

# 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

**В**К-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 прогрессирующую 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 иммунокомпроментированных 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

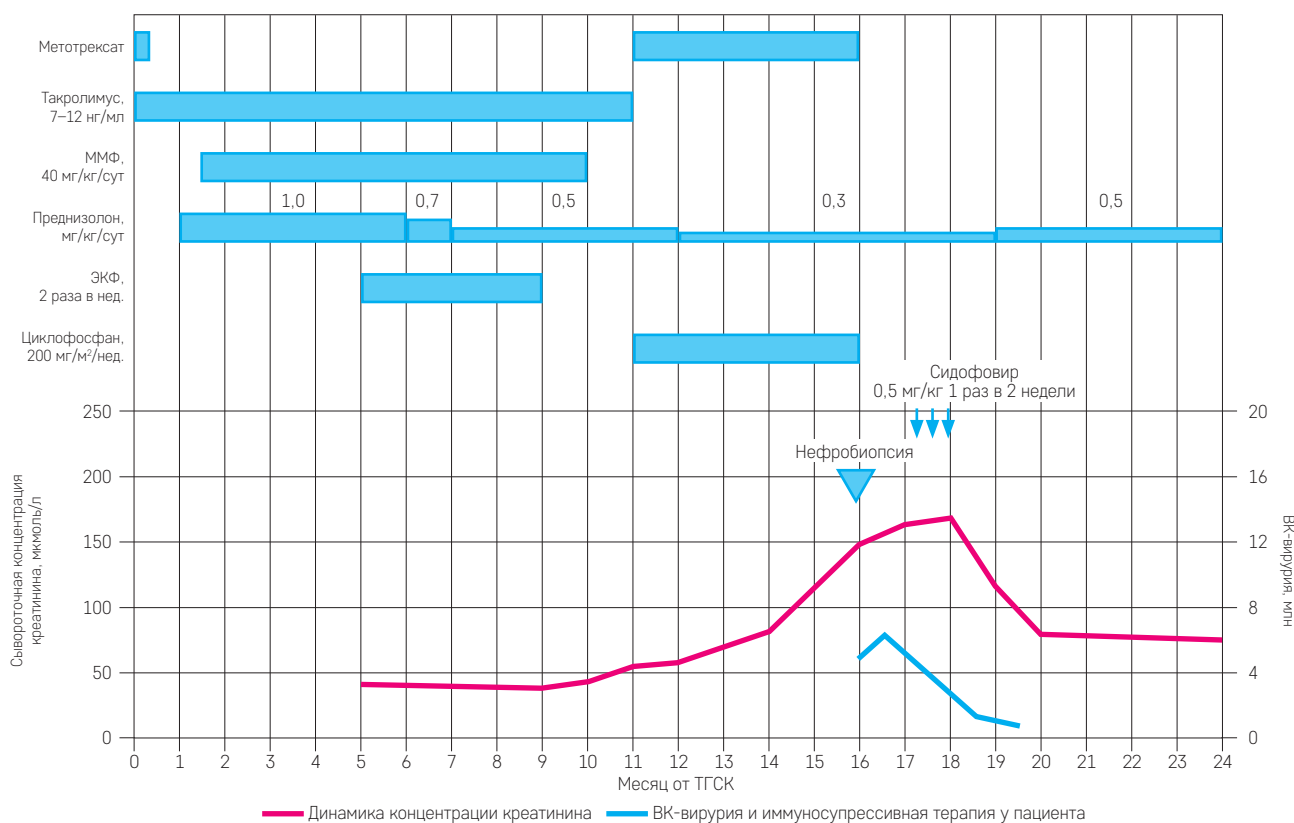
Девочке, 6 лет, с миелодиспластическим синдромом (рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией) выполнена аллогенная ТГСК от HLA-идентичного неродственного донора с TCR $\alpha\beta$ + / CD19+-деплецией трансплантата. Режим кондиционирования: треоосульфат в дозе 42 г/м<sup>2</sup>; мельфалан – 140 мг/м<sup>2</sup>; флударабин – 150 мг/м<sup>2</sup> и лошадиный антиtimoцитарный иммуноглобулин – 5 мг/кг. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ): короткий курс метотрексата и такролимуса. Приживление трансплантата зафиксировано на +26-й день от ТГСК.

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 фотофереза (ЭКФ) ребенок длительно получал терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Пролонгированная иммуносупрессивная терапия привела к грубой задержке иммунореактивности: через 1 год от ТГСК количество CD3+ клеток составляло 0,37 × 10<sup>3</sup>/мкл; количество CD3/4+ и CD19+ – 0,02 × 10<sup>3</sup>/мкл и 0,0 × 10<sup>3</sup>/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. Наблюдалась также повышение лактатдегидрогеназы в 1,5 раза и умеренная артериальная гипертензия.

### Рисунок 1

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

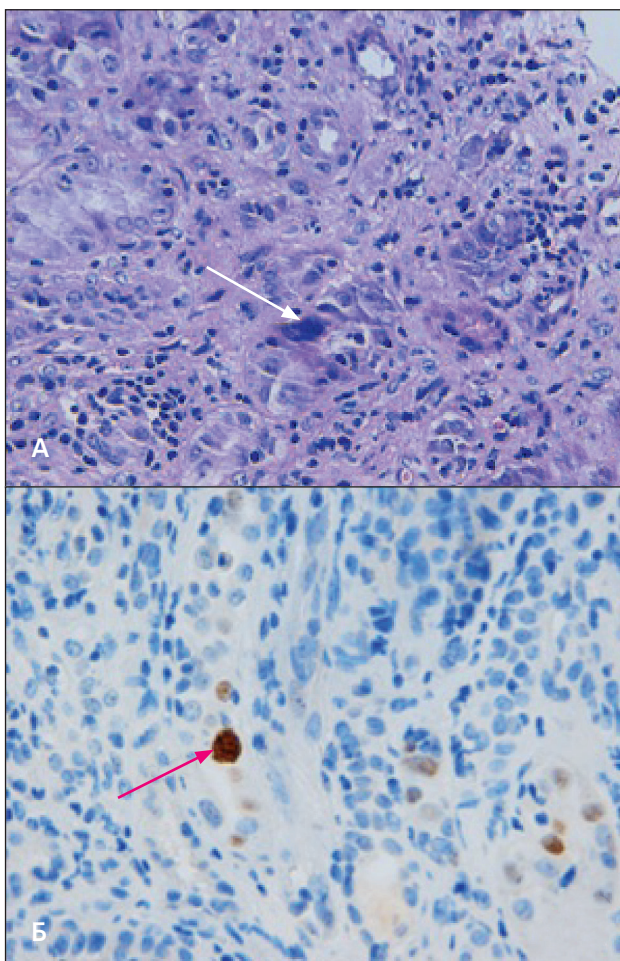


**Примечание:** каждое назначение сидофовира отмечено синей стрелкой; синий треугольник – нефробиопсия; иммуносупрессивная терапия с дозировкой и/или диапазоном сывороточной концентрации – в верхней части рисунка. Метотрексат вводили в режиме 5 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1-й, 3-й, 6-й дни от ТГСК; затем по 10 мг/м<sup>2</sup> еженедельно с 11-го по 16-й мес. от ТГСК; ММФ – микофенолата мофетил; ЭКФ – экстракорпоральный фотоферез.

В качестве возможного этиологического фактора лабораторных изменений предположена лекарственная токсичность; принято решение о редуции 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 достигло 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  $5 \times 10^6$  копий/мл и ВК-виремия – до 2 копий/мл максимально. В связи с возможным течением у пациента, находящегося на длительной иммуносупрессивной 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), иммуносупрессивная терапия редуцирована до максимально возможной. Однако выраженной динамики состояния пациента не было, в связи с чем выполнена диагностическая нефробиопсия: найдены изменения, характерные для полиомовирусных нефритов, – тяжелое тубулоинтерстициальное 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 интерваллом 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. Иммуносупрессивная 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+-деплеции трансплантата от гаплогенетического донора по поводу рефрактерного течения острого миелобластного лейкоза. Подготовительная терапия: мельфалан в дозе 140 мг/м<sup>2</sup>; тресульфат – 42 г/м<sup>2</sup>; флударабин – 150 мг/м<sup>2</sup>; кроличий анти-тимоцитарный иммуноглобулин – 5 мг/кг. В рамках профилактики РТПХ провели терапию такролимусом 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 иммуносупрессивная терапия (рис. 3), в том числе терапия ГКС. Проведение иммуносупрессивной 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 иммуносупрессивную терапию по

поводу прогрессии хронической РТПХ с поражением кожи и ее придатков. На фоне отсутствия иммуносупрессии в период терапии ЦМВ-инфекции РТПХ приобрела экстенсивный характер. В связи с непереносимостью блокаторов кальциневрина 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 иммуносупрессивной терапии была отмечена задержка иммунореконституции: 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 клинко-гематологическая и молекулярная ремиссии.

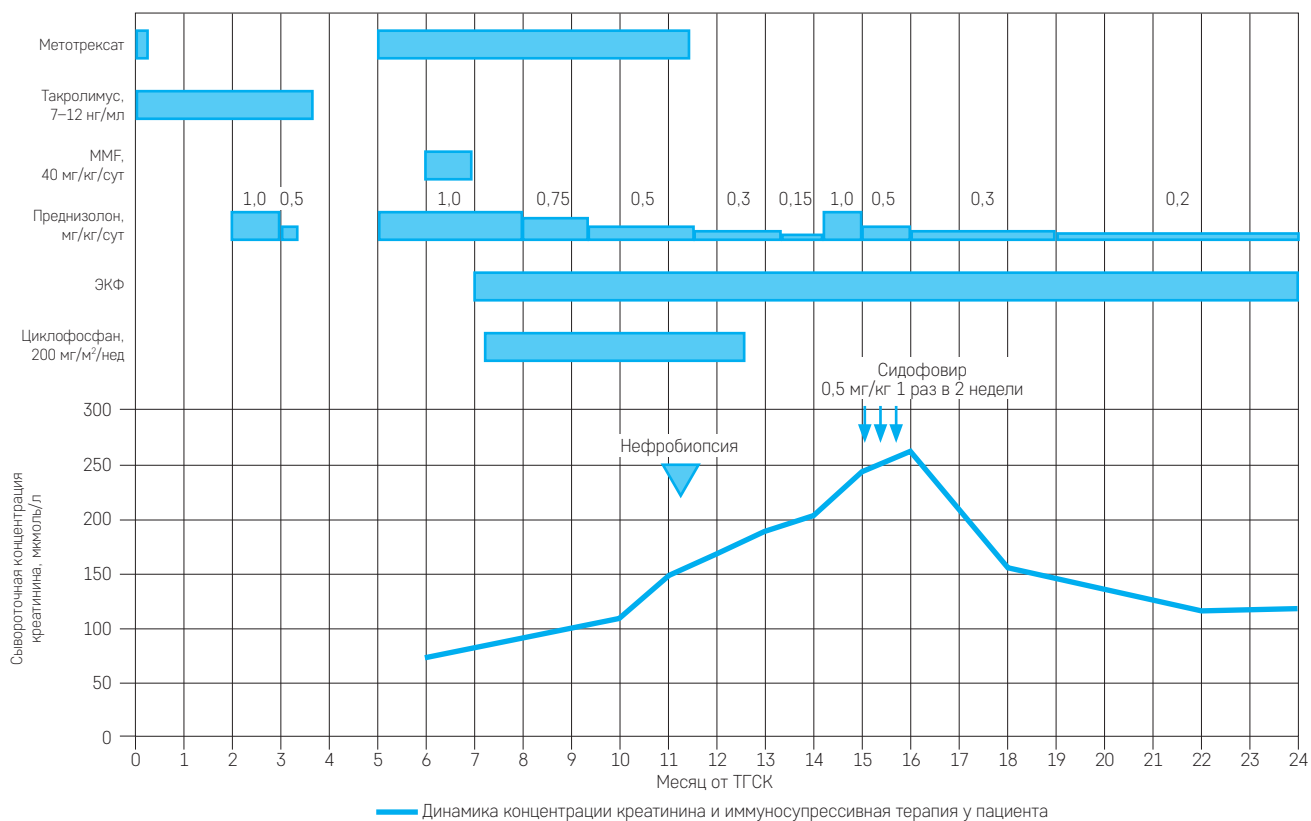
Через 10 мес. после перенесенной ТГСК у пациента наблюдалось постепенное изолированное повышение креатинина, позднее появились признаки

артериальной гипертензии, повышение лактатдегидрогеназы. Учитывая комбинированный вторичный иммунодефицит, 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-виремия не зарегистрирована, а значения показателя ВК-вирурии были на минимальном уровне (не более  $90 \times 10^3$  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 тубулочитов. Иммуногистохимическое исследование не выявило маркеров ЦМВ и вируса Эпштейна–Барр.

### Рисунок 3

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



**Примечание:** каждое назначение сидофовира обозначено синей стрелкой; синий треугольник – нефробиопсия. Иммуносупрессивная терапия с дозировкой и/или диапазоном сыывороточной концентрации указана в верхней части рисунка. Метотрексат вводили в режиме 5 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1-й, 3-й, 6-й дни от ТГСК, затем по 10 мг/м<sup>2</sup> еженедельно с 5-го по 11,3-й мес. от ТГСК. ЭКФ – экстракорпоральный фотоферез.

К сожалению, на тот момент не было возможности постановки пробы с SV40 Т-антигеном. Учитывая характерные морфологические изменения почек по данным микроскопии, заподозрено течение полиомавирусного нефрита, начата терапия лефлунамидом, ципрофлоксацином, высокими дозами ВВИГ, а также значительно редуцирована иммуносупрессивная терапия. От терапии сидофовиrom на тот момент было решено воздержаться в виду отсутствия точной гистологической верификации нефропатии и высокого токсического профиля препарата. На фоне редукции иммуносупрессивной 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 иммуносупрессивной 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 иммуногистохимическим 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 сидофовиrom в дозе 0,5 мг/кг с интервалом в 2 нед. (всего 3 введения). Несмотря на высокий токсический профиль сидофовиrom, 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 иммуносупрессивную 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 в виду 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 сидофовиrom; 189 – лефлунамид; 14 – фторхинолоны и 29 – высокие дозы внутривенного иммуноглобулина. В первой группе (терапия с использованием сидофовиrom) купирование ВК-виремии было зафиксировано в 49% случаев, потеря трансплантата – в 23%. Во второй группе (в терапии – лефлунамид) отмечено то же число негативации ВК-виремии (49%), однако потеря трансплантата составила лишь 17%. Стоит заметить, что доза лефлунамида, используемая в данном случае (40 мг/сут), может обладать миелосупрессивным эффектом у пациентов после ТГСК. Пациенты, получавшие внутривенный иммуноглобулин, в 52% случаев имели негативацию ВК-виремии, 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 виремии 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 развития 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 микофенолата 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-деплецию в процессинге трансплантата, применение трансплантата от гаплоидентичного донора, а также пролонгированную иммуносупрессию [9–11].

В нашей ситуации оба пациента получали длительную комбинированную иммуносупрессивную терапию по поводу хронической экстенсивной кожной РТПХ, в том числе с использованием ММФ, и имели грубую задержку иммунореактивности, что не могло не играть роль в развитии полиомавирусного нефрита. Оба пациента получили TCR $\alpha$  $\beta$ + / CD19+-деплецированный 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, включающего РТПХ, нефротический синдром и ВК-вирус-ассоциированный геморрагический цистит, по поводу чего получал иммуносупрессивную 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 положительный 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 полиорганная 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* или *in vivo*), течение РТПХ, которая ассоциирована с длительной иммуносупрессивной 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 иммуносупрессивной 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

- Gardner S.D., Field A.M., Coleman D.V., Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971 (7112): 1253–7.
- Суханов А.В. Полиомавирусная нефропатия трансплантата. *Нефрология и диализ* 2001; 3 (4), 411–3.
- Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В., Фомина Н.В. Вирусные болезни животных. – М., 2001; ВНИТИБП, 928 с.
- 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.
- Howell D., Smith S., Butterly D. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68 (9): 1279–88.
- Hilton R., Tong C.Y. Antiviral therapy for polyomavirus-associated nephropathy after renal transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 855–9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lekakis L.J., Macrinici V., Barabou-tis 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.