Полиомавирусная нефропатия трансплантата
(Обзор литературы)

А.В. Суханов
НИИТиИО МЗ РФ, Отделение нефрологических проблем трансплантации почки

Polyomavirus nephropathy in transplanted kidney

A.V. Sukhanov

Ключевые слова: полиомавирусная нефропатия, БК (ВК)-вирус, трансплантация почки, хроническая нефропатия трансплантата.

Введение

Этиологическим фактором полиомавирусной нефропатии является БК (ВК)-вирус, являющийся представителем полиомавирусов, которые, в свою очередь, относятся к семейству *Papovaviridae*. Вирус не имеет оболочки, размер вируса примерно 45–55 нм. Ядро вируса составляет двойная цепь ДНК, содержащая около 5000 пар азотистых оснований [1].

Другими представителями группы полиомавирусов являются JC-вирус, вызывающий прогрессивную мультифокальную энцефалопатию человека, а также SV-40 (simian-virus), являющийся лимфотропным вирусом приматов. ВК- и JC-вирусы получили свое название по инициалам пациентов, у которых в 1971 году они впервые были обнаружены.

Полиомавирусы достаточно распространены. По некоторым данным [2, 3], от 60 до 100% населения являются серопозитивными. Инфицирование обычно происходит в детском возрасте респираторным путем, в редких случаях имеет место трансплацентарное заражение. В латентной стадии вирус локализуется в В-клетках, в переходном эпителии, а также в тубулярном эпителии почек [4, 5]. Реактивация BKV наступает при снижении Т-клеточного иммунитета (врожденные или приобретенные иммунодефицитные синдромы, в том числе – вследствие иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов) [6–9]. Однако в последнее время появились данные, что у некоторых больных с гематурией и без признаков иммунодефицитного состояния обнаруживается ВК-вирус в слущенном канальцевом эпителии [10]. Известны также случаи активации ВК-вирусной инфекции при сахарном диабете и диабетической нефропатии.

ВК-вирусная нефропатия

По данным R. Shapiro и P. Randhava (Банфф-конференция 2001), наличие вируса в некоторых эпителиальных клетках трансплантата почки можно продемонстрировать в 65% случаев с помощью антиSV40-антител. Однако клинически значимая нефропатия развивается лишь у 2% пациентов (по данным C. Drachenberg [10] – у 5,5–6% пациентов).

Клинические ассоциации: наиболее часто ВК-вирусная нефропатия возникает на фоне FK-506 и мофетила микофенолат-базированной (MMF-базированной) иммуносупрессии, однако имеются случаи развития нефропатии и при применении других протоколов, в частности на фоне комбинации циклоспорин–кортикостероиды и других [4].

В некоторых случаях [11] отмечается ассоциация ВК-нефропатии со стенозом мочеточника, однако неясно, является ли стеноз следствием активации вируса в переходном эпителии мочеточника либо наличие стеноза служит предрасполагающим фактором развития ВК-вирусной нефропатии [5].

Основным отличием ВК-вирусной инфекции у реципиентов почечного аллотрансплантата от цитомегаловирусной и Эпштейна–Барра-вирусной инфекции является отсутствие системных проявлений. Нефропатия проявляется прогрессивным снижением функции трансплантата.

Период возникновения ВК-вирусной нефропатии – от 1 до 15 месяцев (в среднем через 9 месяцев) после трансплантации.

Морфологические изменения

Световая картина представлена интерстициальным нефритом, в составе инфильтрата доминируют мононуклеарные клетки, реже встречаются полиморфно-ядерные лейкоциты и плазмоциты. Наличие тубулита характерно для большинства случаев – от легкой до тяжелой степени – t1–t3 соответственно Банфф-классификации [12], поэтому основной патологией, с которой следует дифференцировать ВК-вирусную нефропатию, является криз отторжения. Наиболее достоверным критерием ВК-нефропатии является наличие характерных интрануклеарных включений в эпителиальных клетках (рис. 1 цв. вкл.). Однако следует отметить, что дифференциальная диагностика в некоторых случаях очень затруднена, поскольку иногда вследствие снижения иммуносупрессии и вирус-индуцированной иммуностимуляции имеется сопутствующий криз отторжения.

Цитопатический эффект ВК-вируса проявляется кариомегалией с крупными аморфными базофильными включениями, реже имеются мелкозернистые нуклеарные включения. В начальной стадии поража-

Адрес для переписки: *123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, НИИТиИО*
E-mail: *alexei_sukhanov@mtu-net.ru*

ется эпителий собирательных трубочек, далее при прогрессировании – эпителий дистальных канальцев и петли Генле. Эндотелиальные, гладкомышечные и интерстициальные клетки практически не поражены, что может служить критерием дифференциальной диагностики с инфекцией другими вирусами, в частности цитомегаловирусом.

Вирусная репликация вызывает некроз эпителия, иногда достаточно распространенный. Интерстициальная инфильтрация обычно не сопровождается отеком. При прогрессировании нефропатии развивается фиброз интерстиция. В этой стадии уже трудно обнаружить наличие вируса в эпителиальных клетках. Морфологическая картина в этой стадии соответствует хронической нефропатии трансплантата (распространенный фиброз интерстиция, васкулопатия, склерозирование клубочков).

Для иммуногистохимической диагностики обычно применяют антиSV40-антитела, которые выявляют также ВК-вирус и JC-вирус [10, 13]. Имеются коммерчески доступные ДНК-зонды для выявления вируса методом гибридизации *in situ*, однако, по мнению P. Randhawa [14], данные методы не являются достаточно чувствительными и выявляют наличие антигена или ДНК вируса только в стадии, когда в биоптате уже определяются явные интрануклеарные включения.

Целесообразность диагностики ВК-инфекции выявлением ДНК вируса в сыворотке и моче пациентов с помощью количественного ПЦР-метода пока не ясна, поскольку имеется значительная межлабораторная вариабельность данного метода [15].

По данным Nickeleit [16], при изолированной ВК-нефропатии повышенная экспрессия DR-антигенов на канальцевом эпителии не встречается. Этот признак, таким образом, может служить критерием сопутствующего криза отторжения.

Электронная микроскопия биоптата трансплантированной почки помогает выявить интрануклеарные (реже интрацитоплазматические и экстраселлюлярные) вирусные частицы размером 45–55 нм, обычно встречающиеся в виде кластеров.

Патогномоничными для ВК-вирусной инфекции является наличие в составе мочевого осадка так называемых «decoy»-cells (клетки-ловушки). Это большие (25–35 микрон) атипичные клетки округлой или овальной формы с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (рис. 2 цв. вкл.). При окраске по Papanicolaou ядро содержит типичные базофильные включения, занимающие практически всю площадь ядра, оставляя небольшой ободок гранулярного хроматина. Появление большого количества «decoy»-клеток (более 5 в 1 поле при большом увеличении микроскопа) обычно сопровождается дисфункцией трансплантата и появлением интерстициальной инфильтрации в биоптате трансплантата.

Альтернативным диагностическим методом является электронно-микроскопическое исследование негативно окрашенного осадка мочи [5].

Дифференциальная диагностика

Во многих случаях диагноз полиомавирусной нефропатии не вызывает сомнений после обнаружения характерных интрануклеарных включений, однако в отдельных случаях необходимы дополнительные методы исследования. Дифференциальная диагностика включает в себя выявление:

– регенеративных изменений ядер канальцевого эпителия;

– цитомегаловирусной инфекции (размер вируса 100–200 нм, в большей степени вирус тропен к эндотелию);

– аденовирусной инфекции (70–90 нм);

– herpes simplex (100–200 нм);

– varicella zoster;

– кариомегалического интерстициального нефрита.

Обнаружить сопутствующий криз отторжения помогает выявление повышенной экспрессии HLA-DR-антигенов на эпителиальных клетках.

Лечение

Основным в лечении ВК-нефропатии является снижение иммуносупрессии. Обычно отменяют MMF, если он входит в режим иммуносупрессии. Ранняя диагностика нефропатии помогает избежать необоснованного применения болюс-стероидной терапии. По данным R. Shapiro (доклад на 6-й Банфф-конференции), выживаемость трансплантата значительно ниже в тех случаях, когда перед диагнозом ВК-нефропатии был заподозрен криз отторжения и проводилось лечение дополнительными дозами стероидов. В тех же случаях, когда удавалось избежать увеличения дозировки гормонов, выживаемость трансплантата лучше.

Возможно применение внутривенного иммуноглобулина (IVIG). При наличии стеноза мочеточника проводится хирургическая коррекция.

R. Shapiro на Банфф-конференции представил опыт применения антивирусного препарата Cidofovir. Лечение по схеме 0,25–1 мг/кг 1 раз в 2–3 недели позволило повысить годичную выживаемость трансплантата при диагностике ВК-нефропатии до 91%. Однако препарат обладает значительным нефротоксическим эффектом, что требует подбора индивидуальной дозы. Применение других препаратов (vidarabin, ингибиторы топоизомеразы, topotecan, campothecin) находится пока в стадии эксперимента.

Литература

1. *Demeter L.M.* JC, BK and other polyomaviruses: progressive multifocal leuko-encephalopathy. In: Mandell GL., Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone Co., London 1995; 1400.

2. *Shah K.V., Daniel R.W., Warszawski R.* High prevalence of antibodies to BK virus, and SV40 related papovavirus, in residents of Maryland. J. of Infectious Diseases, 1973; 128: 784–787.

3. *Heritage J., Chesters P.M., McCance D.J.* The persistence of papovavirus BK DNA sequences in normal human renal tissue. J of Medical Virology. 1981; 8: 143.

4. *Hurault de Ligny B., Etienne I., Francois A.* et al. Polyomavirus-induced acute tubulo-interstitial nephritis in renal allograft recipients. Transplant Proc. 2000 Dec; 32 (8): 2760–2761.

5. Howe*ll D., Smith S., Butterly D.* et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. Transplantation. 1999; 68 (9): 1279–1288.

6. *De Silva L.M., Bale P., Brown D., Knowles W.* Renal failure due to BK virus infection in an immunodeficient child. J. of Medical Virology. 1995; 45; 192–196.

7. *Rosen S., Harmon W., Krensky A.M.* et al. Tubulointerstitial nephritis associated with polyomavirus (BK type) infection. The New England Journal of Medicine; V308; 1192–1196.

8. *Mathur V.S., Olson J.L., Darragh T.M.* et al. Polyomavirus-induced interstitial nephritis in two renal transplant recipients: case reports and review of the literature. Am J Kidney Dis. 1997 May; 29 (5): 754–758.

9. *Masuda K., Akutagawa K., Yutani C.* et al. Persistent infection with human polyomavirus revealed by urinary cytology in a patient with heart transplantation. Acta Cytologica. 1998; 42: 803–806.

10. *Drachenberg C.B., Bescow C.O., Cangro C.B.* et al. Human polyomavirus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology. Hum Pathol. 1999 Aug; 30 (8): 970–977.

11. *Coleman D.V., Mackenzie E.F.D., Gardner S.D.* et al. Human polyomavirus (BK) infection and ureteric stenosis in renal allograft recipients. J. of Clinical Pathology. 1978; 31: 338–347.

12. *Solez K., Axelsen R.A., Benediktsson H.* et al. International standartization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. Kidney International. 1993, V44: 411–422.

13. *Andrews C.A., Shah K.V., Daniel R.W.* et al. A serological investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allograft. J. of Infectious Diseases. 1988; 158 (1): 176–181.

14. *Randhawa P.S., Finkelstein S., Scantlebury V.* et al. Human polyomavirus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. Transplantation. 1999; 67: 103–109.

15. *Randhawa P., Demetris A.* Nephropathy due to polyomavirus type BK. The New England Journal of Medicine. 2000; 342; 18: 1361–1362.

16. *Nickeleit V., Hirsch H.H., Zeiler M.* et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15 (3): 324–332.