

DOI: 10.29296/25877305-2018-05-20

## МОНИТОРИНГ ВК-ВИРУСА У РЕЦИПИЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ 1-ГО ГОДА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

**А. Матвеев**<sup>1</sup>,

**А. Рагимов**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

**М. Каабак**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

**Н. Дашкова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

**З. Салимов**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,

**Н. Бабенко**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,

**Н. Матвеева**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Лабораторно-гемотрансфузиологический комплекс  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

<sup>2</sup>Российский научный центр хирургии

им. акад. Б.В. Петровского, Москва

**E-mail:** doktormatveev@gmail.com

*Для оценки частоты наличия ВК-вируса (ВКВ) в крови и моче у реципиентов аллогенной почки в течение 12 мес после трансплантации обследованы 82 пациента. Проведена количественная оценка уровня ДНК ВКВ в плазме крови и моче. Установлен более высокий риск развития ВК-нефропатии у пациентов при высоком уровне ВК-вирурии и виремии в течение продолжительного времени.*

**Ключевые слова:** трансплантология, ВК-вирус, ВК-вирусная нефропатия, трансплантация почки.

**Для цитирования:** Матвеев А., Рагимов А., Каабак М. и др. Мониторинг ВК-вируса у реципиентов в течение 1-го года после аллогенной трансплантации почки // Врач. – 2018; 29 (5): 84–87. DOI: 10.29296/25877305-2018-05-20

Ассоциированная с ВК-вирусом (ВКВ) нефропатия (ВКВАН) — один из наиболее малоизученных видов патологии у реципиентов почечного трансплантата [1, 2].

ВКВ впервые описан в 1971 г. [3], однако его клиническое значение стало широко изучаться только в конце 90-х годов в связи с появлением новых данных о его роли в развитии интерстициального нефрита у реципиентов почки, описанного как ВКВАН [4].

После первичного инфицирования в детском возрасте, которое приводит к сероконверсии у 80–90% взрослого населения, ВКВ находится в латентном состоянии в клетках почечного эпителия и мочеполового тракта, а также в циркулирующих лейкоцитах [5, 6].

Менее чем у 10% серопозитивных иммунокомпетентных людей наблюдается бессимптомная реактивация ВКВ, которая не сопровождается какими-либо нарушениями функции почек [5, 6]. У иммунокомпрометированных лиц с нарушением в клеточном звене

иммунитета, в частности у беременных женщин [7], онкологических больных, проходящих курс химиотерапии, пациентов с ВИЧ-1-инфекцией и пациентов после трансплантации различных органов реактивация ВКВ наблюдается чаще [8].

У пациентов с трансплантацией аллогенной почки наиболее частое осложнение активной ВК-вирусной инфекции — тубулоинтерстициальный нефрит, известный как ВК-вирусоассоциированная нефропатия (ВКВАН) [8, 9].

Патогенез ВКВАН при трансплантации почки изучен плохо. Очевидно, что развитие заболевания связано с взаимодействием ряда факторов, включающих в себя как особенности реципиента, так и пересаженного органа, а также самого вируса [10]. Наибольшую роль в развитии осложнения отводят интенсивной иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде, в частности использованию таких препаратов, как такролимус и микофенолат мофетила [11, 12].

Своевременная диагностика реактивации ВКВ имеет критическое значение для успешного исхода операции. Так, если активная инфекция выявлена на ранней стадии ВКВАН, необходимое вмешательство на этом этапе приводит к устранению повреждений трансплантата более чем в 75% случаев [13]. При диагностике ВКВАН на поздних стадиях восстановление патологически измененной почечной ткани осложняется остаточными повреждениями, особенно когда функция почки уже нарушена [2], а вероятность потери трансплантата возрастает до 80% (против <10% на ранней стадии) [14].

Достоверный диагноз ВКВАН устанавливается с помощью биопсии трансплантата с подтверждением наличия интерстициального нефрита и цитопатических изменений, вызванных вирусом [6, 8, 15]. Однако мультифокальная природа заболевания и возможное его сочетание с другими видами патологии, осложняющими посттрансплантационный период, могут затруднять раннюю диагностику заболевания. Важно отметить, что прогрессирование ВКВАН не сопровождается какими-либо клиническими симптомами, характерными для вирусной инфекции, а снижение функции трансплантата может быть проявлением поздних стадий заболевания, когда терапевтическое вмешательство уже неэффективно [16].

Едиственный общий признак для всех пациентов с риском развития ВКВАН — репликация ВКВ [10]. Показано, что молекулярные методы определения ДНК ВКВ в плазме крови и моче (вирурия >10<sup>7</sup> копий/мл или виремия >10<sup>4</sup> копий/мл, протекающие >3 нед) коррелируют с определением ВКВАН, подтвержденной с помощью биопсии трансплантата [15, 16], в связи с чем молекулярные методы могут быть рекомендованы как для диагностических целей, так и для мониторинга прогрессирования нефропатии и ответа на изменения в терапии [9, 17–19].

Таким образом, учитывая плохие прогнозы на восстановление функции трансплантата в случае поздней диагностики ВКVAN, скрининг на наличие ВКV предотвращает развитие ВКVAN и способствует более раннему началу лечения связанных с ней осложнений [20].

Целью настоящего исследования было оценить частоту распространения ВК-вирурии и вiremии у реципиентов почки, а также провести мониторинг кинетики репликации ВКV в течение 1-го года после трансплантации аллогенной почки.

В исследование были включены и обследованы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) образцы мочи и крови 82 реципиентов аллогенной почки (49 пациентов мужского пола и 33 – женского), которым была проведена трансплантация почки с марта 2010 г. по апрель 2016 г. в отделении пересадки почки Российского научного центра хирургии им. Б.В. Петровского. Качественное и количественное определение ДНК полиомавируса типа ВК осуществлялось с помощью набора реагентов «ВКV-количество» (производитель – Научно-производственная компания «Синтол»). Реакция амплификации осуществлялась в режиме реального времени на аппарате ДТ-96 производства компании «ДНК-технологии», согласно прилагаемой инструкции.

Измерение ДНК ВКV в моче и плазме крови проводилось через 2–3 нед после трансплантации, далее – через 1, 2, 3, 6, 9 и 12 мес. Всего исследовано 574 образца мочи и плазмы крови.

При мониторинге ВК-вiremии и вирурии в течение 12 мес после трансплантации у 32 из 82 реципиентов почки ДНК ВКV была обнаружена только в моче – в 55 (9,6%) образцов. У 10 реципиентов ДНК ВКV обнаружена одновременно и в плазме, и в моче – в 16 (2,8%) из 574 образцов плазмы и в 31 (5,4%) из 571 образца мочи. Слушаев определения ДНК ВКV в плазме крови при отсутствии вирурии не выявлено.

После обследования всех образцов плазмы крови и мочи в зависимости от результатов тестирования на наличие ДНК ВКV реципиенты были разделены на 3 группы (см. таблицу). В 1-ю группу вошли 40 (48,8%) пациентов без вирурии и вiremии в течение всего времени наблюдения; 2-я группа состояла из 32 (39%) реципиентов, у которых была выявлена только вирурия. В 3-й группе было 10 (11,9%) реципиентов, у которых ВКV был выявлен как в моче, так и в крови.

Между группами не было обнаружено значимых различий по полу, возрасту, типу трансплантации (родственная/группная), наличию активного инфицирования цитомегаловирусом (ЦМВ) и Эпштейна–Барр вирусом (ЭБВ). Не было также значительных различий между группами по схемам иммуносупрессивной терапии.

У всех 32 реципиентов из 2-й группы, а также у 10 из 3-й был проведен анализ кинетики вирусной экскреции в моче и плазме крови.

### ОБРАЗЦЫ МОЧИ

ДНК ВКV выявлялась в первые 3 мес после трансплантации у 24 (75%) из 32 пациентов 2-й группы и у всех пациентов 3-й группы. Распределение положительных образцов мочи в течение 12 мес наблюдения после трансплантации почки показано на рис. 1.

Наибольшим число пациентов с вирурией было через 1 мес после трансплантации: 19 (59,3%) из 32 во 2-й группе и 8 (80%) из 10 – в 3-й.

Вирурия в 3-й группе выявлялась значительно раньше, чем во 2-й: 2 (70%) – 7 из 10 – положительных первых проб в 3-й группе и 11 (34,4%) из 32 – во 2-й. Среднее время появления вирурии во 2-й группе составило 64,9 дня (от 21 до 370 дней) после трансплантации, в то время как в 3-й группе – 31,3 дня (от 13 до 82 дней).

У 21 (65,6%) из 32 реципиентов 2-й группы была выявлена только 1 положительная проба в течение всего времени наблюдения. В 3-й группе у всех реципиентов вирурия определялась не менее чем в 3 пробах, и ее концентрация была выше, чем во 2-й группе.

Так, в 3-й группе средняя вирусная нагрузка ДНК ВКV составила  $10^6$  копий/мл ( $10^4$ – $10^{10}$  копий/мл). Во 2-й группе уровень вирусной нагрузки ДНК ВКV

Сравнительная характеристика реципиентов почки, разделенных на 3 группы на основании результатов обследования

Показатель	Общее число больных (n=82)	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=32)	3-я группа (n=10)	p
Пол (м./ж.)	48/34	21/19	19/13	8/2	Нд
Возраст, годы	22,7 (1–65)	24,7 (1–65)	22,0 (2–49)	13,1 (2–34)	То же
Диабет	7	4	2	1	–
Тип трансплантации:					
родственная	50	22	21	7	–
группная	32	18	11	3	–
Одновременная трансплантация почки и поджелудочной железы	5	3	2	0	–
Повторная трансплантация	7	5	2	0	–
Острое отторжение	33	19	12	2	–
>1 ПЦР ЦМВ <sup>+</sup>	23	7	9	7	–
>1 ПЦР ЭБВ <sup>+</sup>	1	–	–	1	–

*Примечание.* Нд – недостоверно.

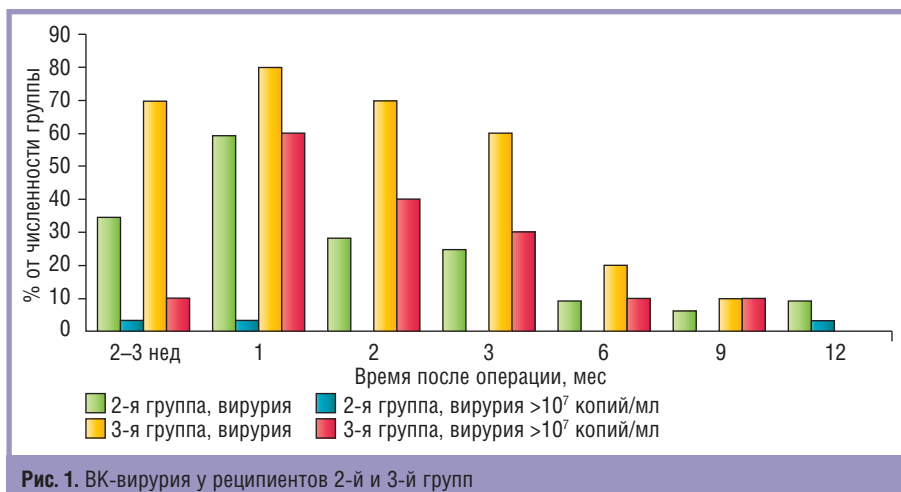


Рис. 1. ВК-вирурия у реципиентов 2-й и 3-й групп

более чем у 80% реципиентов (у 27 из 32) был ниже  $10^6$  копий/мл ( $10^1$ – $10^5$  копий/мл, в среднем –  $10^3$  копий/мл). Только у 3 реципиентов концентрация ДНК ВКВ составила  $10^5$ – $10^6$  копий/мл и у 2 –  $10^7$ – $10^8$  копий/мл.

### ОБРАЗЦЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

ДНК ВКВ в плазме в течение первых 3 мес была впервые после операции обнаружена у 8 (80%) из 10 пациентов, 1-я проба была положительной только у 1 реципиента.

Наибольшее количество положительных проб получено через 1 мес после трансплантации (5 из 10) и через 2 мес (6 из 10). Распределение положительных образцов плазмы крови в течение 12 мес наблюдения после трансплантации почки показано на рис. 2. Среднее время возникновения виремии составило 71,4 дня после операции (от 19 до 249 дней).

У 7 реципиентов ВК-виремия была обнаружена только в 1 пробе за все время наблюдения, вирусная нагрузка была низкой и не превышала  $10^3$  копий/мл ( $10^1$ – $10^3$  копий/мл, в среднем –  $10^2$  копий/мл). У 3 пациентов ДНК ВКВ была

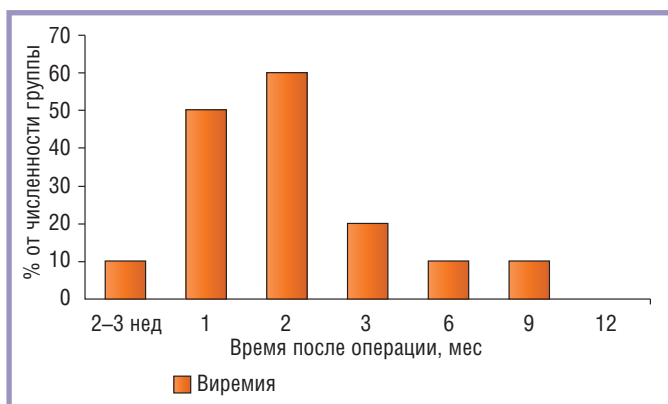


Рис. 2. ВК-виремия у реципиентов 3-й группы

выявлена в 3 образцах плазмы. Однако ее концентрация также не была высокой ( $10^2$ – $10^3$  копий/мл, в среднем –  $10^2$  копий/мл). У 2 пациентов в 1 из 3 положительных образцов плазмы нагрузка ВКВ составила  $10^4$  копий/мл.

В зависимости от уровня нагрузки ВКВ в плазме крови и моче пациенты из 3-й группы были разделены на 3 подгруппы (А, В и С). Подгруппа А характеризовалась низкой виремией ( $<10^4$  копий/мл) и вирурией ( $<10^7$  копий/мл) и включала в себя 3 (3,7% общего числа пациентов) реципиентов. В подгруппу В вошли 5 (6,1%) пациентов с низкой виремией ( $<10^4$  копий/мл) и высокой вирурией ( $>10^7$  копий/мл). У этих реципиентов не было выявлено признаков недостаточности почки, ее функция оставалась стабильной в течение всего времени наблюдения.

Подгруппу С составили 2 (2,4%) реципиента с высоким уровнем вирурии ( $>10^7$  копий/мл) и виремии ( $>10^4$  копий/мл). У этих пациентов наблюдались нарушения функции почек, но так как гистологическое подтверждение наличия ВКВАН не проводилось, мы не можем однозначно сказать, насколько наблюдавшиеся нарушения были вызваны ВК-инфекцией. Однако у наших пациентов имелись соответствующие симптомы, отмечался высокий уровень вирусной нагрузки ДНК ВКВ как в моче, так и в крови в течение продолжительного времени, в связи с чем они имели высокий риск развития ВКВАН.

В результате обследования 82 реципиентов почки в течение 12 мес после трансплантации ДНК ВКВ была обнаружена в плазме крови у 10 (12,2%) пациентов и в моче – у 42 (48,8%).

Оценка времени появления ДНК ВКВ в течение 1 года после операции, а также количественная оценка нагрузки ВКВ в моче и плазме крови реципиентов показали более высокий риск развития ВКВАН у пациентов с высоким уровнем ВК-вирурии и виремии в течение продолжительного времени.

Таким образом, определение ДНК ВКВ в плазме крови и моче реципиентов в послеоперационном периоде в дополнение к биопсии почки может помочь как скрининговый инструмент для выявления риска развития ВКВАН, а также метод мониторинга развития повреждения трансплантата.

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Hirsh H., Drachenberg C., Steiger J. et al. Polyomavirus associated nephropathy in renal transplantation // Adv. Exp. Med. Biol. – 2006; 577: 160–73.

2. Mihatsch M. Polyomavirus nephropathy: a brief review with special emphasis on clinico-pathological aspects // *Prilozi*. – 2012; 33: 5–22.
3. Gardner S., Field A., Coleman D. et al. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation // *Lancet*. – 1971; 1: 1253–7.
4. Randhawa P., Finkelstein S., Scantlebury V. et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney // *Transplantation*. – 1999; 67: 103–9.
5. Egli A., Infanti L., Stebler C. et al. Polyomavirus BKV and JCV replication in plasma and urine in healthy blood donors // *Am. J. Transpl.* – 2008; 8 (Suppl. 2): 460.
6. Zhong S., Zheng H., Suzuki M. et al. Age-related urinary excretion of BK polyomavirus by non-immunocompromised individuals // *J. Clin. Microbiol.* – 2007; 45: 193.
7. Kalvatchev Z., Slavov S., Shtereva M. et al. Reactivation of Polyomavirus hominis 1 (BKV) during pregnancy and the risk of mother-to-child transmission // *J. Clin. Virol.* – 2008; 43 (3): 328–9.
8. Hirsch H., Randhawa P. AST infectious diseases community of practice. BK polyomavirus in solid organ transplant recipients // *Am. J. Transpl.* – 2013; 13: 179–88.
9. Momynaliev K., Gribanov O., Shevtsov A. et al. Prevalence and subtypes of BK virus in pediatric renal transplant recipients in Russia // *Pediatr. Transpl.* – 2012; 16 (2): 151–9.
10. Costa C., Cavallo R. Polyomavirus-associated nephropathy // *World J. Transpl.* – 2012; 2 (6): 84–94.
11. Borni-Duval C., Caillard S., Olagne J. et al. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring // *Transplantation*. – 2013; 95: 1498–505.
12. Dharnidharka V., Cherikh W., Abbott K. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States // *Transplantation*. – 2009; 87: 1019–26.
13. Drachenberg C., Papadimitriou J., Wali R. et al. Improved outcome of polyoma virus allograft nephropathy with early biopsy // *Transpl. Proc.* – 2004; 36: 758–9.
14. Nickeleit V., Mihatsch M. Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat // *Transpl. Int.* – 2006; 19 (12): 960–73.
15. Drachenberg C., Papadimitriou J., Hirsch H. et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load // *Am. J. Transpl.* – 2004; 4 (12): 2082–92.
16. Hirsch H., Steiger J. Polyomavirus BK // *Lancet. Infect. Dis.* – 2003; 3: 611–23.
17. Brennan D., Agha I., Bohl D. et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction // *Am. J. Transpl.* – 2005; 5: 582–94.
18. Bressollette-Bodin C., Coste-Burel M., Hourmant M. et al. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients // *Am. J. Transpl.* – 2005; 5: 1926–33.
19. Hirsch H., Knowles W., Dickenmann M. et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients // *N. Engl. J. Med.* – 2002; 347: 488–96.
20. Wiseman A. Polyomavirus Nephropathy: A current perspective and clinical considerations // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009; 54 (1): 131–42.

#### **MONITORING OF BK VIRUS IN RECIPIENTS WITHIN ONE YEAR AFTER ALLOGENEIC KIDNEY TRANSPLANTATION**

**A. Matveev**<sup>1</sup>; Professor **A. Ragimov**<sup>1</sup>, MD; Professor **M. Kaabak**<sup>2</sup>, MD; Professor **N. Dashkova**<sup>1</sup>, MD; **E. Salimov**<sup>1</sup>, MD; **N. Babenko**<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences; MD; **N. Matveeva**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory Blood Transfusiological Complex, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

<sup>2</sup>B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow

*Eighty-two patients were examined within 12 months after transplantation to determine the presence of BK virus (BKV) in the blood and urine of allogeneic kidney transplant recipients. Plasma and urine BKV DNA levels were quantified. A higher risk for BK nephropathy was established in patients with a high level of BK viremia and viremia for a long time.*

**Key words:** transplantation, BK virus, BK virus nephropathy, kidney transplantation.

**For citation:** Matveev A., Ragimov A., Kaabak M. et al. Monitoring of BK virus in recipients within one year after allogeneic kidney transplantation // *Vrach*. – 2018; 29 (5): 84–87. DOI: 10.29296/25877305-2018-05-20