

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-27-31

УДК: 616.61-008.64

# ПОЛИОМАВИРУСНАЯ НЕФРОПАТИЯ В СОЧЕТАНИИ С ОСТРЫМ ОТТОРЖЕНИЕМ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*С.Е. Соловьева, Е.М. Пальцева, М.М. Морозова, А.К. Зокоев*

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва

Описание случая полиомавирусной нефропатии в сочетании с острым клеточным отторжением в динамике. Подтверждение диагноза потребовало анализа не только морфологической картины, но и результатов иммуногистохимического исследования, клинических и лабораторных данных.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, полиомавирусная нефропатия, ВК-вирус, отторжение трансплантата почки

Полиомавирусная нефропатия – поражение трансплантата, вызванное активацией ВК-вируса (*Human polyomavirus 1* семейства *Polyomaviridae*), персистирующего в клетках эпителия и В-лимфоцитах 60–100% взрослого населения. Реактивация латентной инфекции происходит при снижении Т-клеточного иммунитета при иммунодефицитных состояниях, в том числе из-за применения иммуносупрессивной терапии: при трансплантации почки встречается в течение первого года с распространенностью 45–50%. Тем не менее морфологическая картина полиомавирусной нефропатии отмечается лишь в 1–5% почечных трансплантатов [2, 4–6, 8]. Кроме того, есть данные об активации ВК-вирусной инфекции при сахарном диабете и диабетической нефропатии [2, 4]. Особую сложность представляет дифференциальная диагностика с отторжением трансплантата и случаями сочетанного течения клеточного отторжения и полиомавирусной нефропатии [6, 7].

Мы приводим собственные наблюдения полиомавирусной нефропатии в сочетании с острым клеточным отторжением в динамике.

Пациентка 36 лет, страдавшая хронической почечной недостаточностью на фоне сахарного диабета 1-го типа, с 2013 года находилась на гемодиализе и в листе ожидания комбинированной трансплантации поджелудочно-дуоденального комплекса (ПДК) и почки. В связи с необходимостью проведения операции на глазах, в которой отказывали по причине терминальной ХПН, было принято решение о проведении родственной трансплантации почки с продолжением ожидания трансплантации ПДК. 16 января 2017 года в Российском научном центре хирургии имени академика Б.В. Петровского проведена аллотрансплантация почки от родственного донора. Через 10 месяцев, 27 ноября 2017 года, была выполнена аллотрансплантация поджелудочной железы от умершего донора. После операций пациентке

проводилась иммуносупрессивная терапия препаратами адваграф, микофенолат-ТЛ, мердол. Регулярно выполнялись исследования крови и мочи при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). Проведены три плановые пункционные биопсии трансплантата почки, показавшие разную морфологическую картину. Биоптаты, окрашенные гематоксилином и эозином, по ван Гизону и с помощью *Pas*-реакции, исследовались при световой микроскопии и оценивались в соответствии с *Banff*-классификацией. Ретроспективно было проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.

В биоптате № 1 (через 7 месяцев после трансплантации почки) наблюдалась картина пограничных изменений. В пунктатах почки все клубочки были с тонкими капиллярными петлями без расщепления базальных мембран. Склероз стромы занимал суммарно 5% площади. Участки лимфоидной инфильтрации – 7% площади стромы, с небольшими очагами тубулиты (до двух лимфоцитов на профиль канальца). Просветы перитубулярных капилляров (ПТК) свободны. В одной из артерий отмечалась гипертрофия мышечного слоя, имелись участки склероза интимы без существенного сужения просвета. *Pas*+ депозиты в артериолах отсутствовали (рис. 1 А).

В биоптате № 2 (через 10 месяцев после трансплантации почки и 2 месяца после трансплантации ПДК) выявлено хроническое активное клеточное отторжение, grade 1A (по *BANFF* 2017). В пунктатах почки из 13 клубочков один был гиалинизирован, капиллярные петли остальных были преимущественно тонкие, с участками сегментарного расщепления базальных мембран. Отмечался неравномерный склероз стромы с тубулярной атрофией 25–40% площади, лимфоцитарная инфильтрация до 30% площади. Тубулит от слабого до умеренного (в единичных канальцах до пяти лимфоцитов на профиль канальца). В просветах

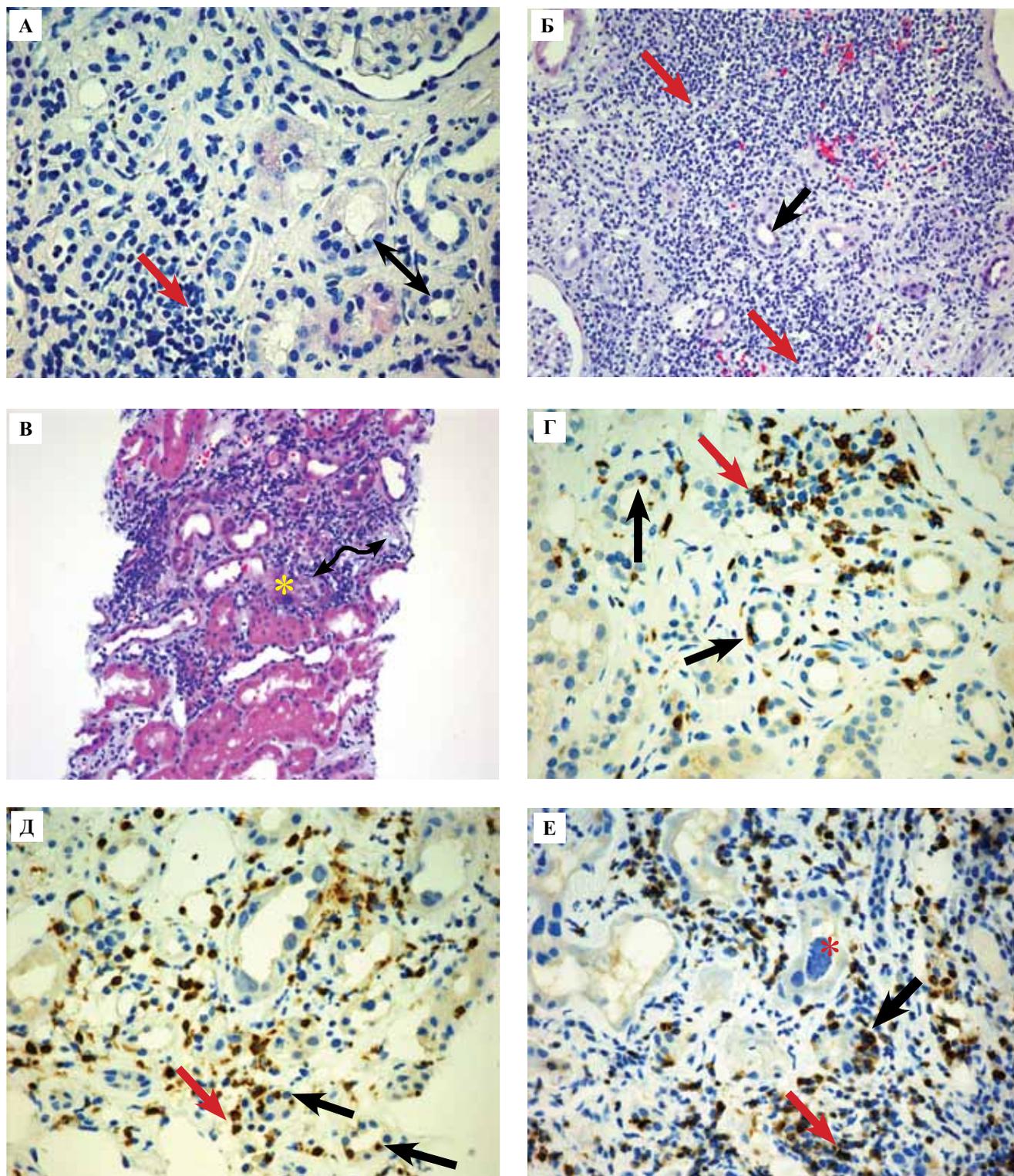


Рис. 1. Динамика изменений в трансплантате почки.

- А – пограничные изменения: слабая интерстициальная инфильтрация (↗), тубулит (↘), ×400
- Б – острое клеточное отторжение: интерстициальная инфильтрация, тубулит, ×200
- В – полиомавирусная нефропатия: изменения ядер (\*), некроз канальцевого эпителия, ×200
- Г, Д, Е – тубулит и интерстициальная инфильтрация в биоптатах № 1, 2, 3 ИГХ исследование с антителами к антигенам Т-лимфоцитов (CD3), ×400

ПТК встречалось до 6 мононуклеаров. В единичных мелких артериях сужение просвета не обнаружено, одна крупная артерия с фиброзом интимы и сужением просвета до 50%. Pas+ депозиты в артериолах отсутствовали (рис. 1 Б).

В биоптате № 3 (через 1 год и 9 месяцев после трансплантации почки и 11 месяцев после трансплантации ПДК) отмечались наиболее выраженные изменения. Морфологическая картина больше всего соответствовала полиомавирусной нефропатии, однако неспецифический характер тубулита и интерстициальной инфильтрации не позволял исключить сочетание полиомавирусной инфекции с пограничными изменениями. В пунктатах почки из 13 клубочков пять гиалинизированы, капиллярные петли остальных клубочков с участками сегментарного склероза. Наблюдались неравномерно выраженный склероз стромы с тубулярной атрофией до 40–60% площади, лимфоплазматическая инфильтрация до 60% площади. Тубулит вне зон склероза редкий, на участках склероза и атрофии преимущественно слабый (в единичных канальцах до четырех лимфоцитов на профиль канальца). В эпителиоцитах многих канальцев присутствовали крупные ядра, в части из которых отмечались внутриядерные включения, что больше всего характерно для полиомавирусной нефропатии. Часть канальцев была расширена, содержала гомогенные эозинофильные массы. В просветах ПТК лейкоциты не выявлены. Просвет мелких артерий сужен не был, одна крупная артерия с фиброзом интимы и сужением просвета более 60%. Pas+ депозиты в артериолах не обнаружены (рис. 1 В).

Типичная морфологическая картина полиомавирусной нефропатии представляет собой внутриядерные включения вирусных частиц, поражение эпителия канальцев с сохранением базальных мембран, интерстициальное воспаление смешанного характера и склероз стромы, выраженность которых определяет степень тяжести нефропатии. В ряде случаев могут наблюдаться тубулит выраженностью до t1–t3 стадии по Vanff-классификации и интерстициальные гранулемоподобные структуры [1]. Отдельную сложность в диагностике полиомавирусной нефропатии, в особенности на ранних стадиях, представляет неравномерный характер поражения с чередованием зон склероза и инфильтрации с участками неизменной паренхимы [6] (рис. 2 А–Г).

После обнаружения развернутой картины полиомавирусной нефропатии в сочетании с пограничными изменениями было проведено ретроспективное исследование с изготовлением дополнительных срезов предшествовавших биопсий. В биоптате № 2 отмечены специфические морфологические признаки полиомавирусной нефропатии: обнаружены три канальца с частичным некрозом эпителия без повреждения базальных мембран, ядра сохранных клеток были крупными, содержали нечеткие внутриядерные включения, в некоторых эпителиоцитах встречались также гиперхромные

ядра. В эпителии поврежденных канальцев наряду с характерными для ВК-вируса изменениями присутствовал тубулит, максимально до пяти лимфоцитов на профиль канальца (рис. 2 А, Г).

Чтобы уточнить распространение тубулита и интерстициальной инфильтрации, проведено ИГХ исследование с использованием антител к Т-лимфоцитам (CD3) и В-лимфоцитам (CD20): для исключения гуморального компонента отторжения – с антителами к С4d компоненту комплемента, для исключения сочетанного течения распространенных оппортунистических инфекций – с антителами к антигенам вирусов (цитомегаловирус, аденовирус, вирусы герпеса типа 1 и 2).

В биоптате № 1 диагноз пограничных изменений был подтвержден наличием тубулита и лимфоцитарной инфильтрации в интерстиции почки: выявлены Т-лимфоциты (CD3<sup>++</sup>), В-лимфоциты (CD20<sup>+</sup>), антигены вирусов и С4d депозиты отсутствовали (рис. 1 Г).

В биоптате № 2 тубулит и интерстициальная инфильтрация более выражены по сравнению с биоптатом № 1: (CD3<sup>+++</sup>, CD20<sup>++</sup>). С4d депозиты в ПТК и капиллярных петлях клубочков не определялись. Сочетанная вирусная инфекция не выявлена (рис. 1 Д).

В биоптате № 3 экспрессия антигенов Т- (CD3<sup>+++</sup>) и В- (CD20<sup>++</sup>) лимфоцитов выражена в той же степени, что и в биоптате № 2, однако Т-лимфоциты располагались преимущественно в интерстиции, в то время как в биоптате № 2 явления тубулита преобладали над интерстициальной инфильтрацией. С4d депозиты отсутствовали. Отмечалась крайне слабая экспрессия антител к антигенам цитомегаловируса и аденовируса, что делало маловероятным влияние коинфекции на развитие интерстициального нефрита (рис. 1 Е).

## Обсуждение

Из-за сочетанного течения полиомавирусной нефропатии и клеточного отторжения трансплантата выявление ведущего звена патологического процесса имело принципиальное значение для дальнейшего лечения. Ставя на первое место диагноз полиомавирусной нефропатии, мы руководствовались сочетанием клинических и морфологических признаков.

Реактивация ВК-вируса чаще происходит в ранние сроки после трансплантации (от 3 месяцев до 1,5 года, средний срок выявления – 9,5 месяца) [2, 4–6], что и отмечалось в данном наблюдении: первые признаки поражения эпителия возникли через 10 месяцев после трансплантации почки, развитию вирусной инфекции могла способствовать предшествовавшая трансплантация ПДК. Ключевую роль сыграло выявление ВК-вируса методом ПЦР в крови и моче пациентки. В крови ДНК полиомавируса впервые определена через 10 месяцев после трансплантации почки, незадолго до трансплантации ПДК. Вирусная нагрузка несколько снизилась в течение 2 месяцев после трансплантации ПДК и продолжила рост, достигла больших значений ко времени биопсии № 3. В моче ДНК вируса была

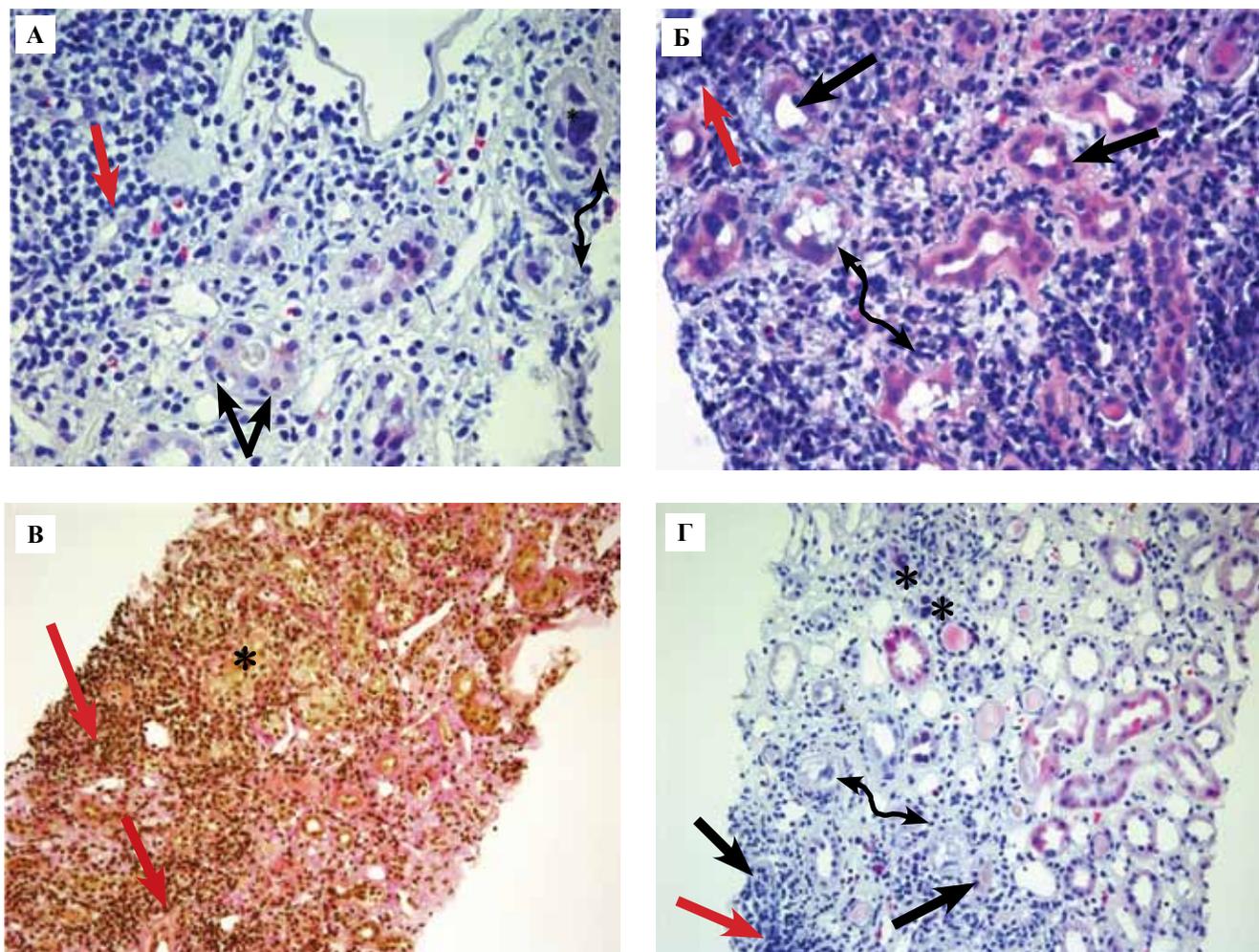


Рис. 2. Морфологическая картина полиомавирусной нефропатии.

А, Б – крупные ядра и внутриядерные включения вирусных частиц (\*), поражение эпителия канальцев с сохранением базальных мембран (↔), тубулит (↘). Окрашивание гематоксилином и эозином, ×400

В, Г – зоны интерстициального воспаления и склероза стромы неравномерного характера (↘), чередующиеся с участками неизменной паренхимы (\*)

В – окрашивание по ван Гизону, Г – гематоксилином и эозином; ×200

выявлена к моменту биопсии № 1, когда морфологические признаки полиомавирусной нефропатии отсутствовали – на 3 месяца раньше, чем в крови, что объясняется тропизмом ВК-вируса к уротелию и может свидетельствовать о прогрессировании поражения эпителия тубул с последующим выходом вируса в кровь при лизисе клеток [3, 5, 6]. Кроме ВК-вируса при ПЦР в крови пациентки периодически обнаруживался цитомегаловирус, не определявшийся, однако, при последнем анализе и выявленный в незначительном количестве в эпителии единичных канальцев при ИГХ исследовании биоптата № 3. Характерные морфологические изменения эпителия, свойственные цитомегаловирусу (внутриядерные включения по типу «совиных глаз»), не отмечались, но полностью исключить его вклад в развитие нефрита нельзя – латентно персистирующая, широко распространенная в популяции инфекция склонна к реактивации при иммуносупрессии, способна влиять на течение вос-

палительного процесса в трансплантате и может протекать сочетанно с ВК-вирусом [1].

Для лечения клеточного отторжения, диагностированного при биопсии № 2, применялась пульс-терапия иммуносупрессивными препаратами, что также является фактором риска полиомавирусной нефропатии [1, 4–7]: снижение Т-клеточного иммунитета могло способствовать активации ВК-вируса, при этом подавив клеточное отторжение, остаточные проявления которого наблюдались в биоптате № 3 в виде пограничных изменений с неравномерно выраженным тубулитом.

Дифференциальную диагностику полиомавирусной нефропатии усложняет то, что на ранней стадии заболевания интерстициальное воспаление может быть минимальным, а изменения ядер не носить специфического характера. Неравномерное поражение паренхимы затрудняет оценку распространенности процесса и выявление участков с диагностически значимыми изменениями. При полиомавирусной нефропатии

возможно наличие тубулитов до t1–t3 стадии по Banff-классификации, что особенно затрудняет дифференциальную диагностику с острым клеточным отторжением трансплантата [1, 2, 6], выявление которого основывается в первую очередь на обнаружении тубулитов в сочетании с интерстициальным воспалением. Клеточный состав инфильтрата также не позволяет различить воспаление, обусловленное отторжением и полиомавирусной нефропатией, особенно в случае сочетанного течения этих осложнений.

Подтверждение диагноза полиомавирусной нефропатии потребовало анализа не только морфологической картины, но и результатов иммуногистохимического исследования, клинических и лабораторных данных.

### Литература/References

1. Соловьева С.Е., Пальцева Е.М., Морозова М.М. Морфологическая диагностика вирусного поражения почечного трансплантата // Архив патологии. 2016. № 78 (3). С. 57–63. doi: 10.17116/patol201678357-63 [Solov'eva S.E., Pal'tseva E.M., Morozova M.M. Morfologicheskaya diagnostika virusnogo porazheniya pochechnogo transplantata // Arkhiv patologii. 2016. V. 78 (3). P. 57–63 (In Russ.)].
2. Суханов А.В. Полиомавирусная нефропатия трансплантата // Нефрология и диализ. 2001. № 3 (4). С. 411–414 [Sukhanov A.V. Poliomasvirusnaya nefropatiya transplantata // Nefrologiya i dializ. 2001. V. 3 (4). P. 411–414 (In Russ.)].
3. Чухловин А.Б., Эйсмонт Ю.А., Доброзравов В.А., Буш М.В., Эмануэль В.Л., Смирнов А.В. Частота и динамика полиомавирусной инфекции после трансплантации почек // Нефрология. 2014. № 18 (4). С. 51–56 [Chukhlovina A.B., Ehimont Yu.A., Dobronravov V.A., Bush M.V., Ehmauehl' V.L., Smirnov A.V. Chastota i dinamika poliomasvirusnoi infektsii posle transplantatsii pochek // Nefrologiya. 2014. V. 18 (4). P. 51–56 (In Russ.)].
4. Bonvoisin C., Weekers L., Xhignesse P., Grosch S. et al. Polyomavirus in Renal Transplantation: A Hot Problem // Transplantation. 2008;85:S42–S48. DOI: 10.1097/TP.0b013e318169c794.
5. Leboeuf C., Wilk S., Achermann R., Binet I. et al. BK Polyomavirus-Specific 9mer CD8 T Cell Responses Correlate With Clearance of BK Viremia in Kidney Transplant Recipients: First Report From the Swiss Transplant Cohort Study // Am. J. Transplant. 2017; 17(10):2591–600. doi: 10.1111/ajt.14282.
6. Menter T., Mayr M., Schaub S., Mihatsch M.J. et al. Pathology of Resolving Polyomavirus-Associated Nephropathy // Am. J. Transplant. 2013;13(6):1474–83. doi: 10.1111/ajt.12218.
7. Seifert M.E., Gunasekaran M., Horwedel T.A., Daloul R. et al. Polyomavirus Reactivation and Immune Responses to Kidney-Specific Self-Antigens in Transplantation // JASN. 2017;28(4):1314–25. doi: 10.1681/ASN.2016030285.
8. Solis M., Velay A., Porcher R., Domingo-Calap P. et al. Neutralizing Antibody-Mediated Response and Risk of BK Virus-Associated Nephropathy // JASN. 2018;29(1):326–34. doi: 10.1681/ASN.2017050532.

## POLYOMAVIRUS NEPHROPATHY IN COMBINATION WITH ACUTE REJECTION OF RENAL TRANSPLANT

S.E. Solovyeva, E.M. Paltseva, M.M. Morozova, A.K. Zokoev

Academician B.V. Petrovsky Russian Surgery Research Center, Moscow

Case report of polyomavirus nephropathy in combination with acute cellular rejection in the dynamics during follow-up period is presented. Not only morphological survey but also immunohistochemical research and analysis of clinical and laboratory data were required to confirm the diagnosis.

*Key words:* kidney transplantation, polyomavirus nephropathy, BK virus, rejection of kidney transplant

### Информация об авторах

Соловьева Светлана Евгеньевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения I Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского.

Адрес: 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2. Телефон 8 916 419 6071. E-mail: 4085324@mail.ru

Пальцева Екатерина Михайловна – профессор РАН, доктор медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением II (иммуногистохимическим) РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Адрес: 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2. E-mail: paltseva-k@yandex.ru

Морозова Маргарита Мироновна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения I РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Адрес: 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2. Телефон 8 963 640 4977.

Зокоев Алан Кимович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского

Адрес: 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2. E-mail: zokoev@yahoo.com

Материал поступил в редакцию 28 декабря 2018 года