

ВК-вирус-ассоциированный интерстициальный нефрит после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Е.И. Гутовская, В.А. Цетлина, А.М. Митрофанова, Д.Н. Балашов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

ВК-вирус наиболее часто упоминается в контексте трансплантации почки как причина тяжелых нефритов и отторжений трансплантатов. В контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток этот вирус чаще фигурирует как причина тяжелых геморрагических циститов. Роль ВК-вируса в развитии нефритов, ассоциированных с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, невелика, а в педиатрической практике ограничена лишь единичными наблюдениями. В данной работе представлены два клинических случая ВК-вирус-ассоциированного интерстициального нефрита у пациентов в возрасте 5 и 23 лет, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, а также обзор литературы по данной проблеме.

Ключевые слова: ВК-вирус, полиомавирусный интерстициальный нефрит, сидофовир, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

BK-virus nephropathy after allogeneic stem cell transplantation

E.I. Gutovskaya, V.A. Tsetlina, A.M. Mitrofanova, D.N. Balashov

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

BK-virus has been identified as the main cause of polyomavirus-associated nephropathy, a major cause of renal allograft failure. Hemorrhagic cystitis is a major complication of BK-virus infection after hematopoietic stem cell transplantation. The reports of polyomavirus-associated nephropathy after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are surprisingly very few. Here we describe two patients received an unrelated donor HSCT and developed a biopsy-proven BK nephropathy, which contributed to his renal failure.

Key words: BK-virus, polyomavirus-associated nephropathy, cidofovir, allogenic hematopoietic stem cell transplantation.

Контактная информация:

Гутовская Елена Игоревна, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: egutovskaya@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-107-113

Correspondence:

Elena I. Gutovskaya, MD,
hematologist, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department #2, Chief surgeon, Head of the Department of pediatric oncological surgery Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: egutovskaya@gmail.com

ВК-вирус впервые описан в 1971 году; в его названии – инициалы пациента, у которого он впервые был выявлен [1]. Этот вирус – представитель полиомавирусов, относящихся к семейству *Papovaviridae*. Вирион лишен суперкапсидной оболочки, имеет икосаэдрическую форму и диаметр 40–55 нм (икосаэдр в пер. с греч. – правильный выпуклый многогранник, каждая из 20 граней которого представляет собой равносторонний треугольник). Капсид построен из 72 капсомеров, а ядро вируса состоит из двойной цепи ДНК, содержащей около 5000 пар азотистых оснований [2, 3]. Другие представите-

ли группы полиомавирусов: *JC*-вирус, вызывающий прогрессивную мультифокальную энцефалопатию человека; *simian*-вирус – лимфотропный вирус приматов, а также ряд других вирусов, которые поражают позвоночных. Патогенными для человека признаны лишь ВК- и *JC*-вирусы [2].

У иммунокомпетентных людей ВК-вирус обитает в латентном состоянии в тубулярном эпителии почек, В-клетках, переходном эпителии [4, 5]. Инфицирование обычно происходит в детском возрасте респираторным путем и, по некоторым данным [2], от 60 до 100% населения серопозитивны.

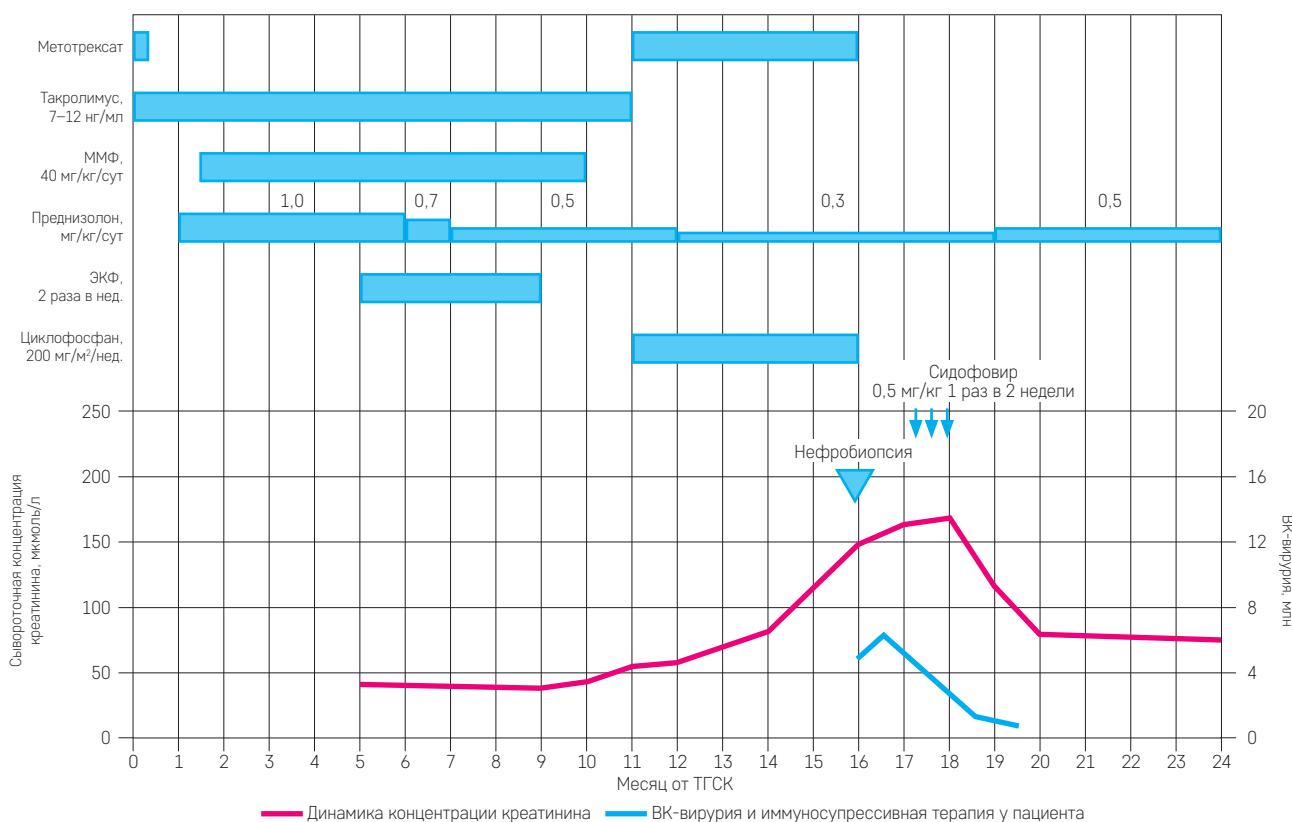
У иммунокомпрометированных пациентов, в частности реципиентов трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток, ВК-вирус чаще всего упоминается как причина тяжелых геморрагических циститов. Роль ВК-вируса в развитии нефритов, ассоциированных с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), невелика, а в педиатрической практике ограничена лишь единичными наблюдениями. В работе представлено два клинических случая ВК-вирус-ассоциированного интерстициального нефрита у пациентов в возрасте 5 и 23 лет, перенесших аллогенную ТГСК.

Клинический случай №1

Девочка, 6 лет, с миелодиспластическим синдромом (рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией) выполнена аллогенная ТГСК от HLA-идентичного неродственного донора с TCR $\alpha\beta+$ /CD19+-деплекцией трансплантата. Режим кондиционирования: треосульфан в дозе 42 г/м²; мельфалан – 140 мг/м²; флуадарбин – 150 мг/м² и лошадиный антитимоцитарный иммуноглобулин – 5 мг/кг. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ): короткий курс метотрексата и таクロлимус. Приживление трансплантата зафиксировано на +26-й день от ТГСК.

Рисунок 1

Клинический случай № 1: динамика концентрации креатинина (красная линия), ВК-вирусуреи (синяя линия) и иммunoспрессивная терапия у пациента



Примечание: каждое назначение сидофовира отмечено синей стрелкой; синий треугольник – нефрбиопсия; иммunoспрессивная терапия с дозировкой и/или диапазоном сывороточной концентрации – в верхней части рисунка. Метотрексат вводили в режиме 5 мг/м²/сут в 1-й, 3-й, 6-й дни от ТГСК; затем по 10 мг/м² еженедельно с 11-го по 16-й мес. от ТГСК; ММФ – миофенолата мофетил; ЭКФ – экстракорпоральный фототерапия.

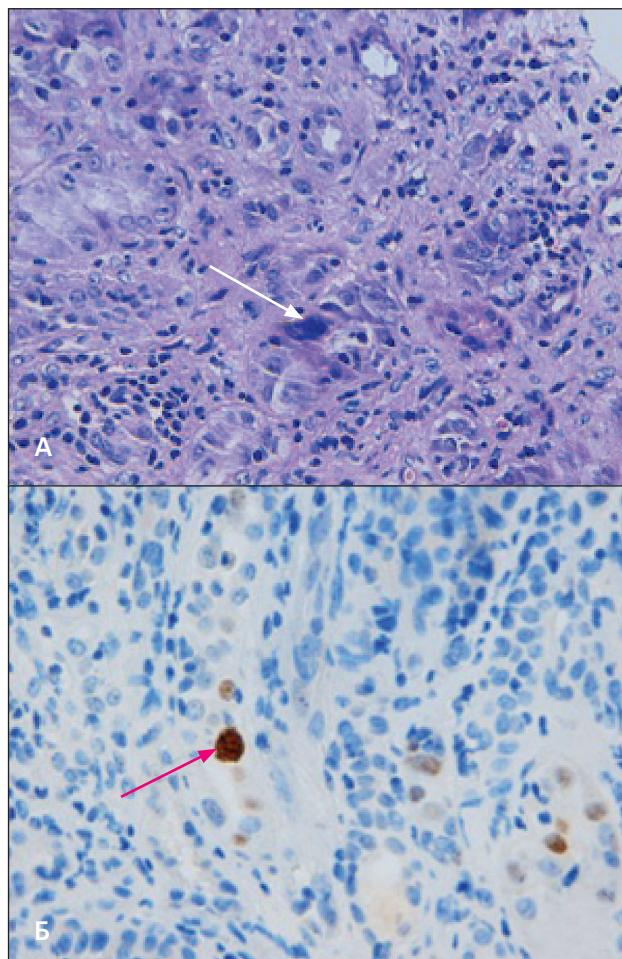
На +38-й день после ТГСК у ребенка диагностировали острую РТПХ с поражением кожи 3-й степени, которая затем реализовалась в гормонозависимую хроническую РТПХ с поражением кожи и придатков кожи. В обоих случаях РТПХ подтверждена при гистологическом исследовании биопсийного материала. В связи с непереносимостью экстракорпорального фототерапеза (ЭКФ) ребенок длительно получал терапию глюкокортикоидами (ГКС). Пролонгированная иммunoспрессивная терапия привела к грубой задержке иммунореконституции: через 1 год от ТГСК количество CD3+ клеток составляло $0,37 \times 10^3/\text{мкл}$; количество CD3+/4+ и CD19+ – $0,02 \times 10^3/\text{мкл}$ и $0,0 \times 10^3/\text{мкл}$ соответственно.

Через 14 мес. после ТГСК у девочки было зафиксировано прогрессивное снижение скорости клубочковой фильтрации без мочевого синдрома и существенных изменений почек, по данным ультразвукового исследования. Отмечались нарушения тубулярных функций (гипостенурия, умеренные гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфоремия). Функция трансплантата, концентрации трансаминаз, билирубина, гаптоглобина, шизоцитов и количество С-реактивного белка оставались стабильными. Наблюдались также повышение лактатдегидрогеназы в 1,5 раза и умеренная артериальная гипертензия.

В качестве возможного этиологического фактора лабораторных изменений предположена лекарственная токсичность; принято решение о редукции доз потенциально токсичных препаратов, остановлена терапия метотрексатом и циклофосфаном. Учитывая высокие риски развития инфекционных осложнений у данного пациента, были исключены наиболее частые инфекционные агенты. Однако уровень креатинина продолжал нарастать; через 2 мес. (16 мес. после ТГСК) максимальное значение креатинина достигало 150 мкмоль/л; мочевины – 13 ммоль/л; клиренс по эндогенному креатинину – 19–25 мл/мин (рис. 1). В это же время впервые была выявлена ВК-вирурия – до 5×10^6 копий/мл и ВК-виреmia – до 2 копий/мл максимально. В связи с возможным течением у пациента, находящегося на длительной иммunosупрессивной терапии, ВК-вирусного нефрита после ТГСК была начата терапия лефлунамидом, ципрофлоксацином,

Рисунок 2

Гистологический материал биоптата почки пациента (клинический случай №1; автор – А.М. Митрофанова): А – воспалительные инфильтраты в интерстиции почки, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев; клетки эпителия канальцев содержат большие гомогенные, внутриядерные включения с эффектом матового стекла (стрелка), представляющие собой агрегации вирусных частиц в ядре; ув. $\times 100$; Б – позитивная реакция в эпителии пораженных канальцев с антителом SV-40 (стрелка); ув. $\times 200$



высокими дозами внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), иммunosупрессивная терапия редуцирована до максимально возможной. Однако выраженной динамики состояния пациента не было, в связи с чем выполнена диагностическая нефрбиопсия: найдены изменения, характерные для полиомавирусных нефритов, – тяжелое тубулонтерстициальное поражение, умеренная лимфоцитарная инфильтрация, множественные интрануклеарные включения, позитивная реакция с антителом SV-40 (рис. 2 А, Б). Полученные данные стали основанием для верификации ВК-вирусного интерстициального нефрита.

Учитывая отсутствие эффекта на фоне терапии лефлунамидом, высокими дозами ВВИГ и ципрофлоксацином, несмотря на нарушение функции почек, проведены три инфузии сидофовира в разовой дозе 0,5 мг/кг с интервалом 2 нед. На фоне терапии сидофовиром отмечено повышение креатинина, но через 3 нед. после окончания курса этот показатель вернулся к исходному значению (до начала терапии сидофовиром). Лабораторным эффектом терапии сидофовиром стало купирование ВК-виремии и сокращение ВК-вирурии до $1,5 \times 10^6$ /мл. Иммunosупрессивная терапия полностью отменена через 14 мес. от окончания курса терапии сидофовиром. В настоящее время девочка находится в ремиссии по основному заболеванию; имеет хроническую болезнь почек 3-й степени вследствие перенесенного ВК-вирусного нефрита.

Клинический случай № 2

Пациенту, 23 года, была проведена ТГСК с TCR $\alpha\beta+$ /CD19+-деплекции трансплантата от гаплоидентичного донора по поводу рефрактерного течения острого миелобластного лейкоза. Подготовительная терапия: мельфалан в дозе 140 мг/м²; треосульфан – 42 г/м²; флударабин – 150 мг/м²; кроличий анти-тимоцитарный иммуноглобулин – 5 мг/кг. В рамках профилактики РТПХ провели терапию таクロлимусом и короткий курс метотрексата. Приживление трансплантата зафиксировано на +16-й день.

С +60-го дня от ТГСК пациент страдал от проявлений острой РТПХ с поражением кожи 2-й степени и гистологически подтвержденной верхнекишечной формой 1-й степени (II стадия острой РТПХ). В рамках терапии РТПХ проведена комбинированная иммunosупрессивная терапия (рис. 3), в том числе терапия ГКС. Проведение иммunosупрессивной терапии осложнилось развитием цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, устойчивой к терапии ганцикловиром, в связи с чем пациент получал терапию фоскарнетом, на фоне которой был зафиксирован эпизод геморрагического цистита, однако ВК-вирурии или ВК-виремии при этом не выявили.

После купирования ЦМВ-инфекции возобновили комбинированную иммunosупрессивную терапию по

поводу прогрессии хронической РТПХ с поражением кожи и ее придатков. На фоне отсутствия иммunoсупрессии в период терапии ЦМВ-инфекции РТПХ приобрела экстенсивный характер. В связи с непереносимостью блокаторов кальцинеурина и ингибиторов mTOR-киназы в качестве базовой терапии РТПХ пациент длительно получал ГКС, однако комплекс метаболических проблем, ассоциированных с их длительным приемом, значительно снижал качество жизни молодого человека. Кроме того, предпринимались попытки терапии метотрексатом, циклофосфамидом, ритуксимабом, однако редуцировать дозу стероидов ниже 0,5 мг/кг/сут позволило лишь проведение ЭКФ.

На фоне длительной комбинированной иммunoсупрессивной терапии была отмечена задержка иммunoреконституции: через 8 мес. от ТГСК количество CD3/4+ клеток составило $0,2 \times 10^3/\text{мкл}$, а количество CD19+ – 0. За все время наблюдения химеризм костного мозга оставался преимущественно донорским; по основному заболеванию сохранялись клинико-гематологическая и молекулярная ремиссии.

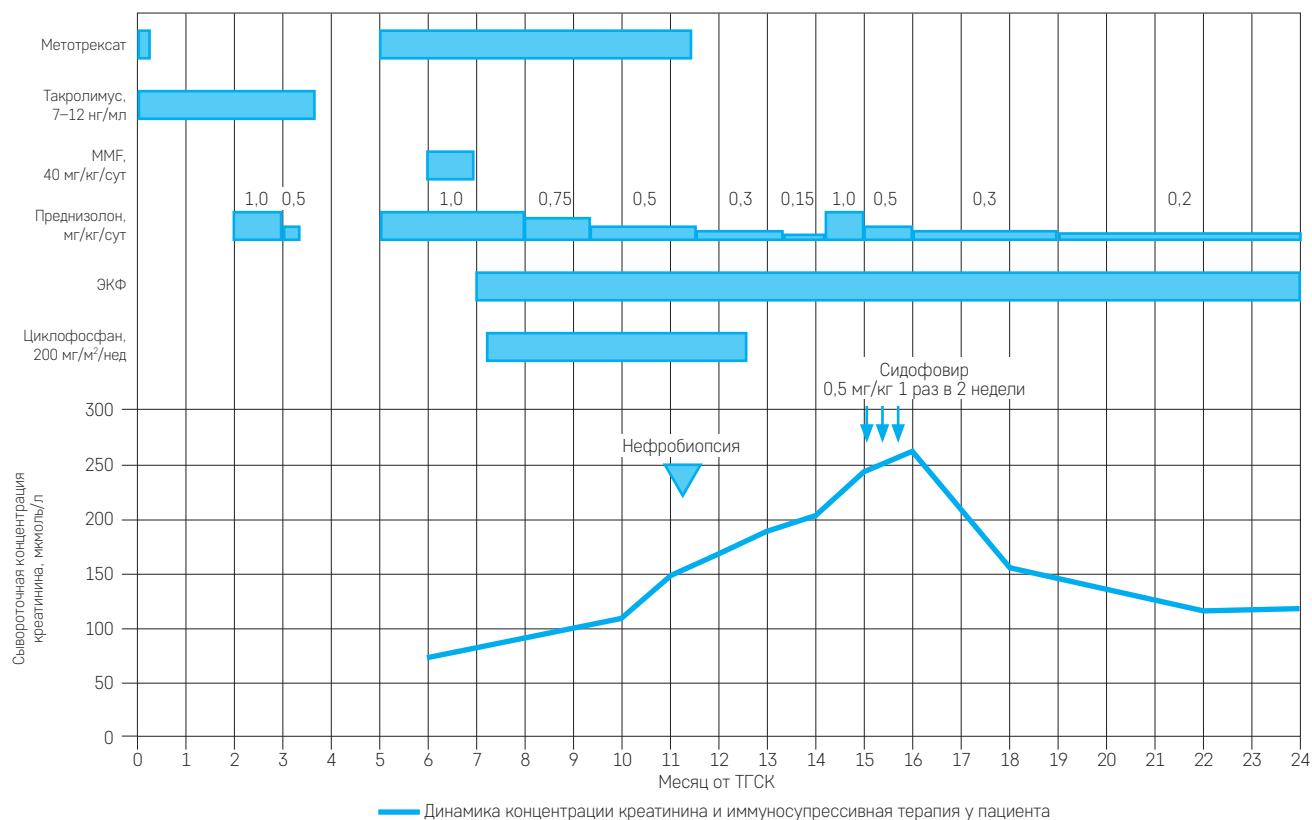
Через 10 мес. после перенесенной ТГСК у пациента наблюдалось постепенное изолированное повышение креатинина, позднее появились признаки

артериальной гипертензии, повышение лактатдегидрогеназы. Учитывая комбинированный вторичный иммunoдефицит, длительный прием большого количества лекарственных препаратов, а также наличие РТПХ, дифференциальный диагноз у данного пациента проводили между инфекционным, токсическим и иммунным поражением почек.

При дополнительном лабораторном, микробиологическом и УЗИ-обследовании почек и органов мочевыводящей системы значимых изменений не выявлено. При вирусологическом мониторинге ВК-виреmia не зарегистрирована, а значения показателя ВК-виреии были на минимальном уровне (не более 90×10^3 копий/мл), как правило, не ассоциированном с клинически значимыми осложнениями. На фоне редукции нефротоксичных препаратов было отмечено нестойкое временное снижение показателя креатинина, однако стабилизация процесса не достигнута. Через 1 мес. от начальных признаков повышения креатинина (11 мес. от ТГСК) выполнена диагностическая нефробиопсия: выявлены хронический интерстициальный нефрит, инфильтрация CD3+CD20-CD15-клетками, кариомегалия и гиперхромия ядер отдельных тубулоцитов. Иммуногистохимическое исследование не выявило маркеров ЦМВ и вируса Эпштейна–Барр.

Рисунок 3

Клинический случай № 2: динамика концентрации креатинина (синяя линия) и иммunoсупрессивная терапия у пациента



Примечание: каждое назначение сидофовира обозначено синей стрелкой; синий треугольник – нефробиопсия. Иммunoсупрессивная терапия с дозировкой и/или диапазоном сывороточной концентрации указана в верхней части рисунка. Метотрексат вводили в режиме 5 мг/м²/сут в 1-й, 3-й, 6-й дни от ТГСК, затем по 10 мг/м² еженедельно с 5-го по 11,3-й мес. от ТГСК. ЭКФ – эктракорпоральный фотоферез.

К сожалению, на тот момент не было возможности постановки пробы с SV40 T-антителом. Учитывая характерные морфологические изменения почек по данным микроскопии, заподозрено течение полиомавирусного нефрита, начата терапия лефлунамидом, ципрофлоксацином, высокими дозами ВВИГ, а также значительно редуцирована иммunoупрессивная терапия. От терапии сидофовиром на тот момент было решено воздержаться ввиду отсутствия точной гистологической верификации нефропатии и высокого токсического профиля препарата. На фоне редукции иммunoупрессивной терапии и проводимого лечения концентрации креатинина и цистатина С сохранялись стабильно повышенными (цистатин С – 2,0–2,2 мг/л, креатинин – 180–200 мкмоль/л), без выраженной прогрессии.

Через 14 мес. от ТГСК, на фоне продолжающегося снижения дозы ГКС, отмечена реактивация кожной хронической РТПХ, что стало поводом для эскалации объема иммunoупрессивной терапии (рис. 3), на этом фоне отмечена быстрая прогрессия почечной недостаточности с увеличением концентрации цистатина С до 3,4 мг/л. По данным референс-диагностики с иммunoистохимическим исследованием биопсийного материала, проведенного в клинике Университета штата Теннесси (Ноксвилл, США), верифицирован полиомавирусный интерстициальный нефрит. В то же время впервые был выявлен диагностически значимый титр ВК-вирурии при отсутствии вирусной нагрузки в крови. Учитывая прогрессию хронической почечной недостаточности, несмотря на терапию лефлунамидом, регулярную терапию ВВИГ и ципрофлоксацином, была начата терапия сидофовиром в дозе 0,5 мг/кг с интервалом в 2 нед. (всего 3 введения). Несмотря на высокий токсический профиль сидофовира, во время проведения терапии у пациента не было зарегистрировано по лабораторным показателям выраженного ухудшения функции почек. По окончании терапии отмечены нормализация артериального давления и постепенная стабилизация почечной функции. В настоящее время у молодого человека нет признаков хронической РТПХ, ему не проводят иммunoупрессивную терапию, сохраняется ремиссия основного заболевания. Отдаленное последствие перенесенной ВК-вирусной инфекции – хроническая болезнь почек 3-й степени.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

К сожалению, систематические обзоры по проблеме терапии полиомавирусного интерстициального нефрита после ТГСК отсутствуют ввиду редкости этой патологии. Довольно широко данная тема освещена в контексте трансплантации почки.

R. Hilton и C. Tong [6] описывают четыре группы пациентов после трансплантации почки, которые были сформированы в зависимости от типа терапии гистологически подтвержденного полиомавирусного нефрита (ПВН): 184 пациента получили сидофовир; 189 – лефлуномид; 14 – фторхинолоны и 29 – высокие дозы внутривенного иммuno глобулина. В первой группе (терапия с использованием сидофовира) купирование ВК-виреемии было зафиксировано в 49% случаев, потеря трансплантата – в 23%. Во второй группе (в терапии – лефлуномид) отмечено то же число негативации ВК-виреемии (49%), однако потеря трансплантата составила лишь 17%. Стоит заметить, что доза лефлуномида, используемая в данном случае (40 мг/сут), может обладать миелосупрессивным эффектом у пациентов после ТГСК. Пациенты, получавшие внутривенный иммuno глобулин, в 52% случаев имели негативацию ВК-виреемии, и только в 7% случаев зафиксирована потеря трансплантата, однако данная группа была значительно меньше предыдущих. В группе пациентов, получивших фторхинолоны в качестве терапии ПВН, случаи купирования виреемии не зафиксированы.

ВК-вирус после ТГСК упоминается в литературе чаще всего в контексте описания случаев геморрагических циститов, в том числе в когорте педиатрических пациентов [7–9]. Учитывая особенности состояния пациента после ТГСК, факторы, описанные как компрометирующие для развитие ВК-вирусного цистита, в значительной мере актуальны для любого висцерального осложнения данной инфекции. В частности, по данным *M.G. Rorije* и соавт. [7], риск ВК-вирус-ассоциированного висцерального осложнения выше у пациентов с острой РТПХ III–IV стадии, при трансплантации клеток пуповинной крови, использовании миофенолата мофетила (ММФ) после ТГСК и применении высоких доз циклофосфамида в рамках кондиционирования.

К факторам, влияющим на вероятность развития ВК-висцеральной инфекции, помимо трансплантации пуповинной крови и РТПХ более II стадии, ряд авторов относят некоторые типы кондиционирования, Т-деплещию в процессинге трансплантата, применение трансплантата от гаплоидентичного донора, а также пролонгированную иммunoупрессию [9–11].

В нашей ситуации оба пациента получали длительную комбинированную иммunoупрессивную терапию по поводу хронической экстенсивной кожной РТПХ, в том числе с использованием ММФ, и имели грубую задержку иммuno реконституции, что не могло не играть роль в развитии полиомавирусного нефрита. Оба пациента получили TCR $\alpha\beta$ +/CD19+-деплещированный трансплантат

ТГСК и страдали от нефротоксичности на фоне терапии блокаторами кальциневрина, что, возможно, сыграло роль в последующем развитии нефропатии [12]. В обоих случаях полиомавирусный нефрит презентировал с изолированного повышения креатинина и артериальной гипертензии, к которым впоследствии присоединилось повышение лактатдегидрогеназы. Второй пациент имел в анамнезе геморрагический цистит на фоне терапии фоскарнетом без зафиксированной ВК-виремии или ВК-вирурии, и специфическая терапия на тот момент ему не проводилась.

В литературе мы нашли лишь несколько случаев описания ВК-вирусного интерстициального нефрита после ТГСК.

В частности, *L.J. Lekakis и соавт.* [12] описывают 50-летнего мужчину, который в 1999 году перенес аутологичную ТГСК по поводу лимфомы, а через 7 лет ему была выполнена аллогенная ТГСК от HLA-совместимого неродственного донора по поводу миелодиспластического синдрома с бусульфаном и циклофосфамидом в кондиционировании. Пациент страдал от комплекса проблем, включаящего РТПХ, нефротический синдром и ВК-вирус-ассоциированный геморрагический цистит, по поводу чего получал иммunoупрессивную терапию (ГКС, ритуксимаб), лефлуномид и терапию высокими дозами ВВИГ. Несмотря на купирование протеинурии, прогрессия хронической почечной недостаточности продолжалась; гистологически был подтвержден ВК-вирус-ассоциированный нефрит. После начала терапии редуцированными дозами сидофовира был получен положительных эффект в виде купирования виремии, стабилизации почечной функции.

S. Stracke и соавт. [13] описывают случай ВК-вирусного морфологически подтвержденного нефрита после гаплоидентичной ТГСК. После однократного введения сидофовира в дозе 5 мг/кг возникла анурия. Повторная нефробиопсия показала персистенцию ВК-вируса в тубулярном эпителии.

S. Shapiro и соавт. [14] описывают случай гистологически подтвержденного ВК-нефрита и геморрагического цистита у 14-летней пациентки, которой была проведена ТГСК пуповинной крови после кондиционирования с бусульфаном и циклофосфамидом. Данный клинический случай интересен тем, что у ребенка имела место полигранная недостаточность, вероятно, ВК-вирусной этиологии, так как ДНК ВК-вируса выявлена в крови, спинномозговой жидкости и костном мозге.

В работе *A.P. Limaye и соавт.* [15] представлен случай ВК-вирусного интерстициального нефрита, который был гистологически подтвержден через 5 лет после аутологичной ТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВК-вирус-ассоциированные интерстициальные нефриты после проведения ТГСК на настоящий момент остаются проблемой, требующей дальнейшего изучения. Деплеция Т-клеток (*ex vivo* или *in vivo*), течение РТПХ, которая ассоциирована с длительной иммunoупрессивной терапией, – это, безусловно, факторы, увеличивающие риск развития данного вида нефропатии. Дополнительные факторы риска требуют дальнейшего изучения. К сожалению, четких рекомендаций относительно терапии данного вида патологии пока не существует. Вероятно, фторхинолоны – слабые ингибиторы репликации вирусов. Лефлуномид имеет более выраженный вирусостатический эффект, однако в терапевтической дозе он способен вызывать миелосупрессию. Применение ВВИГ и, по возможности, редукция иммunoупрессивной терапии представляются в данной ситуации обоснованными действиями.

Существуют данные об успешном применении сидофовира при ПВН после трансплантации почки и при ВК-вирус-ассоциированных циститах после ТГСК [16], однако его применение ограничено выраженной нефротоксичностью препарата.

В описанных нами клинических случаях показано успешное применение низких доз сидофовира при ПВН. Однако, учитывая тяжесть клинических проявлений ПВН, решение о начале терапии сидофовиром было чрезвычайно серьезным и взвешенным. Высокий токсический профиль препарата увеличивал риск усугубления клинико-лабораторной картины почечной недостаточности. Именно поэтому решение об использовании сидофовира было принято только после получения объективных данных, основанных на исследовании биоптата почки и выявлении патогена при постановке иммуногистохимических проб.

ВК-вирусный нефрит хотя и редкая, но чрезвычайно серьезная и плохо контролируемая проблема у иммунокомпрометированных пациентов, в частности, реципиентов ТГСК. Учитывая значительный прогресс и накопленный опыт проведения направленной специфической клеточной терапии и профилактики различных инфекций после трансплантации, данная технология, возможно, – одно из перспективных направлений, хотя ее эффективность в отношении ВК-вирусной инфекции не изучена.

Несмотря на то что редкость висцеральных полиомавирусных инфекций создает сложности для проведения исследований, имеющих высокую степень статистической достоверности результатов, такие факторы, как тяжесть возможных нарушений, сложность диагностических процедур, высокий ток-

сический профиль вирусостатических препаратов, вероятность инвалидизации пациента со значительным снижением качества его жизни – веский аргумент для исследований, направленных на оптимизацию диагностических и терапевтических алгоритмов данной патологии.

Авторы статьи выражают искреннюю благодарность доктору Михаилу Гельфанду (Methodist Hospitals of Memphis, США) за организацию консультации биопсийного материала в США и Кириллу Воронину, ведущему инженеру отдела научного проектирования и контролируемых исследований НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Е.И. Гутовская <http://orcid.org/0000-0002-3800-8927>

Д.Н. Балашов <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Литература

1. Gardner S.D., Field A.M., Coleman D.V., Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. Lancet 1971; 77(12): 1253–7.
2. Суханов А.В. Полиомавирусная нефропатия трансплантата. Нефрология и диализ 2001; 3 (4), 411–3.
3. Сюрин В.Н., Самуиленко А.Я., Соловьев Б.В., Фомина Н.В. Вирусные болезни животных. – М., 2001; ВНИТИБП, 928 с.
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): 2760–1.
5. Howell D., Smith S., Butterly D. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. Transplantation 1999; 68 (9): 1279–88.
6. Hilton R., Tong C.Y. Antiviral therapy for polyomavirus-associated nephropathy after renal transplantation. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 855–9.
7. Rorije N.M., Shea M.M., Satyanarayana G., Hammond S.P., Ho V.T., Baden L.R. Rorije N.M., et al. BK Virus Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Cohort Analysis. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20 (4): 564–70.
8. Cesaro S., Facchin C., Tridello G., Messina C., Calore E., Biasolo M.A., et al. A prospective study of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in paediatric patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2008; 41: 363–70.
9. Harkensee C., Vasdev N., Gennery A.R., Willetts I.E., Taylor C. Prevention and management of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in children following haematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and evidence-based guidance for clinical management. Br J Haematol 2008; 142: 717–31.
10. Silva Lde P., Patah P.A., Saliba R.M., Szewczyk N.A., Gilman L., Neumann J., et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. Haematologica 2010; 95: 1183–90.
11. Chakrabarti S., Osman H., Collingham K. Polyoma viruria following T-cell-depleted allogeneic transplants using Campath-1H: incidence and outcome in relation to graft manipulation, donor type and conditioning. Bone Marrow Transplant 2003; 31: 379–86.
12. Lekakis L.J., Macrinici V., Barabouitis I.G., Mitchell B., Howard D.S. BK-virus nephropathy after allogeneic stem cell transplantation: A case report and literature review. Am J Hematol 2009; 84: 243–6.
13. Stracke S., Helmchen U., von Muller L., et al. Polyoma virus-associated interstitial nephritis in a patient with acute myeloid leukaemia and peripheral blood stem cell transplantation. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2431–3.
14. Shapiro S., Robin M., Espérou H., Devergie A., Rocha V., Garnier F., Gluckman E., et al. Polyomavirus nephropathy in the native kidneys of an unrelated cord blood transplant recipient followed by a disseminated polyomavirus infection. Transplantation 2006; 82: 292–3.
15. Limaye A.P., Smith K.D., Cook L., Groom D.A., Hunt N.C., Jerome K.R., et al. Polyomavirus nephropathy in native kidneys of non-renal transplant recipients. Am J Transplant 2005; 5: 614–20.
16. Philippe M., Ranchon F., Gilis L., et al. Cidofovir in the Treatment of BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016): 723–30.