	12
9	0,143	0,066	8	24	4
12	0,143	0,066	0	24	4
15	0,107	0,058	1	25	3
18	0,071	0,049	1	26	2
21	0,071	0,049	0	26	2
24	0,000	0,000	2	28	0

На фиг. 10 е показана кривата на кумулативната преживяемост до възникване на ВК вирусната инфекция. От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е между 1-ия и 9-ия месец от проследяването. След това спадът на кумулативната преживяемост става по-плавен, като на 24-ия месец е 0.



Фигура 10: Свободна от заболяване преживяемост до възникване на ВК вирусна инфекция

От проведеното проучване се направиха следните изводи:

- ВК вирусните инфекции се срещат по- често в млада възраст и с по- голяма честота при мъже.
- АН при БТ с ВКV е в диапазона на нормално към високо нормално.
- В началото на БТ при пациентите с ВКV се регистрира лек анемичен синдром.
- Еритроцитурията е постоянна находка при БТ с ВКV.
- Най- голяма заболяемост от ВКV се наблюдава до първите 3месеца.
- Пациентите от двете възрастови групи се различават статистически достоверно само по сер. калии, сер. натрии и сер.хлориди;
- Значимо по-високи стойности се наблюдават при по-възрастните.
- Но и в двете възрастови групи средните стойности са в референтни граници.

3. Съпоставяне на показателите при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция и без ВК вирусна инфекция.

1. Честотно разпределение на пациентите по пол и възраст с и без ВК вирус.

Сравнителният анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по пол и възрастови групи показва, че пациентите от двете възрастови групи се

различават статистически значимо единствено по полова принадлежност. В групата с ВК вирусна инфекция значимо повече са мъжете, а в тази без ВК вирусна инфекция – жените (табл. 10). Двете изследвани групи не се различават и по абсолютната стойност на средната възраст (табл. 11).

Таблица 10: Сравнителен анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по пол и възрастови групи

Показател	Без ВК вирусна инфекция		С ВК вирусна инфекция		P
	n	%	n	%	
	Пол				
Мъже	64	66,7	34	91,9	
Жени	32	33,3	3	8,1	
Възрастови групи (години)					
До 40	48	50,0	21	56,8	0,610
41 – 60	41	42,7	16	43,2	0,886
Над 60	7	7,3	0	0,0	0,209

Таблица 11: Сравнителен анализ на възрастта при бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция

Показател	Без ВК вирусна инфекция			С ВК вирусна инфекция			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
	Възраст (години)	96	42,34	11,72	37	38,89	

2. Сравнителен анализ на мъжете по възрастови групи с и без ВК вирус по

САН, ДАН, ИТМ, ПКК, електролити, кр. захар, протеинурия, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди, пик. к-на, уроинфекции

Сравнителният анализ на показателите САН, ДАН, ИТМ и ПКК при бъбречно трансплантирани мъже с и без ВК вирусна инфекция показва, че пациентите от двете възрастови групи не се различават статистически значимо по нито един от тях и в нито една от разглежданите възрастови групи (табл. 12).

Таблица 12: Сравнителен анализ на САН, ДАН, ИТМ и ПКК при бъбречно трансплантирани мъже с и без ВК вирусна инфекция

Показатели	Възрастови групи (год.)	Без ВК вирусна инфекция			С ВК вирусна инфекция			P
		n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
		САН	До 40	29	132,76	13,99	19	
	41 - 60	32	129,22	15,30	15	132,00	16,99	0,897
ДАН	До 40	29	82,76	7,97	19	78,95	6,58	0,116
	41 - 60	32	80,31	12,44	15	82,00	7,75	0,820
ИТМ	До 40	29	23,48	4,14	19	24,65	4,24	0,507
	41 - 60	32	26,02	4,32	15	26,56	3,49	0,392
Хемоглобин	До 40	29	139,07	21,18	19	140,74	18,04	0,768
	41 - 60	32	139,25	22,72	15	137,00	19,89	0,749
Еритроцити	До 40	29	0,43	0,06	19	0,44	0,06	0,533

	41 - 60	32	0,43	0,07	15	0,44	0,06	0,443
Хематокрит	До 40	29	4,81	0,79	19	4,99	0,74	0,370
	41 - 60	32	4,71	0,89	15	5,15	0,83	0,154
Левкоцити	До 40	29	9,11	3,44	19	8,41	2,52	0,486
	41 - 60	32	8,99	3,26	15	8,14	2,62	0,380
Тромбоцити	До 40	29	254,31	74,07	19	231,21	49,38	0,448
	41 - 60	32	221,28	56,65	15	233,93	53,76	0,392

Същевременно сравнителният анализ на електролити, кр. захар, протеинурия, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди и пик. к-на при бъбречно трансплантирани мъже с и без ВК вирусна инфекция в различните възрастови групи установи, че:

- Двете изследвани групи се различават сигнификантно по показателите Сер.На, Сер.Сl, Кр. Захар, Общ белтък и Албумин;

- Статистически значимо по-високи стойности на Сер.На се наблюдават при младите мъже без ВК вирусна инфекция, а при по-възрастните статистически достоверно по-висока средна стойност имат пациентите с ВК вирусна инфекция;

- Пациентите без ВК вирусна инфекция имат сигнификантно по-високи средни стойности още при показателите Сер.Сl (до 40 г.) и Кр. Захар (и в двете възрастови групи), докато при имащите ВК вирусна инфекция се наблюдават значимо по-високи средни стойности при Общ белтък и Албумин в групата 41-60 години.

Таблица 13: Сравнителен анализ на електролити, кр. захар, протеинурия, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди и пик. к-на при бъбречно трансплантирани мъже с и без ВК вирусна инфекция, в различните възрастови групи

Показатели	Възрастов и групи (год.)	Без ВК вирусна инфекция		С ВК вирусна инфекция			P	
		n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}		SD
Сер.К	До 40	29	4,63	0,55	18	4,43	0,49	0,209
	41 - 60	32	4,61	0,47	15	4,89	0,72	0,119
Сер.На	До 40	29	141,48	2,85	18	139,44	1,82	0,007
	41 - 60	32	140,81	3,17	15	142,27	2,96	0,036
Сер.Сl	До 40	29	108,03	3,05	18	102,94	2,71	<0,001
	41 - 60	32	107,47	3,51	14	105,93	2,62	0,149
Сер.Са	До 40	29	2,56	0,18	18	2,50	0,19	0,298
	41 - 60	32	2,51	0,16	14	2,53	0,17	0,693
Сер.Р	До 40	29	1,00	0,27	18	0,96	0,17	0,584
	41 - 60	31	5,35	24,62	14	0,95	0,17	0,778
Кр. Захар	До 40	29	5,82	0,96	19	5,07	0,54	0,002
	41 - 60	32	7,16	2,65	15	5,61	1,07	0,001
Протеинурия	До 40	28	0,35	0,22	17	0,30	0,24	0,361
	41 - 60	30	0,34	0,25	14	0,29	0,20	0,588
Общ белтък	До 40	29	69,14	5,08	19	70,13	7,01	0,574
	41 - 60	32	65,27	6,64	14	69,76	3,51	0,005
Албумин	До 40	29	45,70	3,29	19	46,06	4,64	0,194
	41 - 60	32	43,92	4,09	14	46,36	2,46	0,044
Холестерол	До 40	29	5,02	0,88	18	5,14	1,13	0,734
	41 - 60	32	5,45	0,94	14	4,91	0,69	0,077
Триглицериди	До 40	29	1,60	0,62	18	2,03	1,24	0,237
	41 - 60	32	1,98	1,04	14	2,00	0,81	0,496
Пик. к-на	До 40	29	401,62	105,10	18	356,74	73,65	0,134
	41 - 60	32	371,38	65,56	15	343,33	88,91	0,230

3. Сравнителен анализ на БТ пациенти с и без ВК вирус по показател кръвни групи АВО

Сравнителният анализ на показателите бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по основно заболяване и кръвна група показва, че пациентите от двете групи не се различават статистически значимо по нито един от тях (табл. 14).

Таблица 14: Сравнителен анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по основно заболяване и кръвна група

Показател	Без ВК вирусна инфекция		С ВК вирусна инфекция		P
	n	%	n	%	
Основно заболяване					
Хроничен гломерулонефрит	41	42,7	15	41,7	0,927
ХБН	15	15,6	7	19,4	0,789
Захарен диабет	9	9,4	3	8,3	0,890
АДБП	12	12,5	3	8,3	0,704
Вродена аномалия	6	6,3	4	11,1	0,569
Хроничен пиелонефрит	5	5,2	1	2,8	0,896
Други	8	8,3	3	8,3	0,726
Кръвна група					
0	14	18,2	8	26,7	0,477
A	36	46,8	15	50,0	0,934

B	20	26,0	7	23,3	0,967
AB	7	9,1	0	0,0	0,203

5. Съпоставяне на времето на диализно лечение и наличието на остатъчна урина преди бъбречната трансплантацията при пациенти с и без ВК вирус

От табл. 15 и 16 става ясно, че бъбречно трансплантираните пациенти с и без ВК вирусна инфекция не се различават сигнификантно по време на диализно лечение и остатъчна урина преди бъбречната трансплантацията.

Таблица 15: Сравнителен анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по време на диализно лечение

Показатели	Без ВК вирусна инфекция			С ВК вирусна инфекция			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Време на диализно лечение	96	31,89	30,92	36	37,19	37,92	0,832

Таблица 16: Сравнителен анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по наличието на остатъчна урина преди бъбречната трансплантацията

Показател	Без ВК вирусна инфекция		С ВК вирусна инфекция		P
	n	%	n	%	
Наличие на остатъчна урина преди бъбречната трансплантацията					0,517
Анурия	27	28,4	7	18,9	
Олигурия	29	30,5	12	32,4	
Адекватна диуреза	39	41,1	18	48,6	

Изводи

1. Пациентите от двете възрастови групи с и без ВКV се различават статистически значимо единствено по пола принадлежност. В групата с ВК вирусна инфекция значимо повече са мъжете, а в тази без ВК вирусна инфекция – жените
2. Двете изследвани групи се различават сигнификантно по показателите Сер.Na, Сер.Cl, Кр. захар, Общ белтък и Албумин.

4. Оценка на влиянието на ВК вирусната инфекция върху бъбречната функция сред БТ пациенти

4.1. Сравнителен анализ на бъбречната функция при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирус в различните възрастови групи.

Материали и методи

В направлението за амбулаторно наблюдение на бъбречно трансплантирани пациенти към клиниката по нефрология и трансплантация за ВК вирус се проследяват всички бъбречно трансплантирани пациенти в ранният посттрансплантационен период, както и тези при които е регистрирано влошаване на бъбречната функция.

Като изходен материал използвахме плазма и урина. Изолирахме вирусна ДНК, която амплифицирахме чрез Real Time PCR метод

Скоростта на гломерулна филтрация е изчислена по формулата MDRD въз основа на концентрацията на серумния креатинин. Всички резултати са представени като стойности в мерни единици в системата SI.

Стадиране на ХБЗ, според препоръките на KDIGO-2012г са както следва:

СТАДИРАНЕ НА ХРОНИЧНОТО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ (ХБЗ) СПОРЕД eGFR В ML/MIN/1.73M		
СТАДИЙ	EGFR	ОПИСАНИЕ
I	над 90	Нормална или висока гломерулна филтрация
II	60-89	Леко намалена гломерулна филтрация
IIIA	45-59	Леко до умерено намалена гломерулна филтрация
IIIB	30-44	Умерено до силно намалена гломерулна филтрация
IV	15-29	Силно намалена гломерулна филтрация (преддиализен период)
V	под 15	Бъбречна недостатъчност (терминална, диализен период)

Таблица 17

Влияние на ВК вирусната инфекция сред БТ пациенти върху бъбречната функция се установява до първата година след БТ – имащите ВК вирусна инфекция са със сигнификантно по-високи стойности на сер. креатинин и в двете възрастови групи. На втората година след БТ средните стойности на креатинина в групата с ВК вирусна инфекция отново са по-високи, но само в алгебричен план, без статистическа достоверност. Това по всяка вероятност се дължи на сравнително малкия брой случаи (табл. 18).

Средната стойност на сер. креатинин при последната визита във възрастовата група до 40 години без ВКV инфекция е 117,17мкмол/л, изчислена ГФ 63мил/мин, в групата с ВКV е 157,05мкмол/л, $p < 0.001$ и изчислена ГФ 43мил/мин.

Средната стойност на сер. креатинин при последната визита във втората възрастова група /41-60год./ без ВКV е 109,33мкмол/л, GFR 61 мкмол/л, в групата с ВКV- 169,53мкмол/л, изчислена ГФ 37мил/мин.

Средната стойност на сер. креатинин на първата година във възрастова група до 40 години без ВКV е 117,42мкмол/л, GFR 62мл/мин, в групата с ВК 157,35мкмол/л, GFR 42мл/мин
Средната стойност на сер. креатинин на първата година от БТ във втората възрастова група / 41-60год/ без ВКV е 98,44мкмол/л и изчислена ГФ 72мл/мин , в групата с ВКV е 152,08 мкмол/л, $p < 0.007$ и GFR 42мл/мин.

От получените резултати се вижда , че ВКV инфекция при БТ пациенти води до значимо намаляване на бъбречната функция

Таблица 18: Сравнителен анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по показатели на бъбречната функция в двете възрастови групи

Показатели	Възрастови (години)	групи	Без ВК вирусна инфекция			С ВК вирусна инфекция			P
			n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Креатинин при последната визита	До 40		48	117,17	32,27	20	157,05	67,06	0,022
	41 - 60		41	109,33	36,57	15	169,53	61,01	<0,001
Креатинин на първата година от БТ	До 40		33	117,42	33,05	17	157,35	53,98	0,008
	41 - 60		25	98,44	28,62	12	152,08	54,53	0,001
Креатинин на втората година от БТ	До 40		10	112,50	17,21	14	145,00	59,84	0,154
	41 - 60		4	123,75	58,47	12	156,58	46,25	-

* - групите без статистическа представителност не участват в анализа

4.2. Сравняване на бъбречната функция в зависимост от репликацията на ВК вируса. - времето на поява / в месеци/на ВК вируса след БТ и степента на репликация

Проведеният корелационен анализ не установи наличие на зависимост между показателите на бъбречната функция, времето на поява на ВК вирусна инфекция след БТ и степента на репликация (табл. 19).

Таблица 19: Корелационни коефициенти между показателите на бъбречната функция, времето на поява на ВК вирусна инфекция след БТ и степента на репликация

Показатели	Степен на репликация
Креатинин при последната визита	0,147
Креатинин на първата година от БТ	0,020
Креатинин на втората година от БТ	0,231
Време на поява след БТ	-0,194

4.3. Анализирание на бъбречната функция след бъбречната трансплантация при пациенти с и без ВК вирусна инфекция за проследявания период от време.

Проведеният сравнителен анализ на БТ пациенти с и без ВК вирусна инфекция по бъбречната функция установи сигнификантна разлика между двете групи и в трите момента на измерване. Значимо по-високи средни стойности на креатинина се наблюдават в групата с ВК вирусна инфекция (табл. 20).

Таблица 20: Сравнителен анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по бъбречната функция

Показатели	Без ВК вирусна инфекция			С ВК вирусна инфекция			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Креатинин при последната визита	96	114,53	36,41	35	162,40	63,91	<0,001
Креатинин на първата година от БТ	62	108,76	32,09	29	155,17	53,29	<0,001
Креатинин на втората година от БТ	16	112,00	31,58	26	150,35	53,28	0,007

Изводи:

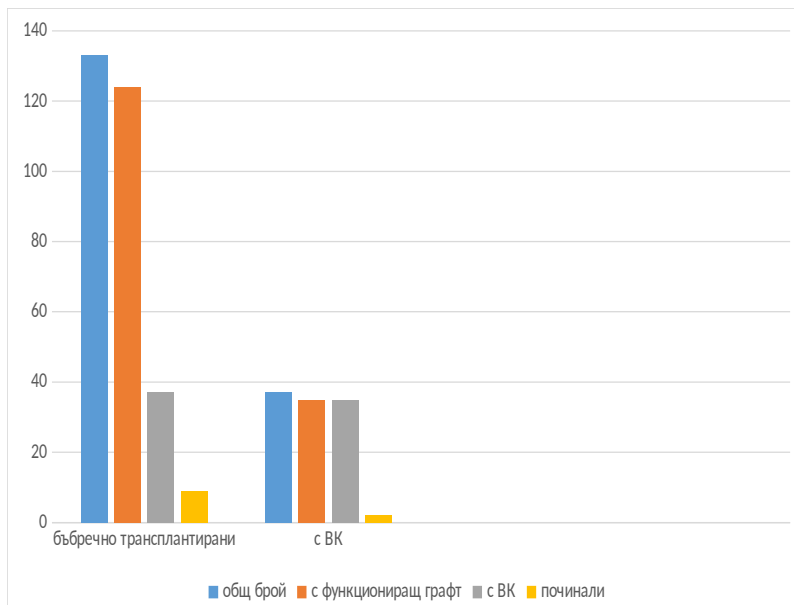
- Въз основа на направеният анализ се установи , че ВК вирусните инфекции оказват влияние върху бъбречната функция .
- ВК вирусните инфекции водят до статистическо достоверно повишаване на стойностите на серумния креатинин и намаляване на ГФ през целия наблюдаван период.

5. Анализирание на честотата за развитие на ВК вирусни инфекции при бъбречно трансплантирани пациенти с различна продължителност на бъбречната трансплантация в зависимост от различни показатели.

Познаването на рисковите фактори за възникването на ВК вирусната инфекция е важно за определяне на индивидуалния подход в терапевтичното поведение и предотваряването на загубата на графта и реципиента.

Методи и материали

В проучването са включени 133 бъбречно трансплантирани пациенти , с функциониращ графт са 124, 9 /7%/ пациенти са починали . От общата популация ,37 са с ВК вирусна инфекция , като от тях 2 /22%/ са с ВК вирусна инфекция и са починали , при тях бъбречната трансплантация е протекла с отложена ф-ция на графта, високи стойности на сер. креатинин, остра р-ция на отхвърляне и двамата са трансплантирани от жив донор.



Фигура 11

5.1 Определяне на честотата на ВК вирусните инфекции в зависимост от различни фактори в популацията на БТ пациенти с различна продължителност на бъбречната трансплантация.

Сформират се две групи:

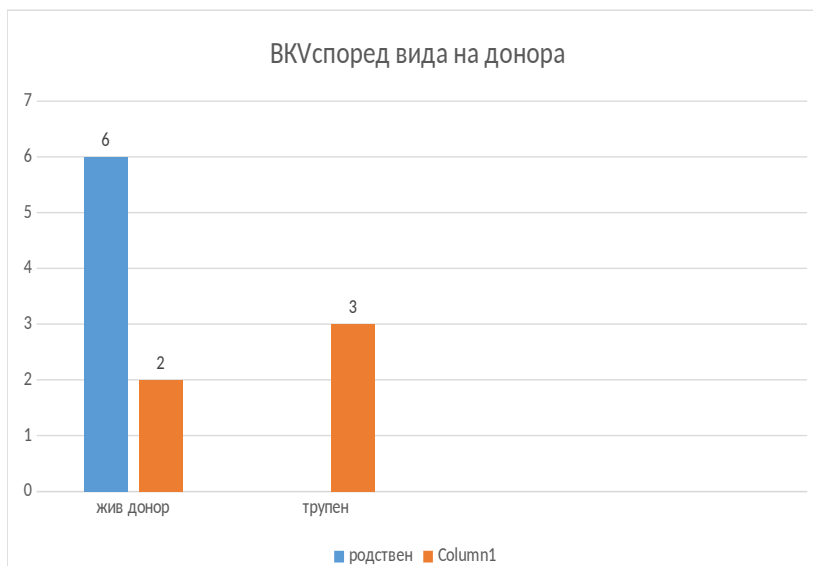
5.1.1 продължителност от 3 до 24месеца-група А.

5.1.2 продължителност от 25 до 60месеца-група В

В първата наблюдавана група- група А с продължителност на БТ от 3 до 24месеца са 11/30%/ пациента. 10/91%/ са били включени на ХДЛ от 7 до 74месеца и само 1/9%/ е трансплантиран преди започване на ХДЛ.

1. ВК вирусни инфекции според вида на донора .

От тези 11пациенти 3/27%/ са от трупен донор , 8/73%/ са от жив донор, от тях 6/55%/ са от жив родствен донор и 2/18%/ са от жив неродствен донор.

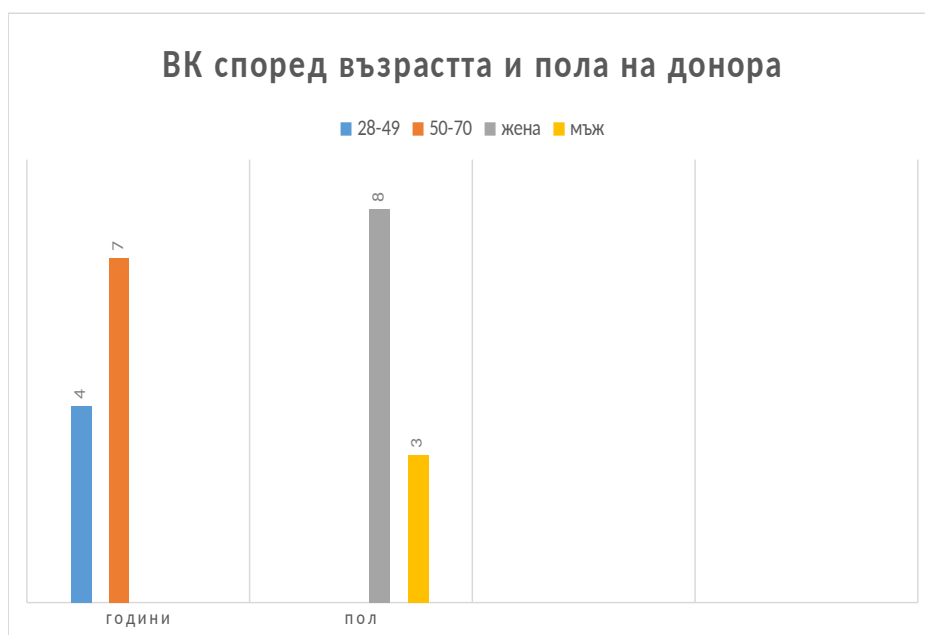


фигура 12

Установява се ,че BK вирусните инфекции са по-чести при пациенти трансплантирани от жив донор

2.BKV според възрастта и пола на донора.Донорите на възраст от 28 до 49години са 4 , а от 50 до 70години са

7.Донорите от женски пол са 8/73%/, а от мъжки пол са 3/27%/.



Фигура 13

Установява се че честотата на BK вирусните инфекции при БТ пациенти при донорите от женски пол и при по-възрастните донори е значимо по-голяма.

3.BK вирусни инфекции в зависимост от основното бъбречно заболяване.

7/64%/ са с хистоморфологично доказан чрез провеждане на ПББ хроничен гломерулонефрит. 3/24%/ са с ХБН и 1/9%/ е с болест на Фабри.



Фигура 14

4. ВК според остатъчна диуреза/количеството урина отделено за 24 часа/

4/36%/ пациента преди трансплантацията са били в анурия, 7/64%/ са имали диуреза над 500мл.

Наличието на диуреза е фактор , който има по- голямо отношение в развитието на ВК вирусните инфекции.

5. ВК вирусни инфекции при остра реакция на отхвърляне на графта.

Реакциите на отхвърляне на бъбречният трансплантат се дефинират като тъканно увреждане от ефекторните механизми на алоимунния отговор.

В проследяваната група 4/36%/ от пациентите са с остра р-ция на отхвърляне доказана чрез провеждане на ПББ.

Това е наложило прилагането на мощна имunosупресивна терапия включително и поликлонално антитяло.

6. В наблюдавата група с ВК вирусна инфекция и с продължителност на БТ от 3 до 24 месеца по отношение на показателите АН, ИТМ и Хб не се наблюдава значима разлика

7. ВК вирусни инфекции според стойностите на сер. креатинин и изчислената ГФ по формулата MDRD.

Само 1/9%/ пациент е с горно гранични стойности на сер. креатинин -95мкмол/л, всички останали -91% са с нарушена бъбречна ф-ция, сер. креатинин в диапазона 130- 263мкмол/л или средна стойност- 195,5мкмол/л

Изчислената ГФ на първата година от БТ е със средна стойност- 43,5мл/мин

8. ВК според стойностите на кръвната захар

Хипергликемия – стойност на кр. захар над 6,1 се регистрира при 2/18%/ пациенти, които са без антидиабетни ср-ва, оставени на диета. Нормогликемия има при 9/82%/ , като от тях само един е отключил стероиден диабет и е на инсулинотерапия с добър гликемичен контрол.

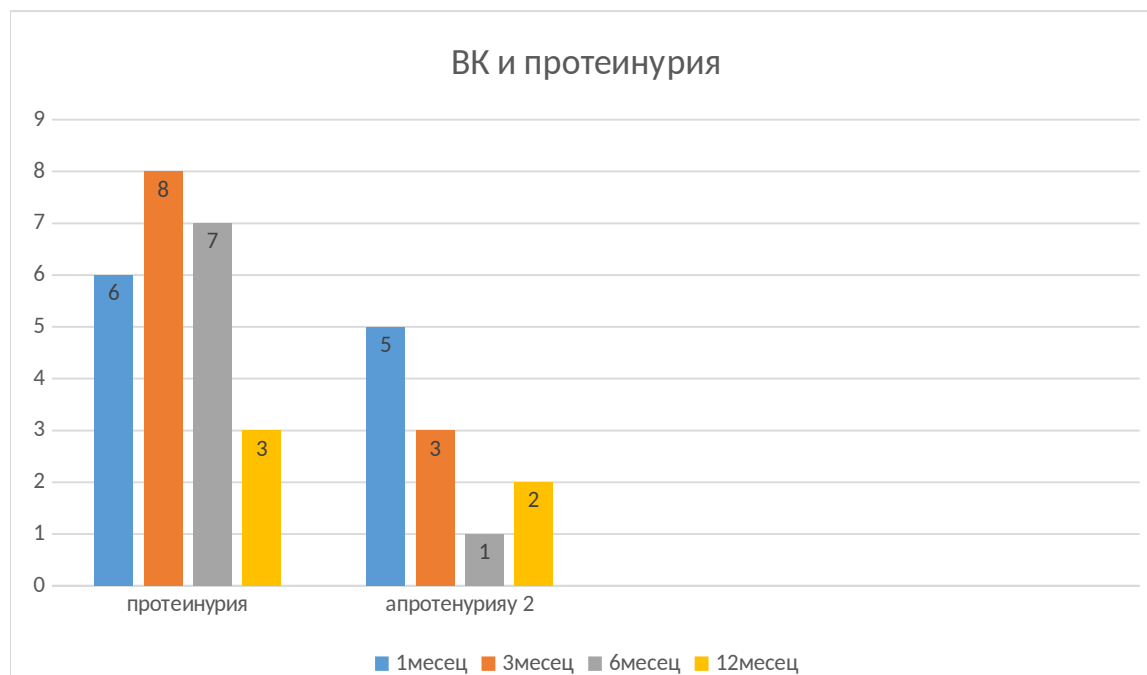
9. Протеинурия и ВК вирусни инфекции

Протеинурията се дефинира като екскрецията на белтък в 24ч урина в количество над 0,15гр/24ч. Проследена е протеинурията на 1-ия, на 3-ия, на 6-ия и на 12-ия месец от БТ.

На първият месец 5/45%/ са апротеинурични, 6/55%/ са с регистрирана нискостепенна протеинурия.

На третия месец 3 от 11 пациенти – 27% са апротеинурични, 8/73%/ са с нискостепенна протеинурия.

На шестия месец само 1 от 8 пациенти – 14% е апротеинуричен, 7/86% са с нискостепенна протеинурия. На дванадесетия месец – 2 от 5 пациенти или 40% са апротеинурични, 3/60%/ са с нискостепенна протеинурия.



Фигура 15

10. Отложена функция на графта

Терминът отложена функция на присадката /DGF/ е бил използван , за да се опише слабо функциониране на бъбречните присадки, които възстановяват функцията си няколко дни до седмици след трансплантацията. Независимо от експоненциалното усъвършенстване на БТ, универсално определени критерии за DGF не са установени. Независимо от това , различните индекси , включително обема на отделената урина, необходимост от диализно лечение и сер. креатинин са били използвани за определяне на DGF.

Като цяло отделянето на урина по- голямо от 20мл/кг/ден непосредствено в следоперативния период е добър клиничен показател за нормална бъбречна функция. Използването на диурезата като индикация за началото на функцията на алографта, обаче е ограничена в случаите , когато голям обем урина все още се произвежда от собствените бъбреци. Голямата диуреза от нативните бъбреци в непосредствения следоперативен период може да доведе до заблуда за ранно функциониране на присадката.

Необходимостта от провеждане на диализа в първата посттрансплантационна седмица също е свързано с DGF.

Повишената концентрация на сер. креатинин по- голяма от 400мкмол/л една седмица след трансплантацията се предполага , че е по- чувствителен и по- специфичен критерии за DGF.

Терминът бавно функциониране на присадката се използва , за да се опишат неолигурични пациенти , които обикновено не се нуждаят от диализа , но при които се наблюдава забавено спадане на сер. креатинин.

В наблюдаваната група 5/45%/ са с отложена функция на графта, като 4 от тях са с множество урологични интервенции- поставяне на постоянен уретрален катетър, стентове поради наличните УЗ и КТ данни за хидронефроза .Увреждането , което се получава при урологичните интервенции допринася за активиране на инфекцията. Наличието на механично или химично увреждане може да развие остра инфекция или да реактивира латентна ВК вирусна инфекция.

-1/19%/ е с кръстосана БТ – наложило прилагането на четворна имunosупресивна терапия , включително и поликлонално антитяло

- Пациентите са със средна стойност на сер. креатинин -177,5мкмол/л и изчислена ГФ със средна стойност- 51,5мл/мин

-Всичките пациенти са с нисък хемоглобин и лек анемичен синдром- със средна стойност на хемоглобина 104,5гр/л

11. Според микробиологичното изследване на урина

4/36%/ са с положителни урокултури- наличие на бактериален растеж.

В наблюдаваната група в началото на БТ всички пациенти са с отложена функция на графта и нарушена бъбречна функция – сер. креатинин -181мкмол/л, изчислена ГФ – 45мл/мин

На първата година от БТ персистира нарушената бъбречна функция – средна стойност на сер. креатинин 177,5мкмол/л, изчислена ГФ -33мл/мин

Пациентите в началото на БТ са с ниски стойности на хемоглобина- средна стойност 112гр/л , на първата година от БТ има подобрене в стойностите му- средна стойност 141гр/л .

12. Кръвни групи.

7пациента-64% са с кръвна група „А“, 2/18%/ са с кръвна група „О“, и 2/18% / са с „В“
Преди БТ 5/45%/ са с кръвопреливане, след БТ нито един няма кръвопреливане.

13. Време на поява на ВК вирусните инфекции след БТ:

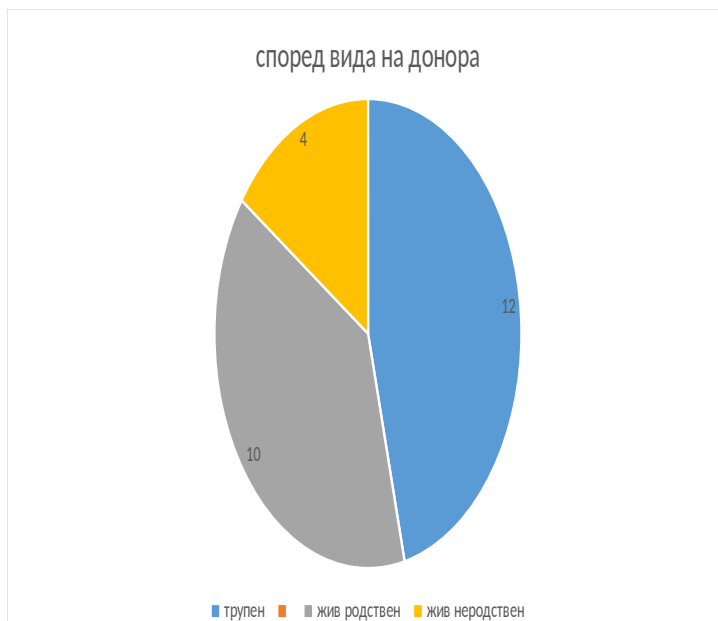
- Между 1-3месец от БТ ВК вируса е бил регистриран при 4пациента-36%
- -между 4-6месеца при 6 пациента/55%
- При 1/18%/ пациент е регистриран вируса на 9месец от БТ.

5.1.2. Във втората наблюдавана група- група В с продължителност на бъбречната трансплантация от 25 до 60месеца са 26 пациента.От тях 21пациенти са били на диализно лечение с продължителност – от 5 до 138 месеца, и 5 са трансплантирани преди започване на диализно лечение.

1.ВК вирусни инфекции според вида на донора.

От тези 26 БТ пациенти 12 са от трупен донор , 14 са от жив донор – като от тях 10 са от жив родствен донор и 4 са от жив неродствен донор.

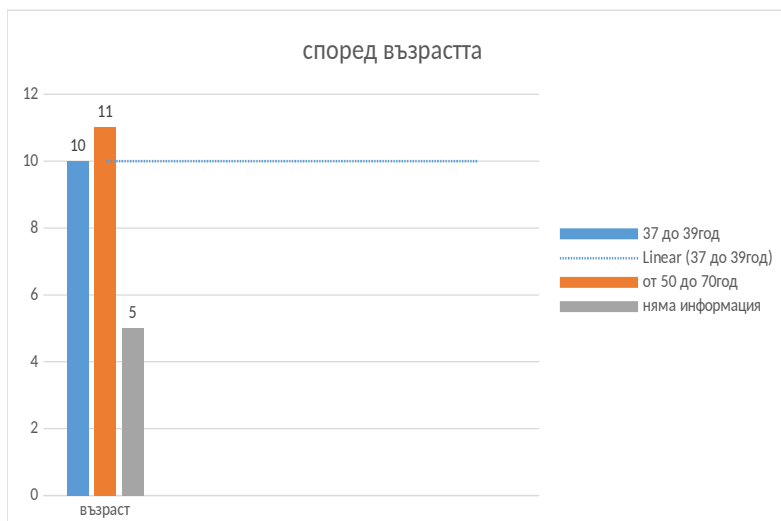
Установява се , че ВК вирусните инфекции във втората наблюдавана група са по- чести при бъбречно трансплантирани пациенти от жив донор.



Фигура 16 според вида на донора

2. Според възрастта и пола на донора.

Донорите на възраст от 37 до 39години са 10, а от 50до 70години са 11 , за 5 донора нямаме информация за възрастта.



фигура 13 според възрастта на донора

Донорите от женски пол са 15, от мъжки пол са 8 , за 3 донори нямаме информация за пола.

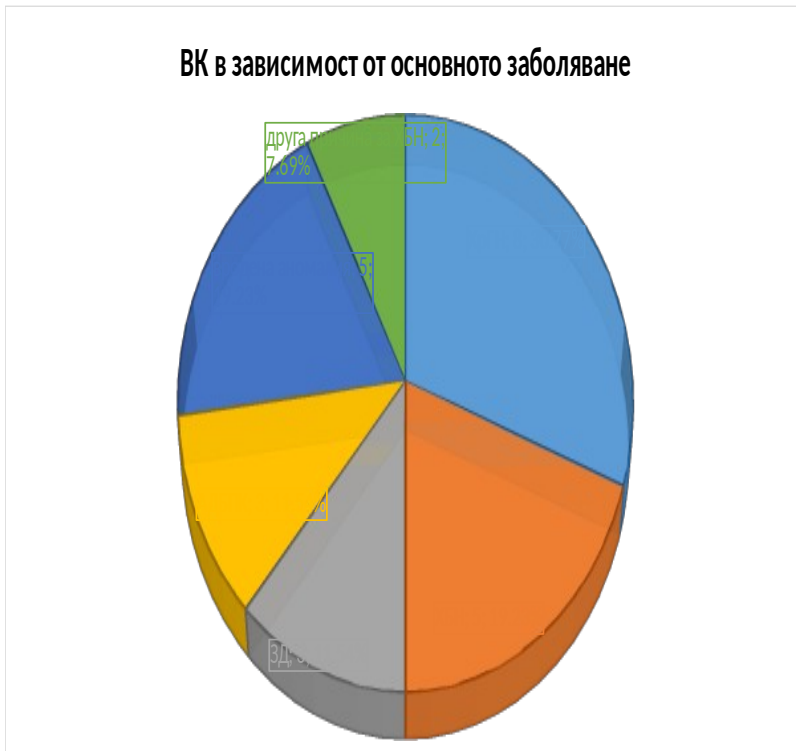


Фигура 17 според пола на донора

Въз основа на получените резултати се направи следният анализ, че ВК вирусни инфекции се установяват по – често при донорите от женски пол и при по- възрастни донори.

3. ВК вирусни инфекции в зависимост от основното заболяване.

От пациентите с ВК – 8-31% са с хистоморфологично доказан ХГН, 5 -19% са с ХБН, 3-12% са със захарен диабет,3-12% са с АДБПК, 5-19% са с вродена аномалия, 2 -8% са с други причини за БТ/ сарком на Юинг и с-м на Алпорт/.

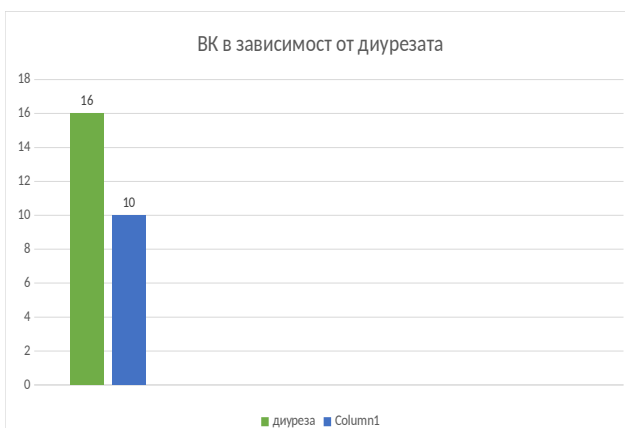


Фигура 18: ВК в зависимост от основното заболяване

От получените резултати се установи , че популацията на бъбречно трансплантираните пациенти с ВК вирус е най- голяма при тези с хистоморфологично установен чрез ПББ – ХГН.

4. ВК вирусни инфекции според остатъчна урина.

В наблюдаваната група 10 бъбречно трансплантирани са били в анурия, 16 са имали диуреза над 500мл /24ч.



Фигура 19 ВК в зависимост от диурезата

5. ВК и ОРО

В проследяваната група от 26 пациенти с ВК – 10 са били с ОРО, което е наложило прилагането на по- мощна имуносупресивна терапия.

6. ВК и бъбречна функция

В наблюдаваната група сер. креатинин е в диапазона 72-992мкмол/л или средна стойност 532мкмол/л, 1 БТ е с нормален сер. креатинин и ГФ – GFR MDRD -102мл/мин при последната визита.

На първата година от бъбречната трансплантация сер. креатинин е със средна стойност 171мкмол/л, като запазена бъбречна функция са имали 2 пациента – с ГФ – GFR MDRD- 99,5мл/мин, на втората година от БТ тази бройка е 2 - ГФ – GFR MDRD -96мл/мин



Фигура 20

Изводи

Въз основа на направеното проучване за честотата на ВК вирусни инфекции в зависимост от различни фактори в двете сформирани групи с различна продължителност на бъбречната трансплантация се установи и за двете групи:

- По – голяма честота при пациентите трансплантирани от жив родствен донор
- По –голяма честота при донори от женски пол и при по- възрастни донори
- По- голяма честота при хистоморфологично доказани ХГН
- По- голяма честота при наличието на остатъчна диуреза
- По- голяма честота при ОРО и при отложена функция на графта
- По- голяма честота при БТ пациенти с кръвна група „А“

VI.Анализиране на имunosупресивната терапия при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция

6.1 Определяне на значимостта на микофенолат за честотата на ВК вирусните инфекции

1. Материали и методи.

2. В проучването са включени 133БТ пациенти , от които 128/96%/ са на терапия с микофенолат . В съотношението 95мъже и 33 жени /2,8:1/,70са трансплантирани от трупен донор и 58 от жив донор /1,2:1/ , на възраст от 20 до 69години.

Лечението и наблюдението на пациентите е осъществено в Клиника по нефрология и трансплантация на УМБАЛ“Александровска“- София за период от 2014г до март 2018г

Имуносупресивната терапия на пациентите с микофенолат е в различна комбинация от кортикостероиди ,циклоспорин А, такролимус, сиролимус и еверолимус. Дневната доза на микофенолат е 500мг-2000мг, разделена на два приема през равен интервал от време.

В групата без микофенолат са 5/4%/ бъбречно трансплантирани пациенти в съотношение 3мъже: 2жени , двама са от трупен донор и трима от жив донор , на възраст от 23 до 51години.

Резултати и обсъждане

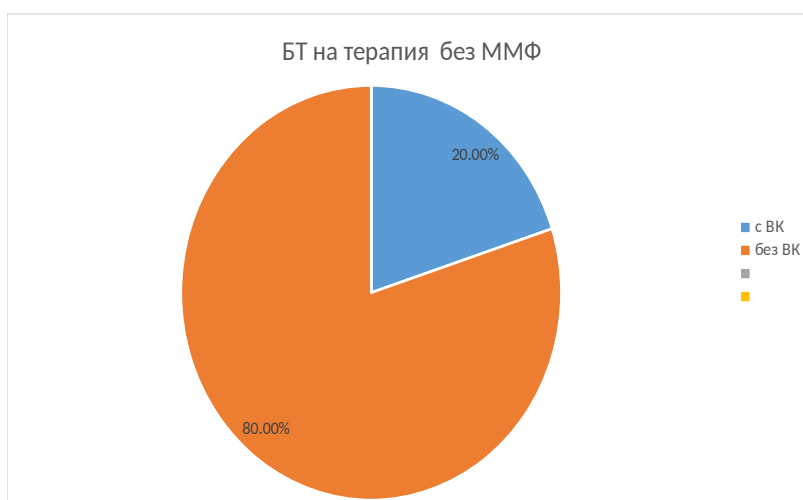
В проучваната група с микофенолат се установява честота на ВК вирусните инфекции 28,1% , в групата без микофенолат 20%

Честота на ВК вирусните инфекции в групата с микофенолат



Фигура 21

Честота на ВК вирусните инфекции в групата без ММФ



Фигура 22

При определяне честотата на ВК вирусните инфекции в групата на лечение с ММФ и без ММФ се получиха резултати , които нямат статистическа достоверност между честотите.

При характеризирание на функцията на графта основен параметър е сер. креатинин измерен по ензимен метод и определяне на ГФ – изчислена по MDRD.

В групата с ВК сер. креатинин е със средна стойност 533мкмол/л и изчислена ГФ-54мил/мин

В групата без ВК сер. креатинин е 152мкмол/л ,ГФ - 64мил/мин /24-104мил/мин/.

Сер. креатинин в началото на бъбречната трансплантация в групата с ВК е 390мкмол/л , ГФ – 68мил/мин ,

В групата без ВК сер. креатинин е 153мкмол/л , ГФ 67мил/мин .

На първата година след бъбречната трансплантация сер. креатинин в групата с ВК е 173мкмол/л , ГФ -53мил/мин-

В групата без ВК сер. креатинин -127мкмол/л ,ГФ - 66мил/мин

На втората година от БТ групата с ВК имат сер. креатинин 305мкмол/л , ГФ 54мил/мин ,

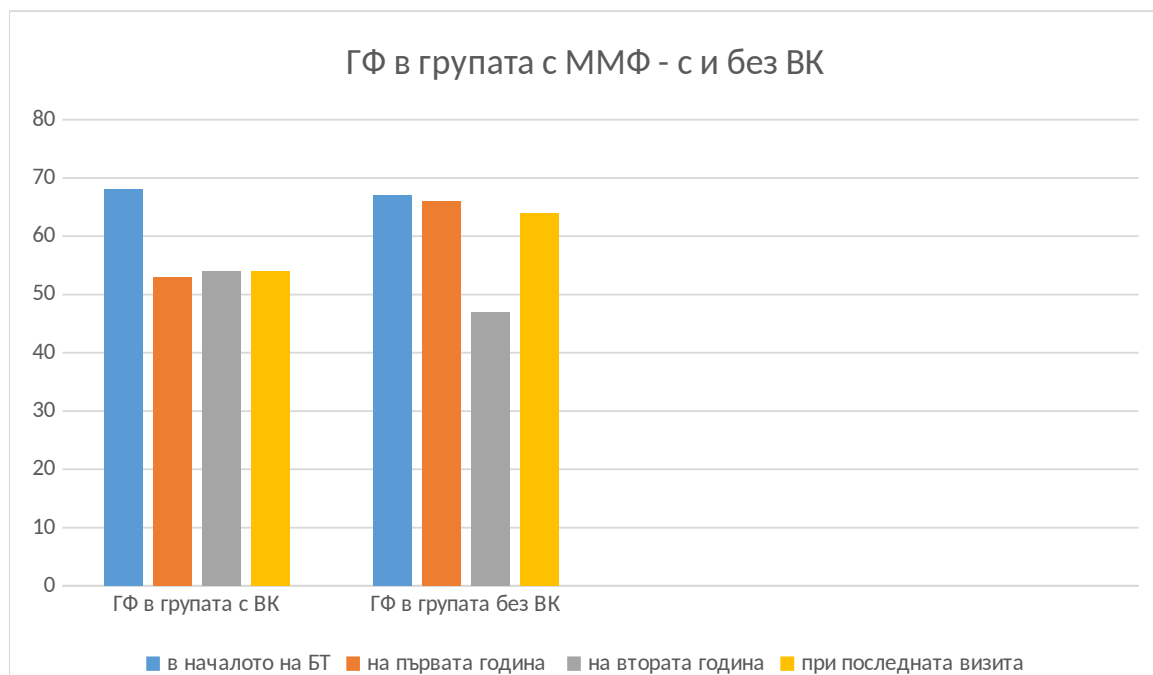
В групата без ВК сер. креатитин е от 157мкмол/л ,ГФ 47мил/мин

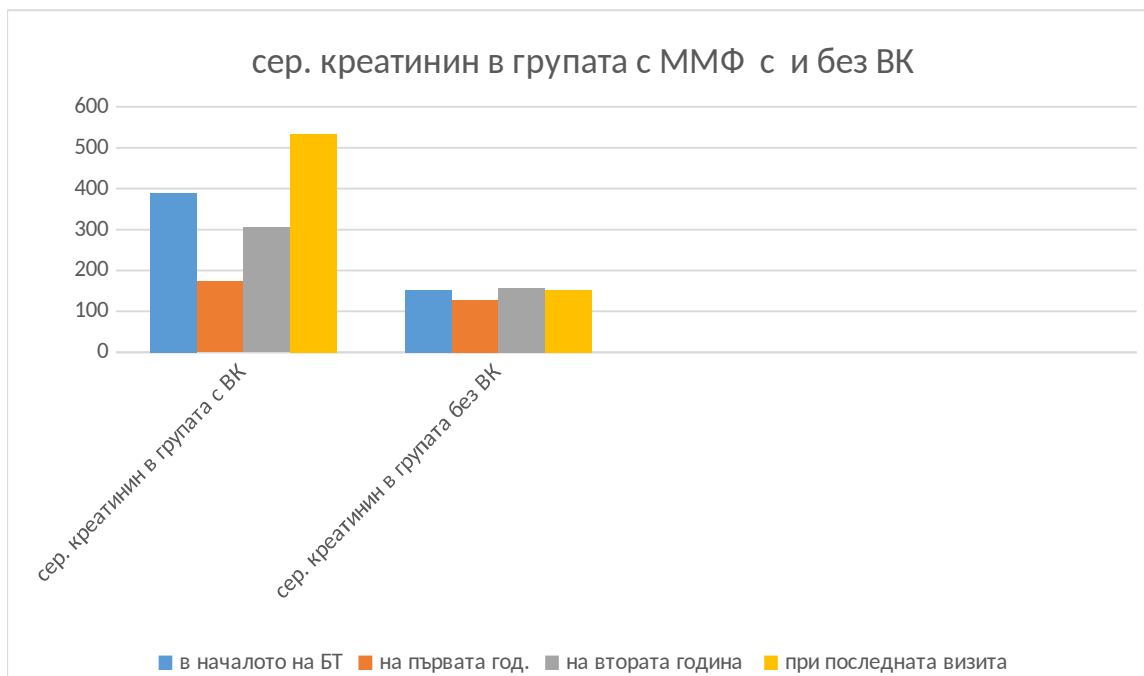
В групата без употреба на МФ - сер. креатинин при последната визита е 100мкмол/л, изчислена ГФ 68мил/мин ,

с ВК и без МФ сер. креатинин при последната визита е 89мил/мин, ГФ 87мил/мин , в началото на БТ сер. креатинин 76мкмол/л, ГФ 100мил/мин, на първата година от БТ сер. креатинин 74мкмол/л, ГФ 101мил/мин, на втората година сер. креатинин 77мкмол/л, ГФ 98мил/мин

В групата без ВК сер. креатинин при последната визита е 100мкмол/л , ГФ 68мил/мин ,на първата година сер. креатинин е 71мкмол/л ,ГФ 97мил/мин

Фигура 23





Фигура 24

Изводи

1.лечението с ММФ не влияе върху честотата на ВК вирусните инфекции

2.лечението с ММФ през проследяваният период в групата с ВК и в групата без ВК се установи че ММФ оказва влияние върху бъбречната функция и ГФ при БТ и повлиява реактивацията на вируса .

6.2 Анализирани значимостта на такролимус и циклоспорин А за честотата на ВК вирусните инфекции

Проучени са 128 бъбречно трансплантирани пациенти. Първично на лечение с такролимус-програф, адваграф са 118. На терапия с програф са 40пациенти , на терапия с адваграф са 78бъбречно трансплантирани. При 8 от пациентите с регистрирана ВК вирусна инфекция има промяна в имunosупресивната терапия – първично са били на терапия с такролимус която впоследствие е заменена с циклоспорин А , само един пациент с ВК е на терапия с циклоспорин А от самото начало на БТ.

Пациентите на лечение с програф са 40 и са в съотношение мъже:жени 27:13, на възраст от 22 до 69години, според вида на донора в съотношение трупен: жив 1:4, като от жив родствен донор са трансплантирани 21 пациенти , а от жив неродствен са 11.

От тях без ВК вирусна инфекция са 32 бъбречно трансплантирани , с ВК са 8 БТ пациенти. Проследена е бъбречната функция и ГФ в началото на бъбречната трансплантация, на първата година , на втората година и при последната визита

В групата на терапия с програф без ВК вирусна инфекция сер. креатинин в началото на БТ е 135мкмол/л ,ГФ – 68 мил/мин

На първата година от БТ сер. креатинин е 129мкмол/л ,ГФ 56мл/мин /

На втората година сер. креатинин – 142мкмол/л , ГФ –43мл/мин

При последната визита сер. креатинин – 155мкмол/л, ГФ 64мл/мин

В групата на лечение с програф и ВК вирусна инфекция са 8 -сер. креатинин в началото на БТ е 117мкмол/л , ГФ –65мл/мин , на първата година сер. креатинин -133мкмол/л , ГФ 53мл/мин , на втората година 152мкмол/л , ГФ 42мл/мин. /, при последната визита сер. креатинин-180мкмол/л /, ГФ 55мл/мин

	Сер. креатинин в началото на БТ	ГФ в началото на БТ	Сер. креатинин. На първата година след БТ	ГФ на първата година	Сер. креатинин на втората година	ГФ на втората година	Сер. Креатинин при последната визита	ГФпри последна визита
С програ ф без ВК	65-205 Ср. Стойност 135	26-109 68	77-180 129	36-76 56	82-202 142	28-58 43	67-242 155	25-103 64
С програ ф с ВК	76-157 Ср.стойност 117	40-90 65	74-191 133	32-74 53	80-224 152	27-57 42	89-272 181	23-87 55

Таблица 21



Фигура 25

Анализираната група на лечение с адваграф включва 78 бъбречно трансплантирани пациенти. Като в началото на БТ на лечение с адваграф са били 86БТ , но поради установяването на висок титър на ВК терапията с такролимус е заменена със циклоспорин А.

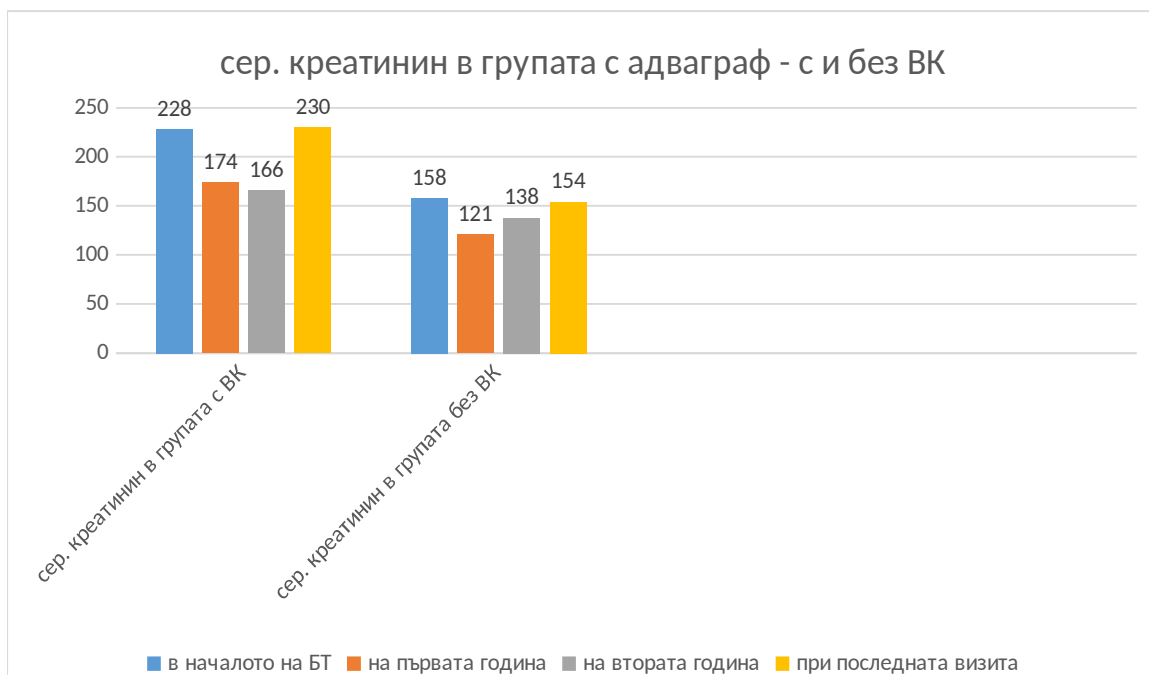
Разпределението мъж:жена е в съотношение 3,3:1, на средна възраст 41+/-20год, според вида на донора- съотношението трупен : жив- 2,9:1.

В проучваната група на лечение с такролимус- адваграф без ВК вирусна инфекция са 58 БТ. Анализирани са стойностите на сер. креатинин по ензимен метод в началото на БТ, на първата година след БТ, на втората година и при последната визита и изчислена ГФ по формулата MDRD.

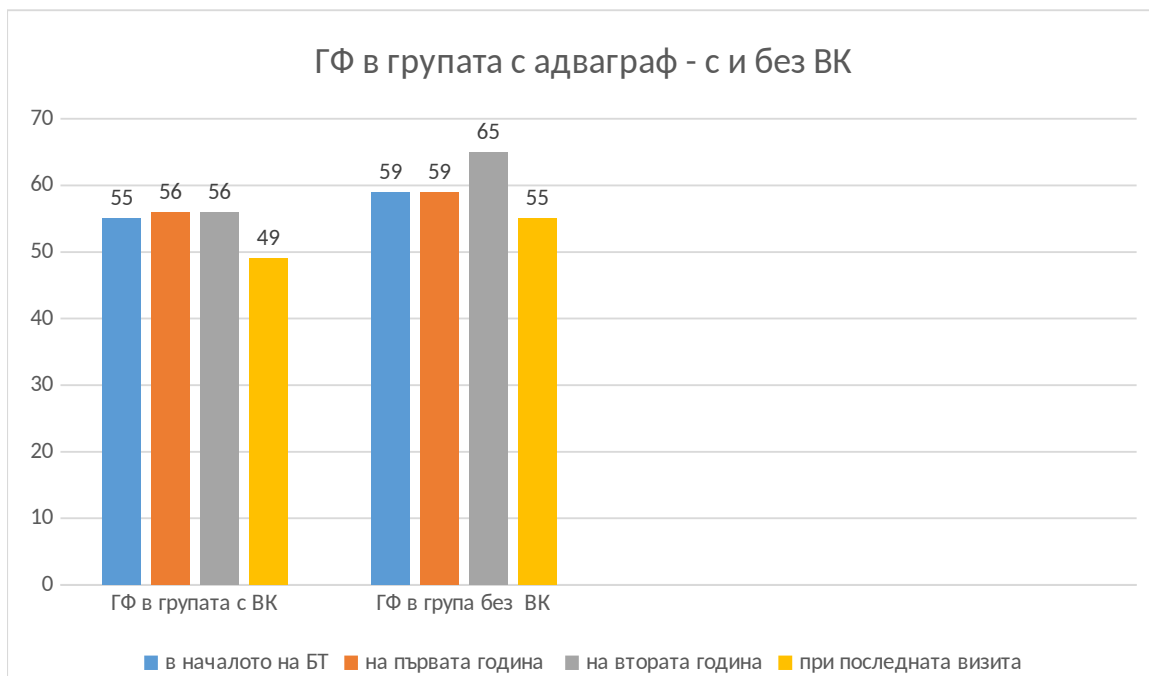
Сер. креатинин в началото е 158мкмол/л , ГФ - 59мл/мин

На първата година -121мкмол/л , ГФ 59мл/мин , на втората година сер. креатинин 138мкмол/л , ГФ 65мл/мин , при последната визита сер. креатинин 154мкмол/л, ГФ 55мл/мин .

Анализираната група на лечение с адваграф и с ВК вирусна инфекция включва 20БТ. При тях проследяваните показатели имат следните стойности- сер. креатинин в началото 228мкмол/л , ГФ 55мл/мин на първата година- сер. креатинин 174мкмол/л , ГФ 56мл/мин , на втората година сер. креатинин 166мкмол/л , ГФ 56мл/мин и при последната визита сер. креатинин 230мкмол/л , ГФ 49мл/мин.

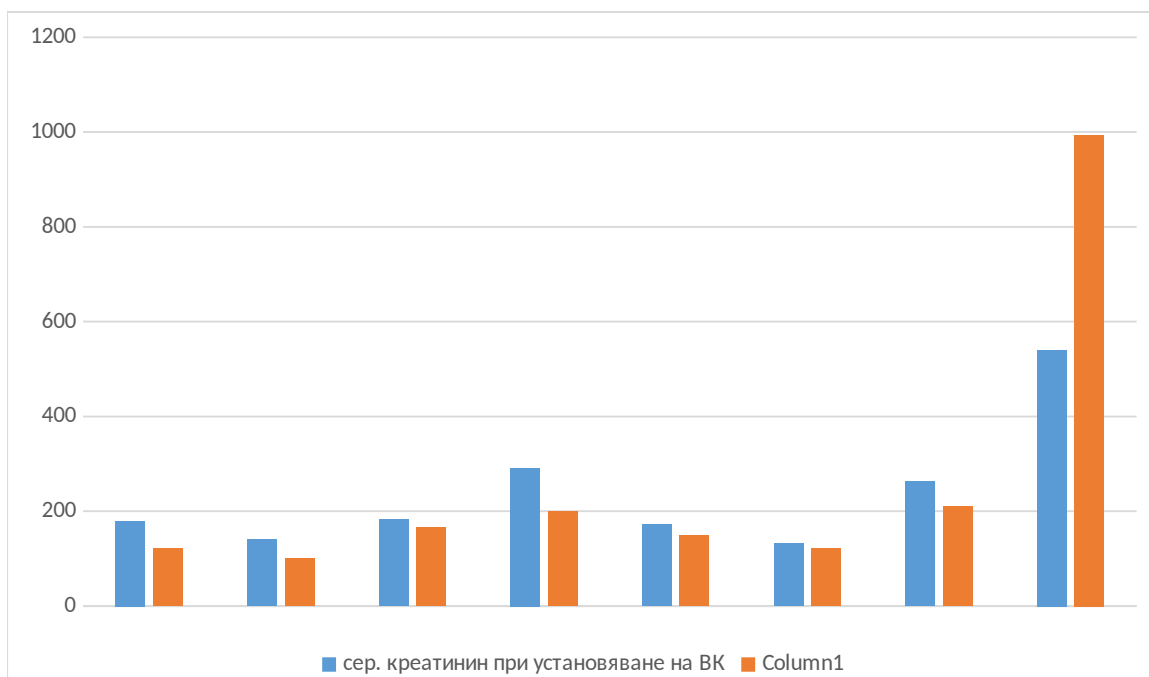


Фигура 26



Фигура 27

При 7 БТ пациенти е осъществено преминаване на терапия с циклоспорин А от предшестващо лечение с Такролимус, свързано с регистрирана ВКвирсна инфекция, като един пациент с ВК е бил на терапия с Циклоспорин А от самото начало на БТ. В тази група само при двама пациенти имаме персистирание на титърна на ВК , при единият това не е свързано с влошаване на бъбречната функция , докато при другият пациент това води до влошаване на сер. креатинин/нарушената бъбречна функция е установена още при смяна на терапията/.



фигура 28

Изводи

В резултат на проведеното лечение и наблюдение върху използването на такролимус и циклоспорин А при бъбречно трансплантирани пациенти могат да се направят следните изводи:

- 1.Лечението с Циклоспорин А е по- ефективно по отношение на превенцията на ВК вирусните инфекции след бъбречна трансплантация в сравнение с Такролимус.
- 2.Лечението с Циклоспорин А води до подобряване на бъбречната функция и намаляване титъра на ВК.
3. В групата с ВК вирус на лечение с такролимус/адваграф/ се установи сигнификантни по-високи стойности на сер. креатинин .

VII.Определяне на рисковите фактори при БТ пациенти за развитието на ВКV инфекцията в цялата проучвана група.

5.1 Материали и методи

Включени са бъбречно трансплантирани пациенти , проследяващи се в КНТ – София за периода от 2014 година/това е периодът от който започва ВК скринина на БТ пациенти в България/ до месец март 2018г.

В проучването се оценява връзката между следните променливи: възраст на донор, пол на донор, вид на донора- жив, трупен, възраст на реципиента, пол на реципиента, наличие или отсъствие на диализа преди трансплантация, HLA несъответствие, наличие на коинфекция с цитомегаловирус след трансплантацията, отложена функция на графта , остра реакция на отхвърляне, несъвместимост по АВО, поддържаща имunosупресивна терапия .

Нашият протокол за рутинен скрининг за ВК вирус включва ВКV-PCR в плазмата на всички прясно трансплантирани пациенти и при всяка промяна в бъбречната функция.

Диагностика на ВКV инфекция е чрез диагностичен тест базиран на PCR в реално време, за установяване на ВКV инфекция и количествено определяне на ВКV ДНК .

5.2 Резултати

Проучването обхваща 133пациенти с бъбречна трансплантация /БТ/, от които 37/26,3%/ развиват ВК вирусна инфекция.От тях 5 пациенти са с данни от пункционната бъбречна биопсия за ВК вирусна нефропатия. Един бъбречно трансплантиран пациент с ВК е върнат на диализа. Двама пациенти са починали , поради усложнение – сепсис след инфекция с аспергилоза. Те са развили ВК вирусната инфекция преди инфекцията с аспергилоза.

От 37 БТ пациенти с ВК вирус – 15 са с проведена БТ от трупен донор , 22 са от жив донор/от тях 16 са от жив родствен донор и 6 от жив неродствен донор/. Средната възраст на донора е 47+/- 19 /28-66г/.

В зависимост от пола на донора -23са жени , 11 са мъже, за 3-ма няма информация .

Разпределението в зависимост от основното бъбречно заболяване: 15/40,5% БТ пациенти са с хистоморфологично доказан чрез провеждане на пункционна бъбречна биопсия хроничен гломерулонефрит, 7/20% са с ХБН, 3/8% са със захарен диабет, 3/8% – са с АДБПК, 4 /10,8%са с вродени аномалии, 4/10,8% са с други причини за БТ/ болест на Фабри, сарком на Юинг/.

Спрямо показателя диуреза – 6/16% са в анурия, 12/32,5% са в олигурия, 19/51,5% са с адекватна диуреза.

Средното време на диализа е 69+/-68дни, като 6 от пациентите са трансплантирани преди започване на диализно лечение.

При 14 /38%БТ пациента е проведена ПББ , като от тях 9/64% са с остра реакция на отхвърляне, 5/14% са с доказана ВК вирусна нефропатия и при 5/14% БТ е проведено лечение с АТG , при 2/5,4% има несъответствие по АВО, урологични усложнения са регистрирани при 12/32% пациента.

При 9/24% пациента има коинфекция с цитомегаловирусна инфекция, 16/43% пациента са с отложена функция на графта, кръвопреливане се е наложило при 5/14% БТ пациенти преди трансплантацията и при 4 след БТ.

Всички БТ пациенти са на тройна имunosупресивна терапия включваща :

кортикостероид/КС/ + микофенолат мофетил /ММФ/+такролимус x2 при 7 БТ

КС+ММФ +такролимус x1 при 20 БТ

КС+ММФ+сиролимус при 2 БТ

КС+ММФ+циклоспорин А при 8 БТ.

При 8/21,6% БТ пациенти с висок титър на репликация имаме смяна на имunosупресивната терапия, а при 20/54% БТ пациенти е намалена дозата на такролимус между 25 и 50% , при 9/24% БТ пациенти няма промяна в имunosупресивната терапия поради ниския титър на репликация на вируса. При всички БТ пациенти с променена имunosупресивна терапия /сменена и/или намалена/ е отчетено намаляване на титъра на ВК вирусната инфекция.

В тази кохорта бяха включени 133 бъбречно трансплантирани пациенти.

Честотата на ВКV инфекцията след бъбречна трансплантация засяга почти една четвърт от пациентите. Честотата на ВКV инфекция в това проучване е по- висока в сравнение с други доклади. Причината за това е неясна. Може се дължи на използването на високочувствителни диагностични тестове и по строги протоколи за скрининг навлезли в бъбречната трансплантологията след 2014г.

Необходими са допълнителни проучвания, за да се определи причината или причините за тази по висока честота на ВКV инфекция.

Реципиентите , които са получили орган от живи донори и по- възрастни донори са със значително по- висок риск за развитие на ВКV инфекция. Реципиентите с ВК вирусната инфекция са предимно във възрастовия диапазон 30-49год.

Остро отхвърляне през първите 6 месеца след трансплантацията може да увеличи риска от ВКV инфекция.

След диагностицирането на ВКV инфекцията се намалява имunosупресивната терапия , но това увеличава риск от отхвърляне.

Острата реакция на отхвърляне е рисков фактор за ВКV инфекция или ВКVAN.

Установено е че приемането на такролимус повишава риска от ВКV инфекция,в сравнение с циклоспорин.

Нашето проучване показва по-голяма честотата и по-висок титър на репликация на BKV инфекция при пациенти, които са получили ATG.

Оценява се риска за развитие на BKV инфекция при пациенти на хемодиализа (HD). В нашето проучване, рискът от BKV инфекция при пациенти на HD е бил значително по-висок.

5.3 Изводи

Установи се, че по-висок риск има при следните характеристики: жив донор-жена, по-възрастни донори, с превез на основното заболяване са гломерулопатиите /придружени от различни имунологични аномалии на вродения и придобит имунитет/, наличието на адекватна диуреза преди БТ, започване на диализно лечение, остра р-ция на отхвърляне, коинфекции със CMV, кръвопреливания преди и след БТ, отложена функция на графта, прилагането на ATG, урологичните усложнения и интервенции.

VIII ОСНОВНИ ИЗВОДИ

Въз основа на получените данни при обследване на популацията БТ пациенти с BK вирусна инфекция можем да направим следните основни изводи:

1. Честотата на BKV инфекцията след бъбречна трансплантация засяга почти една четвърт от пациентите. Честотата на BKV инфекция в това проучване е по-висока в сравнение с други доклади. Причината за това може се дължи на използването на високочувствителни диагностични тестове и по-строги протоколи за скрининг навлезли в бъбречната трансплантологията след 2014г.

2. Установи се, че по-висок риск от развитие на BK вирусна инфекция има при следните характеристики: жив донор-жена, по-възрастни донори, с превез на основното заболяване са гломерулопатиите /придружени от различни имунологични аномалии на вродения и придобит имунитет/, наличието на адекватна диуреза преди БТ, започване на диализно лечение преди БТ, остра р-ция на отхвърляне, коинфекции със CMV, кръвопреливания преди и след БТ, отложена функция на графта, прилагането на ATG, по-мощната имunosупресивна терапия, урологичните усложнения и интервенции.

3. Познаването на факторите, които повлияват честотата на BK вирусните инфекции е важно за определяне на риска за развитието им и съответно оптимизиране на имunosупресивната терапия.

4. При бъбречно трансплантираните се предприема индивидуален подход в имunosупресивната им терапия с цел предотвратяване на BK вирусна инфекция, виремия и BKVN.

5. При бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирус се установи значително по-високи стойности на серумния креатинина през целия наблюдаван период. ВК вирусите са самостоятелен рисков фактор за влошаване на бъбречната функция.

6. В популацията на бъбречно трансплантираните с ВК вирус има тенденция към по-висока честота на остри реакции на отхвърляне, в сравнение с популацията на бъбречно трансплантираните без ВК вирус.

7. Промяната в имunosупресивната терапия при пациенти с ВК вирусна инфекция води до подобряването на бъбречната функция, преживяемостта на графта и на реципиента.

8. Потвърдена е ролята на ВК вирусите за появата и развитието на посттрансплантационната ВК асоциирана нефропатия. Ранното поставяне на диагнозата намалява риска от отхвърляне на графта.

XI. НАУЧНИ ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. За първи път в България се прави проучване върху честотата на ВК вирусните инфекции при бъбречно трансплантирани пациенти

2. За първи път в България се прави оценка на рисковите фактори за развитието на ВК вирусните инфекции.

3. За първи път в България се установи диагностичен и терапевтичен алгоритъм за борба с ВК вирусните инфекции при бъбречно трансплантирани пациенти.

4. За първи път е изучена ролята и значението на ВК вирусите за появата и развитието на посттрансплантационната ВК асоциирана нефропатия.

За първи път се анализират основни клинични и лабораторни показатели при бъбречно трансплантирани пациенти

XI.Списък с публикации

1. Slavov S., Nenkov I., Dimova D., Simeonov P., Hristova L., Vladimirov V. and Kalvatchev Z. (2007). Tracing of "Decoy cells": Rapid screening test for demonstration of active polyomavirus infection in patients with renal transplants and urologic disorders. *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.* 21, 1: 80-82.
2. Slavov S., Kalvatchev Z., Tsekov I., Simeonov P., Hristova L., Kotsev J., Mladenov D., Tsvetkov M. (2008). Novel Light-Upon-Extension (LUX) real-time PCR primer system for 53 rapid detection of Polyomavirus Hominis 1 (BKV) in clinical samples. *Biothechnol. & Biotechnol. Eq.* 22, 2: 759-761.
3. Slavov S., Kalvatchev Z., Simeonov P., Mladenov D., Tsvetkov M., Hristova L., Kotsev J. (2008). Human Polyomavirus BK (BKV) Reactivation among Bulgarian Renal Allograft Patients. *Laboratory Medicine (American Society for Clinical Pathology)*. 39, 8: 470-475. (IF=0.197).

Участия в научни форуми

1. Л. Христова, М. Петрова, П. Мегеров, А. Хатзипантелис, Я. Иванова, М. Димитров, Ив. Маринова, Ж. Филипов, Т. Методиева, Б. Златков, Е. Паскалев
Рискови фактори за ВК вирусна инфекция след бъбречна трансплантация Национална конференция по нефрология 26-29септември 2019г х-л РИУ – Правец
2. Л. Христова, М. Петрова, П. Мегеров, А. Хатзипантелис, Я. Иванова, М. Димитров, Ив. Маринова, Ж. Филипов, Т. Методиева, Б. Златков, Е. Паскалев
Влияние на ВК вирусните инфекции върху бъбречната функция при бъбречно трансплантирани реципиенти.
Национална конференция по нефрология 26-29септември 2019г х-л РИУ – Правец
3. Л. Христова, М. Петрова, П. Мегеров, А. Хатзипантелис, Я. Иванова, М. Димитров, Ив. Маринова, Ж. Филипов, Т. Методиева, Б. Златков, Е. Паскалев Състоянието на бъбречната функция на третата година след бъбречна трансплантация при бъбречно трансплантирани пациенти на терапия с Такролимус Национална конференция по нефрология 26-29септември 2019г х-л РИУ – Правец

