

**Медицински университет – София
Медицински факултет – София
Катедра по нефрология
УМБАЛ“Александровска“ ЕАД, София
Клиника по нефрология и трансплантация**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

на тема:

**КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ НА ВК ВИРУСНИТЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ
БЪБРЕЧНОТРАНСПЛАНТИРАНИ ПАЦИЕНТИ**

За придобиване на образователна и научна степен

„доктор“

на

Д-р Луиза Борисова Христова- Северинова

Научен ръководител

Проф. д-р Емил Паскалев Димитров, дмн

София, 2020

Дисертационният труд съдържа 119 стандартни страници, 28 фигури ,
21таблици. Библиографска справка с 184 статии на английски език.

Съдържание

I.Използвани съкращения	5
II.Увод	7
III.Литературен обзор	9
1.ВК полиома вирус- характеристика	9
2.Клинични данни	11
3.Рискови фактори за посттрансплантационна ВК вирусна инфекция	12
4.Диагностика	16
5.Патогенеза на BKVAN	17
6.Клетъчен и хуморален имунитет	18
7.Хистопатология	19
8.Лечение	23
9.Промяна в имunosупресивната терапия	23
10. Специфично лечение	28
10.1.Цидофовир	28
10.2.Лефлуноמיד	29
10.3.Интравенозен имуноглобулин	30
10.4.Хинолони	31
11.Постинфекциозен мониторинг	32

33

13. ВКV нефропатия и остра реакция
на отхвърляне

35

14. Скрининг за откриване на ВК вирусна инфекция при
пациенти с

бъбречна трансплантация

36

IV. Цел

и

задачи

39

1. Цел

39

2. Задачи

39

V. Материали

и

методи

40

1.

Материали

40

2.

Статистически

методи

42

VI

Собствени

проучвания

43

1. Ролята и значението на ВК вирусните инфекции
в постратрансплантационната ВК асоциирана
нефропатия.

43

2. Анализиране на основните клинични и лабораторни
показатели при бъбречно трансплантирани пациенти

с ВК вирусна инфекция

53 3. Съпоставяне на показателите при бъбречно трансплантирани
пациенти с ВК вирусна инфекция и

без ВК вирусна инфекция

63

4. Оценка на влиянието на ВК вирусните инфекции върху
бъбречната функция сред бъбречнотрансплантираните

4

69

5. Анализирание на честотата за развитие на ВК вирусни инфекции при бъбречно трансплантирани пациенти с различна продължителност на бъбречната трансплантация в зависимост от различни показатели
73

6. Анализирание на резултатите от промяната в имуносупресивната терапия при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция
84

VII. Определяне на рисковите фактори при БТ пациенти за развитието на ВКV инфекцията в цялата проучвана група.
91

VIII. Основни изводи
95

IX. Приноси
97

X. Библиография
98

XI. Списък публикации
118

XII. Участия в научни форуми
119

I.Използвани съкращения

АЗА-азатиоприм
АДБПК- автозомно доминантна бъбречна поликистоза
АЛГ- антилимфоцитен глобулин
АМРО –антитяло медирана реакция на отхвърляне
АТ – антитела
АН- артериално налягане
БТ- бъбречна трансплантация
ГН- гломерулонефрит
ГФ- гломерулна филтрация
ДН- диабетна нефропатия
ДСА-донор специфични антитела
ДАН- диастолно артериално налягане
ЕВЕ- еверолимус
ЗД- захарен диабет
ИТМ- индекс на телесна маса
КМРО- клетъчно медирана реакция на отхвърляне
КНИ- калциневринов инхибитор
КС- кортикостероиди
ММФ- микофенолат
ОРО- остра р-ция на отхвърляне
ПББ- пункционна бъбречна биопсия
ПКК- пълна кръвна картина
ПФ- плазмафереза
САН- систолно артериално налягане
СИР- сиролимус
ТАК-такролимус
ТИН- тубуло- интерстициален нефрит
ХБЗ- хронично бъбречно заболяване
ХБН- хронична бъбречна недостатъчност
Хб- хемоглобин
Хл- холестерол
ХрГН- хроничен гломерулонефрит
ЦА- циклоспорин
АТЖ- антитимоглобулин
ВКV- човешки полиома вирус

BKVN- BK вирусна нефропатия
BKVAN- BK вирусно асоцииран нефрит
EBV- Ебщайн Бар вирус
CMV цитомегаловирус
IgG – имуноглобулин Ж
IL- интерлевкин
IFN- интерферон
IVIg- интравенозен имуноглобулин
MHC- главен комплекс на тъканната съвместимост
mTOR –mammalian target of Rapamycin
TNF- тумор некротизиращ фактор
Na- натрий
K- калий
P- фосфор
Cl- хлориди

II.УВОД

За да се предотврати реакцията на отхвърляне на трансплантата , бъбречно трансплантираните пациенти са на имunosупресивна терапия за дълъг период от време. Тези терапия ги правят податливи на неоплазми и инфекции. Такава инфекция е и тази предизвикана от BKV.

BK (BKV) вируса е полиома вирус , който е назован с инициалите на пациента, при който за първи път е описан. Той е открит в урината на пациент с бъбречна трансплантация, който е имал уретрална стеноза

Въпреки че BK вирусът (BKV) е докладван през 1971 г. от Gardner et al неговото влияние и значение е било ограничено. Високото вирусноносителство сред хората и реактивацията им при различни имунодефицитни състояния/каквито се наблюдават и при бъбречно трансплантираните пациенти/ са сред причините които водят до засилване на интереса към BK вируса.

Появата на полиомавирусна нефропатия съвпада с употребата на нови мощни имunosупресивни медикаменти , които са насочени към намаляване на остро отхвърляне и подобряване преживяемостта на графта и реципиента.

Изявата на BKV се асоциира с влошаване на бъбречната функция , развитие на BKVN, уретрална стеноза , по- рядко хеморагичен цистит, загуба на графта и реципиента.

Преди да бъде призната като отделна единица, инфекцията с BKV и последващата BKVN са били с лоша прогноза. Но с нарастване на клиничните данни и подобрената диагностиката , прогнозата за БТ пациенти значително се е подобрила.

Определянето на патогенезата , основните причини , ранното откриване и превенцията на рисковите фактори биха имали отношение към намаляване прогресията на бъбречното увреждане.

При анализ на научната литература по отношение на значението на BK вирусните инфекции за прогресията на бъбречното увреждане при бъбречно трансплантирани пациенти се установи , че BK вирусите са относително нов рисков фактор.

Това налага добро познаване на BK вирусната инфекция , нейната патогенеза, диагностика и лечение. За съжаление все още няма достатъчно познания за BK вирусната инфекция.

Разгледани са актуални проблеми на епидемиологията, рисковите фактори, патогенезата , клиничното протичане , диференциално – диагностичните критерии, скрининга и терапевтични подходи на ВК вирусната инфекция при бъбречно трансплантирани пациенти.

Особено внимание е обърнато на клиничните аспекти, диагностично – терапевтичните алгоритми, даващи възможност за персонализиране на терапията при всеки бъбречно трансплантиран пациент.

III.ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.ВК полиома вирус- характеристика

ВК вирусът, принадлежи към семейството на полиома вирусите и има специален афинитет към пикочните пътища. Той е признат като причина за дисфункция и/или загуба на бъбречната присадка.²⁻⁴

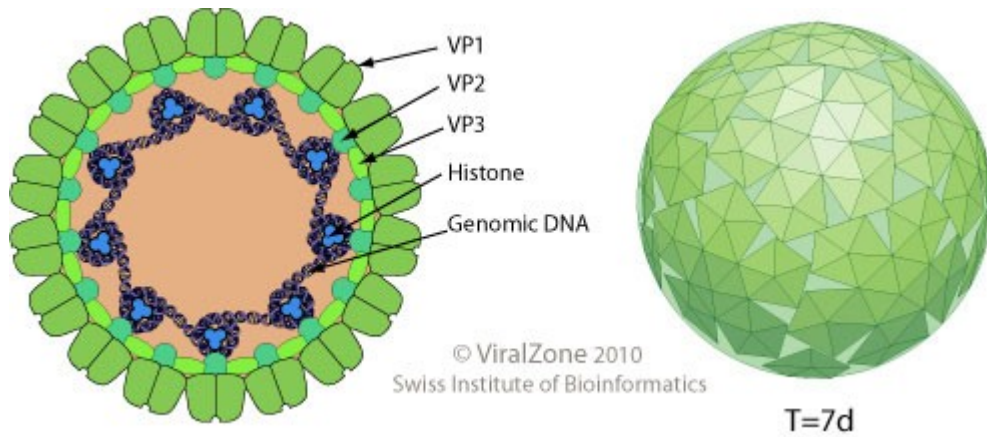
ВКV са малки вируси с икосаедричен капсид и сърцевина от кръгова двойно-верижна ДНК в асоциация с хистони¹⁷⁷.

Геномът се транскрибира двупосочно. Той кодира ранните регулаторни протеини - малък t антиген и голям Т антиген и късните структурни протеини - VP1, VP2 и VP3.

Геномът също така съдържа не кодираща контролна област, която съдържа местата за репликацията и транскрипционния фактор.

Регулаторната област и нейния протеинов продукт помагат за регулиране на вирусната репликация и нарушават процесите на клетките-гостоприемници¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Те се съставени от 72 пентамера, всеки с пет VP1 протеини и централен VP2 или VP3 протеин. VP1 се свързва чрез сиаловата киселина върху рецептора на клетки.¹⁸¹ Ганглиозидите, които съдържат сиалова киселина върху N-свързани гликопротеини могат да действат като рецептори за ВКV¹⁸²⁻¹⁸³. След прикрепването, ВКV навлизат чрез caveolae-медирана ендоцитоза¹⁸⁴⁻¹⁸⁵. Веднъж попаднали в клетката, вирусите преминават в ядрото и причиняват латентна или литична инфекция.

вирион

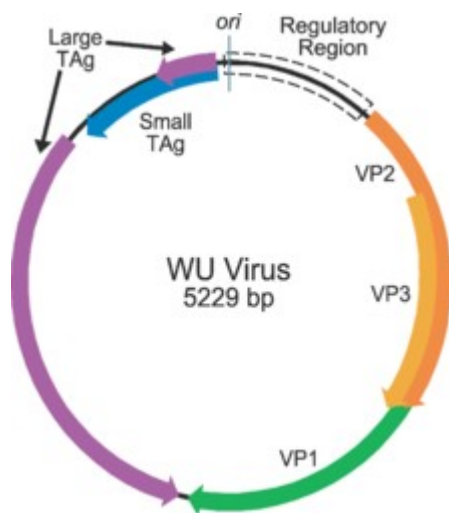


Необработен капсид с икосаедрична симетрия , с диаметър около 50 nm.

Структура и геном



Икосаедричен вирусен капсид, съдържащ 72 пентамера на миши полиомавирус VP1



2. КЛИНИЧНИ ДАННИ

Първичната инфекция с ВКВ се появява най- често по време на детството чрез стомашно-чревния тракт или дихателните пътища. Обикновено протича безсимптомно, въпреки че понякога може да предизвика симптоми от страна на горните дихателни или пикочни пътища. След първичната инфекция, вирусът остава латентен на различни места вътре в гостоприемника, главно в пикочните пътища (бъбреци, пикочен мехур, простата, вулва, тестис) и в хемато-лимфоидните тъкани (сливици, мононуклеарни клетки от периферна кръв), и могат да бъдат реактивирани чрез имunosупресивни събития. Осемдесет до деветдесет процента от възрастното население са ВКВ-серопозитивни,^{11,12} докато при децата процентът на серопозитивност достига 80% -90% на 10-годишна възраст.^{13, 14}

При пациенти с бъбречна трансплантация ВК вирусната инфекция може да се прояви с хематурия, уретрална стеноза и/или тубулоинтерстициален нефрит с развитие на ВКVN, което наподобява други форми на ТИН и реакция на отхвърляне . Ако не се лекува се увеличава риск от прогресия до загуба на присадката. Пациентите с трансплантация на други органи и онези, които са имунокомпрометирани по някаква друга причина (синдром на придобита имунна недостатъчност, системен лупус еритематозен, неоплазми), също могат да развият полиома-индуциран нефрит.¹⁵⁻¹⁸

Повечето от ВК вирусните инфекции се появяват в рамките на първата година след трансплантацията, въпреки че 25% от случаите са диагностицирани по-късно.¹⁹ Степента на загуба на присадки варира от 10% до 80% според различните проучвания и изглежда е по-ниска в тези

центрове с активни програми за наблюдение. ВКV е причината за повечето случаи на цистит и нефрит.

В продължение на много години ВКVN е неправилно диагностицирана като реакция на отхвърляне и поради това е неуместно третирана, което води до неуспех на присадката при много пациенти.

При бъбречно трансплантираните деца съществува специален интерес към ВКV, тъй като в тази популация е по-вероятно да се развие първична инфекция, а вирусът може да остане неподвижен в уроепителя на трансплантата. Вирурия е потвърдена при 20% -50% от педиатричните пациенти и нефрит в 2% -8%.^{13, 21, 22} В проспективно многоцентрово проучване при педиатричните пациенти имат два пъти по – голяма скорост на репликация на вируса в урината в сравнение с възрастните в рамките на първите 6 месеца след бъбречната трансплантация.²³

3. Рискови фактори за посттрансплантационна ВК вирусна инфекция

Рисковите фактори могат да бъдат от страна на донора, реципиента, присадката и вида на имunosупресивния режим.²⁴⁻²⁶

3.1. Факторите, свързани с донора, включват:

- наличие на активна ВКV инфекция в донора, която е отговорна за повечето случаи на ВКV инфекции в реципиента,
- цитомегаловирусна (CMV) инфекция,
ВКV серопозитивност, която води до развитието на вирурия, виремия или нефрит при трансплантирани популации.
- Отсъствието на HLA-C7, както и трупни донори срещу живи донори.^{25,}

27

3.2. От друга страна, рисковите фактори, свързани с реципиента, включват:

- по-напреднала възраст,
- мъжки пол,
- CMV инфекция,
- захарен диабет,
- серонегативност на реципиента за ВКV,
- липса на HLA-C7 и кавказки произход.

3.2. Свързаните с присадката рискови фактори включват:

- увреждане, свързано с вземането на органи,
- време на студена исхемия
- отложена функция на присадката.

При реципиент на бъбречна трансплантация реактивирането на BKV може да дойде от донора или от реципиента. Доказано е, че реципиентите, които са имали BKV инфекция и са получили бъбрек от същия донор, имат идентични BKV генотипи⁽⁸⁸⁻⁸⁹⁾. Реципиенти, чиито донори имат по-високи титри на BKV антитела, са по-склонни да развият BKV инфекция, отколкото тези с по-ниски титри, също подкрепя донорното предаване (⁸⁸⁻⁹⁰). Смята се, че увреждането също допринася за повторното активиране. При наличие на механично или химично увреждане може да се развие остра инфекция или да се реактивира латентния BK полиомавирус (⁹¹).

При бъбречно трансплантираните пациенти увреждането може да се дължи на исхемия или поставяне на стент. Реакцията на отхвърляне може да доведе до нова инфекция или реактивиране на латентна инфекция в реципиента.

След като вирусът се активира отново, възниква възходяща инфекция чрез клетъчно разпространение (⁹²⁻⁹⁴). Ако не се коригира имunosупресивната терапия се получава прогресивна литична инфекция (⁹⁵). Това води до големи ядрени и перинуклеарни включвания, съдържащи вируси в тубулните клетки. Лизисът на тези инфектирани клетки води до вирусно проникване в тубулалния лумен и урината, но също така и до интерстициума и размножаването в околните клетки. Последващата тубулно клетъчна некроза води до образуване на отливки и денудация на базалната мембрана. Унищожаването на тубулните капилярни стени води до съдово разпространение на вируса. Интерстициална инфилтрация, както и тубулит може да липсва, да се смесва с активната инфекция или да се забележи в области, в които липсват цитопатични промени. Възможно е да се появят странични увреждания с некроза и апоптоза на неинфектирани тубулни клетки. Резултатът от продължителното вътрецелуларно възпаление и тубулно увреждане е алографска дисфункция и/или загуба.

Серонегативността на BKV е също рисков фактор за BKV вирурията (¹⁰⁸) и нефропатия (¹¹⁰) при деца. При възрастните Шах (¹¹¹) съобщава, че серопозитивни донори и серонегативни реципиенти (BKV D + / R-) развиват

най-често серологично определена BKV инфекция (43%). Bohl *et al.* (⁸⁸) установява, че серопозитивни донори и реципиенти (BKV D + / R +) развиват BKV вирусна инфекция най-често (50%). И в двете проучвания само 10% от серонегативните донори и реципиенти развиват BKV инфекция. По този начин, BKV антителата могат да играят роля в имунния отговор, но те също могат да показват риск за реактивация.

Намаляването на имunosупресията води до значително повишаване на титъра на BKV-специфичното IgG антитяло (^{109,112,113}), поява на BKV-специфичен клетъчен имунитет (¹¹²), клирънс на вирусите и стабилизиране на функцията на присадката (¹⁰⁶). Присъствието на BKV антитела изглежда има ограничена роля. Comoli *et al.* (¹¹²) установяват, че въпреки постоянно повишените титри на BKV антитела, рецидивиралата BKV вирусна инфекция се свързва с ниска честота на IFN- γ -продуциращи клетки. Chen *et al.* (¹¹⁴) откриват, че вирусите и повишеният креатинин са запазени при повечето реципиенти, които са имали BKV нефропатия и развиват високи титри на BKV антитела, но слаби цитотоксични Т лимфоцитни отговори. Въпреки това, при реципиенти със силен цитотоксичен Т лимфоцитен отговор, но ниски титри на антитела, вирусите се изчиства и креатининът се връща към изходните нива преди BKV нефропатията.

Клетъчният имунен отговор също може да допринесе за дисфункция на алографта. Mannon *et al.* (¹⁰¹) установяват, че РНК транскрипционните профили, които са били свързани с BKV нефропатия, показват по-интензивен CD8 функционален отговор. Hammer *et al.* (¹¹⁵) установяват, че реципиенти с вирусно натоварване > 250 000 копия / ml имат откриваеми BKV-специфични CD4⁺ Т клетки в периферната кръв, но само двама реципиенти с BKV-специфични CD8⁺ Т клетки > 0.1% губят алографтите си. Специфичността на клетъчния отговор може да бъде и вредна. Бъбречно трансплантираните пациенти, които имат по-голямо несъответствие по HLA имат по-голяма честота на BKV нефропатия (¹⁶⁵), вероятно медирана от повече епизоди на отхвърляне, интензивна имunosупресия и нарушена цитотоксичност (¹⁶⁶). Това предполага, че лизирането на алогенни BKV-инфектирани клетки-мишени е по-малко ефективно с HLA-неограничени Т-клетки, отколкото с Т-клетките, ограничени от HLA. Т-клетките разпознават епитопи, които се споделят от BKV, което може да доведе до кръстосано защитно действие (¹⁶⁷⁻¹⁶⁹).

Един от често срещаните проблеми като рисков фактори, благоприятстващ развитието на BKV инфекцията, е имunosупресията, особено поддържащата терапия с комбинацията от такролимус - микофенолат мофетил, както и използването на антилимфоцитна терапия за лечение на остра реакция на отхвърляне.^{28, 29} Въздействие на имunosупресорите и особено на техните комбинации е наблюдавано в проспективно проучване на Brennan и колеги, чиито данни сочат, че интензивността на имunosупресията, не толкова вида на самите имunosупресори имат най-висок риск за развитие на BKV инфекция и следователно за BKV-свързан нефрит (BKVN). Анализите проведени в това проучване показват, че изборът на калциневринов инхибитор или на адювантния имunosупресант не влияе самостоятелно върху нивата на BKV вирурия или вiremия. Въпреки това, най-високите граници на вирурия са наблюдавани при комбинацията такролимус-микофенолат мофетил и най-ниските с циклоспорин- микофенолат мофетил. Изследването показва как наблюдението и ранното спиране на антиметаболитното средство при откриване на вiremията се свързва с разрешаването на вiremията и отсъствието на BKVN без поява на остри реакции на отхвърляне или загуба на присадката. Видът и интензивността на имunosупресията е рисков фактор „индивидуален или комбиниран” и представляват най-лесно модифицируемия сред всички споменати. Очевидно е, че една такава стратегия изисква последващи действия с проследяване на вирусните маркери.

4. ДИАГНОСТИКА

4.1 Репликация на ВКV. Доказателство за вирусно размножаване (литична или активна инфекция).

Диагнозата се поставя чрез откриването на частици от ВКV чрез електронна микроскопия, ВК структурни протеини чрез имунохистохимия, експресия на РНК късни вирусни гени (например VP1); вирусна ДНК (например, плазма); цитологични (descoy клетки) или хистологични доказателства за репликация на ВКV.^{24, 30}

ВК вирусна болест се определя като хистопатологично или ултраструктурно доказателство за вирусно-индуцирано цитопатично и органно увреждане.

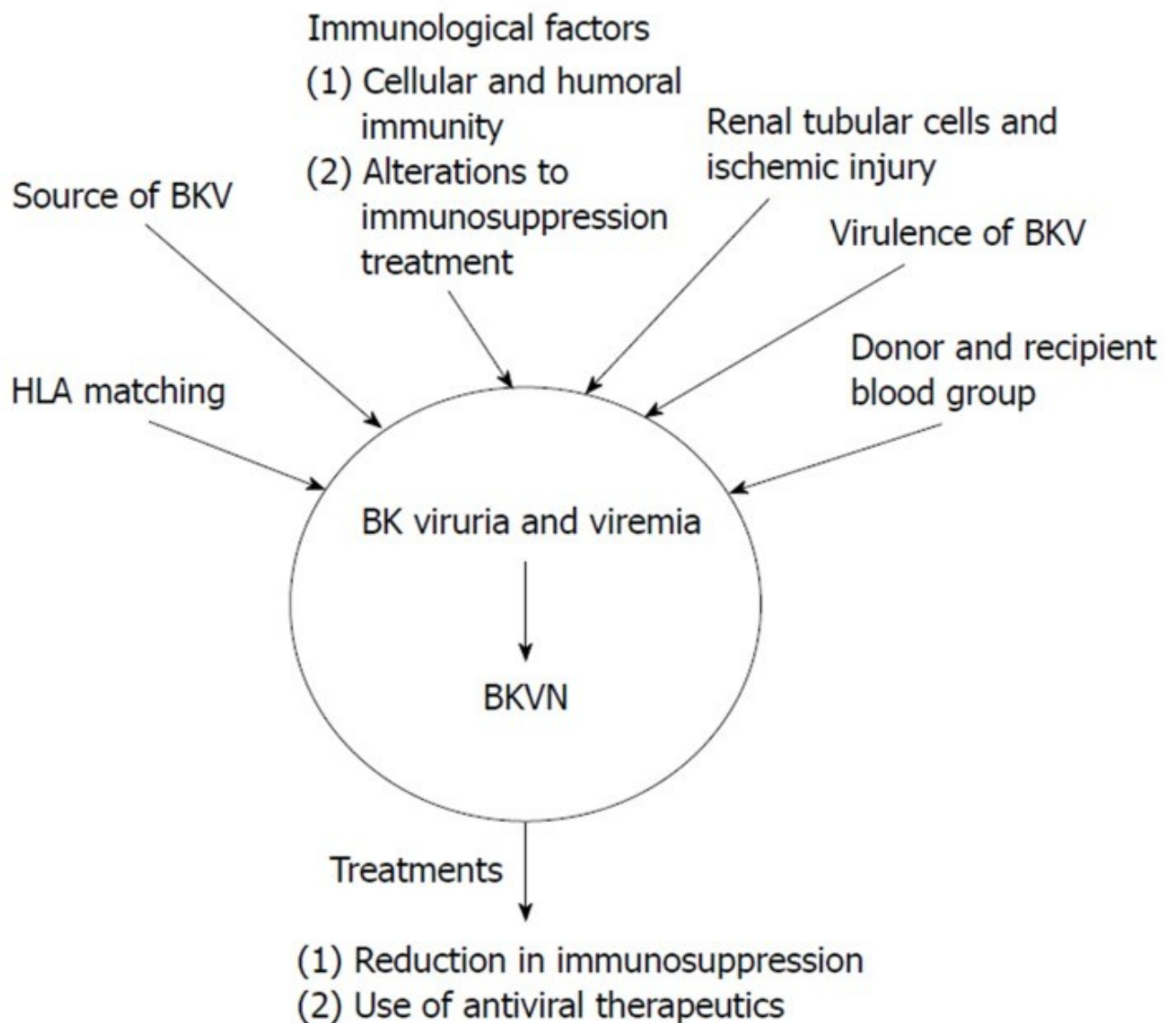
Техниката на директна визуализация има недостатъка, че не е в състояние да разграничи трите вида полиома вирус, който заразява хората (JCV, ВКV и SV40), в допълнение има и възможност за потенциалната грешка с друг вирус като цитомегаловирус и аденовирус. Откриването в урината на descoy клетките показва активна репликация на вируса на полиома в уринарния тракт. Това е прост метод със 100% степен на чувствителност. Специфичността му за диагностиката на ВКVN е доста ниска (71%), въпреки че се препоръчва като метод за скрининг.³²

Основният лимитиращ аспект на методите базирани на откриване на вирусна ДНК, е че те не могат да направят разграничаване между латентна инфекция и реактивиране. Използването на PCR в реално време за изследване на иРНК вместо ДНК в клетки от уринен седимент е описан като

точен и неинвазивен метод за установяване на ВКV и по презумпция на ВКVN при възрастни пациенти с бъбречна трансплантация. Чрез използване на граничната стойност от $6,5 \times 10^5$ копия на ВКV VP1 областта от общата РНК в урината, може да се прогнозира нефрит с 93,8% чувствителност и 93,9% специфичност. Можем да кажем, че използването на уринарна седиментна РНК успешно се използва за диагностициране на остра реакция на отхвърляне на бъбречния присадка .^{34 35}

5.Патогенеза на ВКVAN

Има много фактори, свързани с патогенезата на ВКVAN, както е показано на фигура 1.



Фигура 1

Предложени са механизми за патогенеза на BK вирус- асоцииран нефрит след инфекция с BK вирус , която води до вирурия и/или виремия.

Тези механизми включват имунологични фактори , като промени в имуносупресивната терапия , клетъчен и хуморален имунитет, източник на BK вирус или от реципиента или от донора, HLA съвпадение, кръвните групи на донора и реципиента. Двете основни възможности за лечение на BKVN са намаляване на имуносупресивната терапия и използването на антивирусни медикаменти. Това лечение може да се използва за BK вирурия и за виремия, за да се предотврати прогресията до BKVAN.

6.Клетъчен и хуморален имунитет

Смята се, че хуморалният и клетъчният имунитет са свързани с патогенезата на BKVAN, и двете CD8⁺ и CD4⁺ Т клетки са включени в разпознаването и клирънса на вируси като BKV.

Липсата на BKV специфичен IgG може да бъде важна за развитието на BKVAN [153]. Съществува по-голям риск за пациенти, които са серонегативни за BKV по време на трансплантацията, тъй като те няма да имат BKV специфично антитяло. При пациенти с предишна експозиция, които са развили имунитет към BKV, може да не развият инфекцията [154]. Присъствието на BKV-специфичен антитяло отговор очевидно не играе ролята на защита. Много е вероятно клетъчният имунитет да играе централна роля във вирусния контрол.

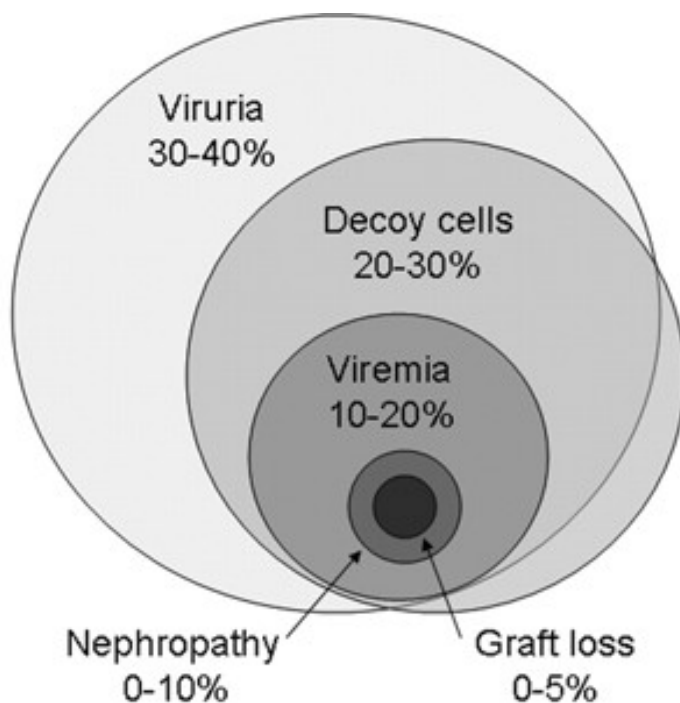
Разбира се, пациентите с BKV специфични антитела остават в риск от развитие на BKVAN [155].

Comoli et al. [156] показват, че пациентите, които са имали BKVAN, имат по-малко BKV-специфични лимфоцити, които секретират интерферон- γ (IFN- γ). Това е приблизително 10 пъти по-малко от други вируси, свързани с трансплантацията, като EBV.

Изследователите заключават, че въз основа на техните данни е налице намален имунитет към BKV, което от своя страна би увеличило скоростта за развитие на активна BKV инфекция.

7.Хистопатология

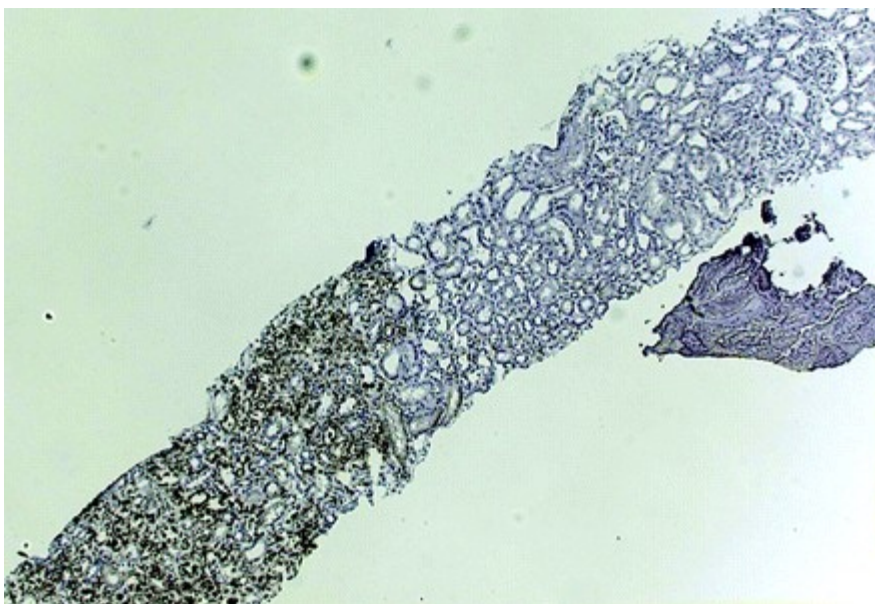
Диагнозата и тежестта на BKV инфекцията съответстват на нашето разбиране за патогенезата на BKV нефропатия. Вирусната репликация започва рано след трансплантацията и прогресира през следните стадии: вирурия, вiremия, и BK вирус асоциирана нефропатия (^{151,152,116-118}) (**фигура 2**). Viruria може да бъде открита чрез PCR за BKV ДНК, обратна транскрипция - PCR за BKV RNA, цитология за BKV включения - епителни клетки, наречени "decoy", или електронна микроскопия за вирусни частици (^{106,119,151,152}). Тези тестове са чувствителни за откриване на активни BKV инфекции, но нямат специфичност за нефропатия, тъй като откритият вирус може да възникне навсякъде по уринарния тракт. Откриването на BKV ДНК в плазмата или на вiremията може да бъде по-добър индикатор за нефропатия. Тъй като инфекцията се засилва, маркерите на вирусната репликация нарастват. Препоръчва се праговите стойности да предсказват BKV нефропатия(79)



*Rare cases of nephropathy without viremia or viremia without viruria may occur

Фигура 2.

Тип и разпространение на BK вирусни инфекции (BKV) при реципиенти на бъбречен алографт.



Фигура 3.

BKV нефропатия. Имунохистохимията показва характерно ядрено оцветяване, изолирано към медулата. Важно е да се отбележи, че интерстициалният нефрит и тубуларните цитопатични промени на BKV нефропатия могат да бъдат фокални или изолирани и пропуснати при една трета от биопсиите, ако има само едно ядро(80).

Златният стандарт за диагностициране на вирусен BK нефрит е детайлна оценка на резултата от бъбречната биопсия. Според препоръките на класификацията на Banff, трябва да се изследват³⁶ тъкани съдържащи бъбречен паренхим. Хистопатологичните находки включват интрануклеарни включвания в епителните клетки, тубулни цитологични промени и интерстициален инфилтрат. Инфилтратът може да бъде сбъркан с остра реакция на отхвърляне на алографта или с лекарствено индуцирана нефротоксичност. Оценката на бъбречната тъкан чрез електронна микроскопия³⁷ или използването на имунохистохимия твърдо установява диагнозата (фиг. 3). Като се има предвид, че BKVN може да е огнищен, съществува потенциал за грешки при вземането на проби. Отрицателната биопсия не трябва да изключва напълно възможността за BKV-индуциран нефрит. В случаите, в които се подозира BKV с нива на репликация над граничните стойности се препоръчва имунохистохимия, а ако е отрицателна - нова бъбречна биопсия.

Предложено е докладът за хистопатология да включва следните елементи:

1) Полуколичествена оценка на цитологичните вирусни промени, тяхното местоположение и оценка на интерстициалната фиброза, тубулна атрофия и възпаление съгласно класификацията на Banff

2) Класификация на полуколичествената оценка по нефритни модели:

Описани са три хистологични модела (А, В и С) (¹²¹⁻¹²³).

В началото на заболяването (модел А), цитологичните промени са с малко или никакво възпаление или тубулна атрофия.

Модел В се състои от вирусни цитологични промени с различна степен на възпаление, тубулна атрофия и фиброза.

В късната ВКВ нефропатия (модел С), цитологичните промени често са по-малко очевидни на фона на тубулна атрофия, интерстициална фиброза и хроничен възпалителен инфилтрат. Степента на увреждане съответства на степента на дисфункция на алографта и на изхода на алографта (¹²¹)

Разграничението на ВКВ нефропатията от остра тубулна некроза, интерстициален нефрит и остро клетъчно отхвърляне е трудно и се подпомага от оценка на PCR на кръв или урина. Отсъствие на дефинитивни характеристики на остро клетъчно отхвърляне като ендотелит и отсъствие на С4d отлагания в перитубулните капиляри са полезни. Други хистопатологични промени включват гломерулни полулуния (10 до 20%) (^{97,124}), исхемична гломерулопатия (62%) (¹²⁴), трансплантационна гломерулопатия (62%) (¹²⁴), обилни плазмени клетъчни инфилтрати (до 75%) ^{121,125}) и тубулни микрокалцификати (25%) (¹²²). Характеристики на калциневринова токсичност, като например фиброза (^{96,97,121,122}), тромботична микроангиопатия (^{96,122}) и тубулна вакуолизация (¹²²) също могат да присъстват.

Диференциалната диагноза трябва да бъде направена с остро отхвърляне на присадката и с лекарствено индуцирана нефротоксичност, като двете могат да присъстват едновременно. Може да бъде много трудно да се диференцира тубулоинтерстициалният инфилтрат на отхвърляне (тип Banff I) от ВКВ-индуциран нефрит. Ако има ендотелит, фибриноидна съдова некроза и гломерулит (Banff тип II и III), както и отлагане на С4d в перитубулните капиляри, тогава няма съмнение за съвместното съществуване на остро отхвърляне.

Веднъж установена, ВКВН може да доведе до загуба на бъбречна присадка в 10% -80% от случаите според различните серии. ^{4,40} Ето защо се набляга на

нови диагностични стратегии, позволяващи ранното идентифициране на това състояние.

Наблюдавано е, че колкото по-високи са нивата на имunosупресия, толкова по-висока е честотата на вирурия.^{41, 42}

8.ЛЕЧЕНИЕ

Проучването за BKVN не е напълно задоволително поради две причини: все още не разчитаме на ефективна антивирусна терапия и не са провеждани убедителни проучвания, показващи най-добрата стратегия за лечение. В повечето от нефрологичните трансплантационни центрове първият подход е да се намали нивото на имunosупресията, също така се препоръчва да се преустанови лечението с такролимус и да се започне лечение със сиролимус. Някои групи са използвали цидофовир като антивирусна терапия. Основният недостатък на медикамента е неговата нефро- и хепатотоксичност.^{45, 46}

Лечението на BKVN е двустранно: от една страна намаляване на имunosупресията с цел възстановяване на антивирусния имунитет, а от друга - специфична антивирусна терапия.⁴⁷

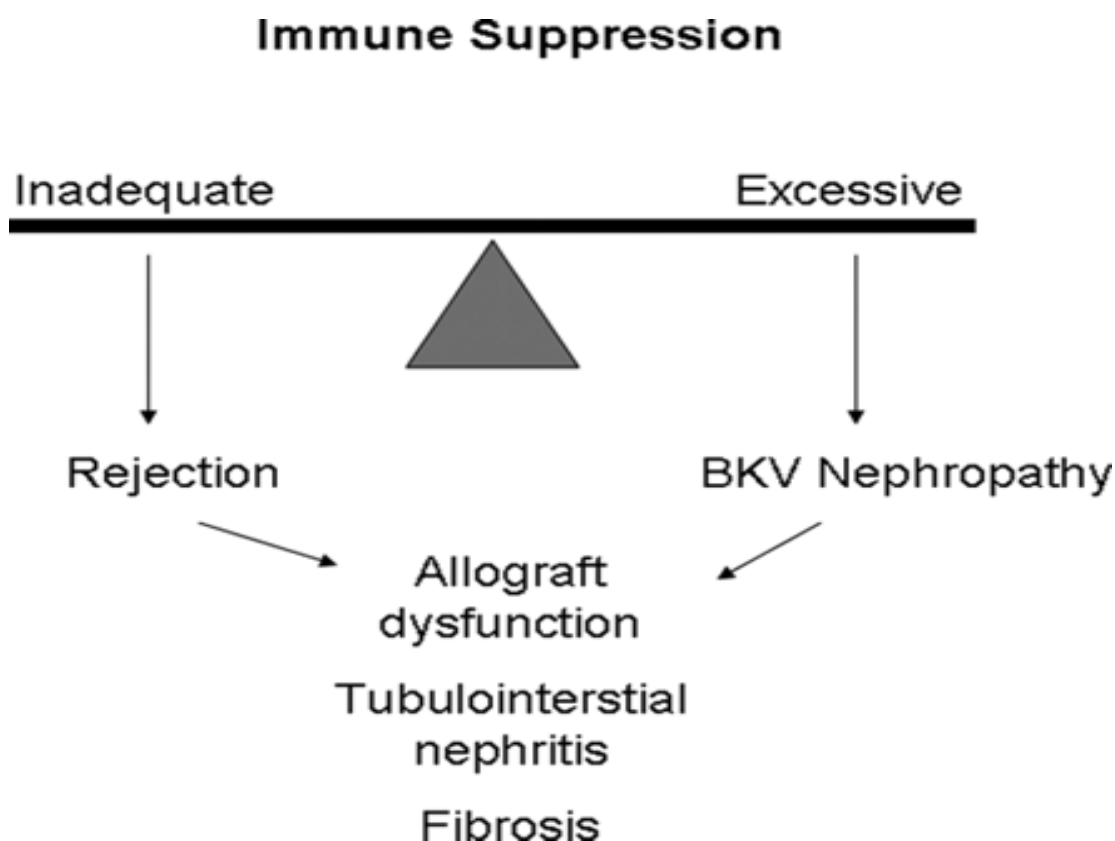
9.Промяна на имunosупресивната терапия

Модификацията на имunosупресивната терапия е основната терапевтична стратегия. Тази стратегия е насочена към намаляване на имunosупресията при поставяне на диагнозата BKVN от една страна и непрекъснато наблюдение от момента на промяна на имunosупресивната терапия при откриване на вирусна репликация в плазма и урина.

Вrennan *et al.* (¹⁰⁶) показват, че превантивното спиране на антимерметаболита при откриване на вирусна репликация предотвратява BKV нефропатията без значително увеличаване на риска от отхвърляне. Вирусната репликация се изчиства при 22 (96%) от 23 реципиента, като има само един епизод на остро отхвърляне, който е пряко свързан с намаляване на имunosупресията. От 22-ма реципиенти, чиято вирусна репликация е отзвучала, 32% са с отрицателен резултат преди понижаване на имunosупресията, 32% са били без вирусна репликация след спиране на антимерметаболита, 9% след намаляване на калциневриновия инхибитор, при 27% се е наложило спиране на антимерметаболита, последвано от намаляване на калциневриновия инхибитор, поради персистенция на вирусната репликация.

При проспективно направения скрининг на педиатрични пациенти, Humes и Warshaw (¹³⁰) установяват изчистване на вирусната репликация при 58% от реципиентите с предполагаема нефропатия след намаляване на дозата на микофенолат или сиролимус с 50% и достигане на най-ниските нива на такролимус от 3 до 5 µg/dl. При BKV нефропатия диагностицирана с бъбречна биопсия преди повишаване на креатинина, Buehrig *et al.* (¹⁰²)

установяват , че креатининът остава стабилен и броят на BVK-положителните тубули при следваща биопсия значително намалява, след постепенно намаляване на MMF плюс намаляване на такролимус или спирането му и преминаване към терапия с циклоспорин (¹³¹). Интересно е, че циклоспорин *in vitro*, но не и такролимус *in vitro* е показал, че инхибира реактивирането на BVK (¹³²). Ако виемията продължава може да е необходимо пълно прекратяване на MMF. MMF ограничва провъзпалителните и профибротичните цитокини (^{133,134}).



Фигура 4.

Нарушен имуно супресивен баланс. Недостатъчната имунна супресия води до отхвърляне, докато прекомерната имунна супресия води до BVK нефропатия. И двете състояния се проявяват като алогографска дисфункция с тубулоинтерстициален нефрит и прогресия до фиброза.

Диагнозата на BVK нефропатия при установяване на алогографска дисфункция често показва по-тежки хистологични промени, а бъбречната функция може да се стабилизира или да продължи да напредва въпреки лечението (^{99,100,102,104,120,121,127,135,136}).

Също така, ако не се лекува или неправилно се лекува с антилимфоцитно антитяло това ще доведе до прогресиране на заболяването (¹³⁷).

Не е ясно дали да се намали или прекъсне един или повече медикаменти от поддържащата имunosупресивна терапия. (^{118,127,135}).

За модифициране на имunosупресията при поставяне на диагнозата BKVN трябва да се коментира изследването, извършено от Vasudev и колеги. Те включват 41 възрастни пациенти - с бъбречна трансплантация (36 случая) и комбинирана трансплантация на бъбрек-панкреас (пет случая) диагностицирани с BKVN, потвърдена с хистологични и имунохистохимични находки в бъбречната биопсия. Повечето от пациентите са били на тройна имunosупресивна терапия с преднизон, такролимус и микофенолат мофетил. Времето изминало от трансплантацията до диагностицирането на BKVN е средно 318 дни. Намалването на имunosупресивната терапия (намаляване на дозата на имunosупресорите или преминаване от тройна към двойна терапия) води до намаляване на загубата на бъбречна функция и подобряване на креатининовия клирънс с 4,8 ml / min / 1,73 m² / месец преди диагностицирането на BKVN до 0,7 ml. /min/1.73 m² по време на контрола след поставяне на диагнозата. Въпреки това загубата на присадката е наблюдавана при 46% от изследваните пациенти, което показва отрицателното въздействие на BKV инфекцията върху пациенти с бъбречна трансплантация. При понижаване на имunosупресията трима пациенти са показали остро отхвърляне, като двама от тях губят бъбречната присадка.

В посоченото проучване се наблюдава по-добро стабилизиране на бъбречната функция с намаляване или прекъсване на терапията с калциневринов инхибитор, в сравнение с глобалното намаляване на имunosупресията. Авторите посочват, че е трудно да се прави разлика между имunosупресивния ефект и нефротоксичния ефект на калциневриновите инхибиторите. В това проучване те отбелязват, че благоприятният ефект от прекратяване или намаляване на дозата не е наблюдаван веднага, както би се случило. Ефект, който може да бъде постигнат е след преодоляване на артериоларната вазоконстрикция.

В тази връзка се предполага, че калциневриновите инхибитори могат да имат пермисивен ефект върху вирусната репликация, поради техния токсичен ефект върху бъбречния епител. ⁴³

В проучване проведено при деца, Humes и колеги⁴⁹ са установяват, че 20 (16%) от 122 бъбречно трансплантирани пациенти са с положителна полимеразна верижна реакция (PCR) за серумна вирусна ДНК средно 467 дни след трансплантация. Сравнявайки имunosупресивните режими (всички деца са получили индукционна терапия с базиликсимаб и поддържаща терапия с такролимус, преднизон и микофенолат мофетил или азатиоприн или сиролимус), авторите не са открили разлики между двете групи пациенти-тези които са развили и тези които са без ВК вирусна инфекция. Има намаляване на имunosупресията и седем от осем деца, които са с ВКVN установена чрез изследване на бъбречната биопсия са получили в допълнение терапия с цидофовир.

Тринадесет (65%) от лекуваните пациенти остават PCR-положителни, бъбречната функция се поддържа стабилна при 16 (80%) от тях на 13 ± 6 месеца след започване на лечението; четири пациенти (20%) с ВКVN имат прогресивно влошаване на бъбречната функция.

Гофе и сътрудниците⁵⁰ представиха обобщение на стратегиите, последвани от няколко проучвания, насочени към намаляване на имunosупресията при реципиенти на бъбречна трансплантация диагностицирани с ВКVN .

Ако в резултат на намаляване на имunosупресивната терапия се появи остра реакция на отхвърляне на присадката се препоръчва прилагането на метилпреднизолон в доза от 500 mg / ден или 10 mg / kg / ден i.v. В тези случаи лечението с антилимфоцитни препарати не се препоръчва, тъй като то индуцира по-тежка имунна дисфункция, която може да стимулира реактивирането на ВК вируса. От друга страна, няма наблюдение дали лечението на остра реакция на отхвърляне на присадката с кортикостероиди може да благоприятства рецидивирването на ВКVN.^{26, 51}

Втората стратегия за намаляване на имunosупресията е описана от Brennan и колеги²⁶ в проспективно проучване, проведено при 200 пациенти с бъбречна трансплантация. Всички пациенти са получили индукционна терапия с заешки антилимфоцитен глобулин и след това лечение с такролимус или циклоспорин, преднизон и азатиоприн или микофенолат мофетил. Пациентите са изследвани проспективно за откриване на репликация на ВКV в плазмата и урината чрез PCR. При пациенти с ВКV времения терапията с азатиоприн или микофенолат мофетил е преустановена, ако това е недостатъчно за да се изчисти временията е необходимо намаляване на

дозата на калциневриновия инхибитор. Двадесет и трима (11.5%) пациенти развиват ВКV виремия и 70 (35%) са с вирурия. При двадесет и двама от 23 пациенти виремията стана отрицателна с намаляване на имunosупресията: седем отговарят на прекъсване само на азатиоприн / микофенолат мофетил, двама на прекъсване само на калциневриновия инхибитор, седем на двете терапевтични процедури, а останалите седем на обичайната посттрансплантационна редукция на имunosупресията. Въпреки това, само в пет от 23 пациенти виремията остава трайно отрицателна. Намаляването на имunosупресията е придружено от епизод на остро отхвърляне.

В проучването ²⁶, няма случаи на доказана ВКVN чрез бъбречна биопсия. Тази процедура се извършва само при наличие на функционално увреждане на трансплантанта, така че е възможно да не се диагностицират леки случаи на интратенална вирусна репликация.

Наскоро описаната нова стратегия се основава на ex vivo манипулиране на Т клетки, за да се увеличи специфичният имунитет срещу ВКV. Това би позволило да се осигури специфичен имунитет срещу вируса, предотвратяващ риска от остро отхвърляне, свързан с намаляване на имunosупресията.

10. Специфична антивирусна терапия

10.1. Cidofovir

Цидофовир е нуклеотид , аналог на цитозина, който инхибира синтеза на вирусна ДНК полимераза и ВК вирусната репликация. Механизмът не е ясен, защото ВК вируса няма вирусен полимеразен ген⁽¹⁷⁰⁻¹⁷²⁾. Много от клиничния опит идва от лечението на цитомегаловирусна инфекция.

Cidofovir се изчиства главно от бъбреците и неговият основен нежелан ефект е нефротоксичността. Пациентите с бъбречна дисфункция изискват по-ниски дози. Поради тази причина, дозите използвани за лечението на ВКVN са по-ниски. За разлика от лечението на пациенти с CMV ретинит, цидофовир при пациенти с ВКVN не е свързан с употребата на пробенецид. Пробенецид инхибира бъбречната тубулна екскреция на цидофовир и позволява повишаване на плазмените нива с по-ниски прилагани дози. Въпреки това, при пациенти с ВКVN по-ниската интратубулна екскреция на цидофовир може потенциално да намали концентрацията на лекарството в тъканта, носеща най-високия вирусен товар при това заболяване. Като се има предвид присъщата му нефротоксичност, цидофовир се използва при пациенти с ВКVN в доза, представляваща 10% - 25% от ефективната доза използвана за лечение на CMV ретинит. In vitro проучвания показват, че при дозите използвани при бъбречно трансплантирани пациенти серумната пикова концентрация е приблизително една десета от in vitro ефективното ниво и една двадесета от 50% инхибиторната концентрация.⁵⁰

Има публикувани доклади за благоприятния ефект от лечението на ВКV-индуциран нефрит с цидофовир в доза 0.25-1 mg / kg интравенозно на всеки една до три седмици с предшестваща хидратация за намаляване на нефротоксичните ефекти.^{43, 45, 56}

В проучване проведено при деца, Humes и колеги⁴⁹ са прилагали цидофовир в доза 0,3 mg / kg на всеки две седмици за осем седмици.

В друго педиатрично проучване, Агауа и сътрудници⁵⁷ са използвали «междинни» дози от 0.75-1.0 mg / kg / доза, за пет дози, прилагани на две седмици, без пробенецид и без доказателства за нефротоксичност.

Куурерс и сътрудници използвали цидофовир в доза от 0,5 mg/kg седмично в продължение на 4-10 седмици при 8 възрастни пациенти, след средно проследяване от 24 месеца , нито един пациент не е загубил присадката по тази причина.⁵⁸

При лекуваните пациенти се съобщава и за намаляване на дозата на имуносупресорите. По този начин е трудно да се разграничи антивирусния ефект от лечението с цидофовир от този получен чрез подобряване на имунния отговор на реципиента.

От друга страна, при някои пациенти лекувани с цидофовир е наблюдавана бъбречна интерстициална фиброза, както и влошаване на бъбречната функция.⁴³

Независимо от всичко това, в момента се счита, че цидофовир е терапевтична алтернатива при пациенти с BКVN, които не са отговорили на намаляване на имуносупресията и имат доказателства за прогресивно влошаване на бъбречната функция.^{24, 55}

Cidofovir трябва да се използва с повишено внимание, често наблюдение и информирано съгласие, поради потенциалните усложнения (^{173,174}).

10.2. Leflunomide

Лефлуномид се метаболизира до неговия активен метаболит A771726, който инхибира синтеза на пиримидин. Неговият антивирусен ефект може да се дължи на инхибиране на протеиновото фосфорилиране.⁵⁹

В едно проучване, Уилямс и колеги⁶⁰ съобщават за 17 бъбречно трансплантирани пациенти с BКVN, лекувани с лефлуномид. Отрицателна конверсия на вiremия и намаляване на вирусния товар са наблюдавани при 15 пациенти, както и стабилизиране или подобряване на нивата на серумния креатинин. Наблюдаваните странични ефекти са левкопения, кожен обрив и косопад.

В друго проучване Josephson и колеги⁶¹ съобщават за терапия с лефлуномид при 26 пациенти с BКVN, и седем от тях с цидофовир. След шест месечна терапия вирусният товар на BКV в кръвта и урината е значително по-нисък от изходното ниво и при двете групи пациенти. Вирусът е неоткриваем в кръвта на 11 пациенти, в осем от тях вирурията също става отрицателна. След 40 месеца проследяване, загуба на присадката е наблюдавана при четирима пациенти, всички от които са показали напреднали нива на възпаление и бъбречно увреждане спрямо изходна бъбречна биопсия. В това проучване не са наблюдавани сериозни нежелани реакции от терапията.⁶¹

При възрастни пациенти лефлуномид е бил използван в доза от 100 mg/ден за пет дни, като е намален допълнително до 20-60 mg/ден, опитвайки се да поддържа нивата в кръвта от 50-100 µg/mL.⁴⁷ Необходимо е продължително лечение (за повече от шест месеца) и поддържане на минимални нива в кръвта (не по-ниски от 40 µg/mL). Фармакокинетиката на лекарството може да варира значително между различните пациенти.^{46, 50, 55}

Наскоро е изследван имunosупресора FK 778, производно на лефлуномид, който показва *in vitro* активност срещу BKV.⁵⁰

10.3. Интравенозен имуноглобулин

Интравенозният имуноглобулин (IVIG) се използва за лечение на пациенти с имунна недостатъчност, както и при такива с други автоимунни или възпалителни заболявания. При пациенти с бъбречна трансплантация той е бил използван за лечение на кортикорезистентно отхвърляне, в десенсибилизиращи протоколи и като поддържащ имunosупресант.⁶³⁻

⁶⁵ Механизмът на действие е комплексен и превъзхожда пренасянето на антитела, включително модулиране и експресия на Fc рецептори, инхибиране на медираното от комплемента увреждане, интерференцията с възпалителните цитокини, ефекти върху активирането, диференциацията и ефекторната функция на дендритни клетки, макрофаги, и Т и В лимфоцити. Имуномодулаторните ефекти на IVIG могат да предотвратят появата на отхвърляне чрез намаляване на имunosупресивната терапия.⁶⁸

Съществуват няколко съобщения за пациенти с BKVN лекувани с IVIG или като единична терапия или като свързани с антивирусни средства.

Wadei и сътрудниците съобщават за 55 пациенти с BKVN, дванадесет от които са получили терапия с IVIG, две дози от 1,25 mg / kg, прилагани през 48 часа, десет получават цидофовир. Авторите не са открили разлики във влошаването на бъбречната функция след 30 месеца в групата лекувана с IVIG в сравнение с пациентите без IVIG.⁶⁹

Seneg и сътрудниците съобщават за осем пациенти с BKVN лекувани с IVIG 2 g/kg при разделени дози до два или пет дни и намаляване на имunosупресията с 50%. След средно 15-месечно проследяване 88% са показали стабилна бъбречна функция.⁷⁰

Поради стойността (¹³⁹), потенциалните нежелани ефекти (¹⁷⁵) и недоказаната ефикасност употребата на IVIG за BKV нефропатия трябва да бъде

ограничена, докато контролираните проучвания не докажат полза от прилагането му.

10.4.Хинолони

Установено е, че хинолоните могат да инхибират репликацията на ВК вируса чрез инхибиране на ДНК *in vitro*. В пилотно проучване представено от Джоузефсън и сътрудници⁵⁵ gatifloxacin (400 mg/ден p.o.) е предписан в продължение на 10 дни, при 10 пациенти с бъбречна трансплантация. Режимът на имunosупресия не е модифициран. Седем от 10 лекувани пациенти, показват намаление на вiremията над 80% и при всички тях се наблюдава изчезване на decoy клетките в урината. Авторите споменават, че е било решено да се използва гатифлоксацин, като се има предвид неговата *in vitro* активност срещу полиомавирус, а също и защото се концентрира и се изчиства през бъбреците. По този начин тубулните бъбречни клетки, където се осъществява вирусна репликация са изложени на високи нива на хинолона.

По същия начин употребата на ципрофлоксацин при бъбречно трансплантирани пациенти е свързана с намаляване на честотата на ВКV вирурия.⁷²

11. Постинфекциозен мониторинг

Неизчистването на BKV води до по-лоша функция на присадката. Тъй като хистологичното изчистване на вируса (¹²⁰) и изчезването на dekoу клетки (¹²⁸) предхождат изчистването от кръвта, наблюдението трябва да се извършва с количествени анализи, за предпочитане BKV PCR, докато нивото на вируса е неоткриваемо или поне падне под праговата стойност, която е свързана с BKV нефропатия. На базата на кинетични модели (¹⁴⁰) и проспективно наблюдение (^{106,120,128,140}) вирусемията се изчиства от 7 до 20 седмици, но първоначалното понижение може да се забави с 4 до 10 седмици след намаляване на имunosупресията. Ако вирусемията продължава, може да се обмисли допълнително намаляване на текущата поддържаща терапия, превръщане в сиролимус или добавяне на лефлуномид. Дванадесет седмици след първоначалното намаляване на имunosупресията Wali *et al.* (¹²⁸) описват трима реципиента, които са имали персистираща вирусемия и отговарят на по-нататъшно намаляване на имunosупресията чрез превръщане в сиролимус (целево ниво от 10 до 12 pg / ml) и ниско дозиран преднизон (2,5 mg през ден).

12. Ретрансплантация

BKV нефропатията намалява преживяемостта на алографта. Тубулоинтерстициалните увреждания от директните и индиректните ефекти на вируса и отхвърлянето след намаляване на имunosупресивната терапия водят до ранна загуба на присадката или хронична дисфункция (^{97,99,102,104,121,127,135,136,141}). При реципиенти с напреднало бъбречно заболяване или които са се върнали към диализа ,поради BVK нефропатия ретрансплантацията е била успешна (¹⁴²⁻¹⁴⁵). В повечето случаи се извършва трансплантационна нефректомия и/или изследвания за да се потвърди липсата на активна вирусна репликация. Въпреки това, при установяването на активна вiremия, вирусните нива стават неоткриваеми в рамките на 14 дни след превантивната ретрансплантация с едновременна нефректомия на алографта(¹⁴⁴). BVK viruria (¹⁶⁴), вiremия (¹⁴⁴), нефропатия (^{143,176}) и загуба на присадка (¹⁴⁷) могат да се повторят. BVK нефропатията не е противопоказание за ретрансплантация, но е възобновена при двама (12%) от 17 докладвани реципиенти. Нефректомията на алографта може да не е необходима. При активната вирусна репликация изглежда разумно. Доказателство за BVK-специфичен имунитет може да бъде оценено преди ретрансплантация (¹⁴²), но може да се направи извод за установена инфекция. Въпреки това, превантивно преди бъбречната трансплантация или преди комбинирана трансплантация на органи, при които намаляването на имunosупресията е рисково, трябва да се определят доказателства за липса на активна вирусна репликация или BVK-специфичен имунитет.

В литературата са описани 15 пациенти, с втора бъбречната трансплантация, след като са загубили графта във връзка с BVKN. Рецидив на инфекцията е наблюдаван при двама пациенти (13%). Повечето от пациентите (11; 73%) са получили същия имunosупресивен режим, използван при първата трансплантация. Нефректомия на първият алографт е направена при 11 пациенти. Това не предпазва от по-нататъшно развитие на BVKN. В тези случаи се препоръчва да се намали интензивността на имunosупресията и да се избегне ретрансплантацията при наличие на BVK репликация. ⁷³

От друга страна Womeg и сътрудниците⁷⁴ наскоро са извършили повторна трансплантация едновременно с нефректомия на първия графт при двама пациенти с адекватна бъбречна функция на ре-трансплантирания трансплантат в рамките на една година от проследяването.

Предполага се ,че е по-подходящо да се намали имуносупресията (за да се повиши антивирусен имунен отговор) преди да се извърши нова бъбречна трансплантация.⁷⁴

13. ВКV нефропатия и остра реакция на отхвърляне

Лечението на реципиенти, чиято биопсия показва отхвърляне в съчетание с ВКV нефропатия или рано след намаляване на имunosупресията за лечение на ВКV нефропатия остава проблемно. Повече от половината от биопсиите могат да покажат тубулит (^{151,94,98,121}) и намаляването на имunosупресията може да ускори отхвърлянето при 10 до 30% от реципиентите (^{102,104,106,127,138,141}). Инфилтриращите мононуклеарни клетки могат да представляват ВКV-специфичен и/или алоспецифичен отговор и лечението е спорно (^{177,178}). Проучванията, които сравняват ВКV нефропатията с острото отхвърляне са идентифицирали различия в съотношението и вида на инфилтриращите клетки (^{121,125,126}), протеиновата експресия (^{94,121}) и протеомните профили (¹⁷⁶) и профилите на генната експресия (¹⁰¹). Тези разлики обаче не се характеризират серийно след модифициране на имunosупресията. Клинично се съобщава за подобрена, стабилна и по-лоша функция на присадката след кортикостероидни пулсове. (^{96,102,135,151}). Сравнявайки реципиенти, които първоначално са получавали повишена имunosупресия с тези, чиято имunosупресия е намалена Celik *et al.* (¹³⁵) не откриват значително краткосрочно или дългосрочно подобрение на тубулитите или креатинина при кратка стероидна терапия. При биопсии, извършени в рамките на първите 8 седмици хистологичният вирусен товар се е подобрил значително при първоначално намаляване на имunosупресивната терапия. Затова, за разлика от други (¹²³) ние предпочитаме първоначалното намаляване на имunosупресията без стероиден пулс. Обаче, наличието на атипични признаци като силно перитубуларно капилярно оцветяване на C4d, васкулит, гломерулит или интерстициално кръвоизлив биха подкрепили отхвърлянето (^{125,148}) и изискват индивидуален подход. Забавеното подобрение на креатинина след намаляване на имunosупресията, вероятно отразява бавното резорбиране на клетъчния инфилтрат. При последваща биопсия се отчита клетъчен инфилтрат с или без тубулит в условията на персистираща ВКV виремия и продължаване на мониторинга.

McGilvray *et al.* (¹⁴⁹) са открили тежък тубулит, лек интимален артериит и никакви вирусни включвания при проведената биопсия. Въпреки липсата на корекция на имunosупресията креатининът на пациента постепенно се подобрява. След изчезването на BKV нефропатията и вiremията ползата от промяната в имunosупресия остава неизвестна.

14. Скрининг за откриване на BK вирусна инфекция при пациенти с БТ.

Препоръчва се скрининг за BKV да се извършва на всеки 3 месеца за първите 2 години след трансплантацията, след това ежегодно до петата година, когато има дисфункция и се извърши биопсия на бъбрения алографт (¹²³).

Скринингът трябва да се основава на уринен анализ за десоу клетки, BKV ДНК. Положителният скринингов тест трябва да бъде потвърден в рамките на 4 седмици заедно с количествен анализ.

Пациентите с продължителни високи вирусни нива за > 3 седмици трябва да бъдат подложени на биопсия.

Мониторингът трябва да продължи на всеки 2 до 4 седмици, докато нивото на вируса падне под праговите стойности и за предпочитане до неоткриваеми нива.

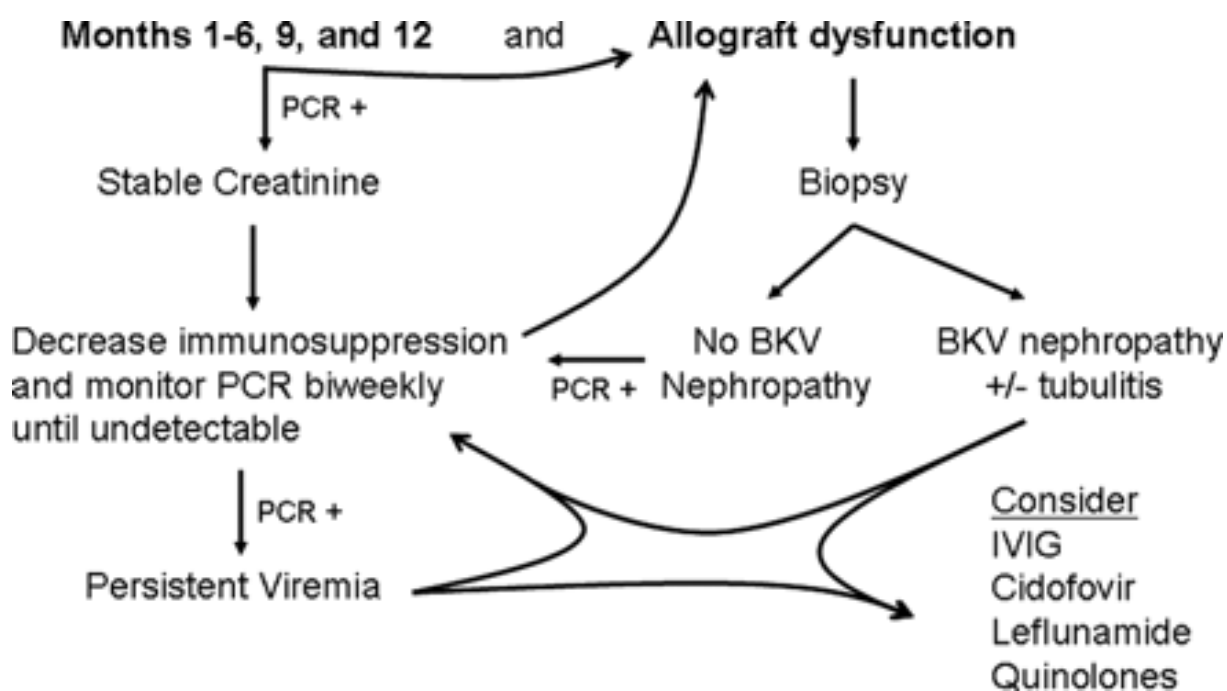
Тези препоръки са насочващи и варират въз основа на наличността и цената на анализа, риска за реципиента и локалната честота на BKV нефропатия. (¹⁵⁰).

Скрининговите протоколи трябва да се използват в центрове с по-висока честота на BKV нефропатия, при използва на тройна имunosупресивна лекарствена терапия, включваща такролимус и MMF и при клинични проучвания за оценка на нови терапевтични агенти.

Съществуват трансплантационни центрове, където скрининга се прави месечно през първите 6 месеца и на 9 и 12 месеца след трансплантацията, преди биопсия на бъбречния трансплантат и след увеличаване на имunosупресията .

BKV вiremията при стабилна функция на алографт е свързана с намаляване на емпиричната имunosупресия и продължаване на наблюдението, като вирусните нива трябва да намаляват и да се изчистят в рамките на 1 до 6 месеца (¹⁰⁶). Бъбречната биопсия се извършва при дисфункция на алографта или постоянна вiremия на високо ниво.

Тази стратегия е довела само до един случай на ВКВ нефропатия при >700 нови трансплантации през последните 5 години, като общата степен на остро отхвърляне е <10% през 1 год.



Фигура 4.

Протокол за скрининг на базата на плазмен ВКВ ДНК PCR.

BKV нефропатията остава значително посттрансплантационно усложнение. Съвременните мощни имunosупресивни лекарства са намалили степента на остро отхвърляне и са подобрили преживяемостта на алографт. За отделния реципиент обаче имunosупресията може да бъде повишена и това да предразположи към развитие на BVK нефропатия. Няма клинични рискови фактори, които ясно да идентифицират реципиентите, които ще развият BVK нефропатия. Скринингът на всички реципиенти за репликация на BVK и целенасочено намаляване на имunosупресията може да доведе до изчистване на инфекцията и стабилизиране на бъбречна функция. Въпреки това, този метод за ранно откриване и лечение е скъп. След като тубулоинтерстициалният нефрит се развие, прогресията или разрушаването до тубуларна атрофия и интерстициалната фиброза водят до постоянна дисфункция на алографта. Лечението на BVK нефропатията е проблемно. Не е одобрен антивирусен медикамент и нито един от тях не е подходящо проучен. Основното лечение е намаляването на имunosупресията. Една потенциална последица е развитието на алоспецифичен имунен отговор и отхвърляне. Тъй като мониторинга за BVK-специфичен имунитет не е широко разпространен, наблюдението за намаляване на вирусния товар се използва като заместител. При дифузно паренхимно участие, в продължение на месеци може да не се получи намаляване и/или изчезване на вирусите и подобряване на креатинина.

IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. ЦЕЛ

Целта на дисертационния труд е да се направи анализ на клиничните характеристики на ВК вирусните инфекции при бъбречнотрансплантирани пациенти

2. ЗАДАЧИ

За постигане на целта е необходимо решаването на следните задачи:

1. Да се анализират основните клинични и лабораторни показатели при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция.
2. Да се съпоставят тези показатели при пациенти с ВК вирусна инфекция и без ВК вирусна инфекция.
3. Да се направи оценка на влиянието на ВК вирусната инфекция върху бъбречната функция.
4. Да се анализират резултатите от имуносупресивната терапия при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция.
5. Да се анализират рисковите фактори за ВК вирусните инфекции след бъбречна трансплантация

V. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛИ

В проучванията на настоящия дисертационен труд са включени бъбречно трансплантирани български граждани у нас и в чужбина наблюдавани и лекувани в Клиника по нефрология и трансплантация на УМБАЛ «Александровска», ЕАД.

Редовният контрол включва измерване на телесно тегло, измерване на кръвно налягане, провеждане на конвенционална ехография, Doppler ехография, лабораторен контрол. Лабораторният контрол включва определяне на кръвна картина, урея, ензимен креатинин, кръвна захар, общ белтък, албумин, натрий, калий, калций, фосфор, чернодробни ензими, общ билирубин, холестерол, 3-глицериди и пикочна киселина. Изследване на урината – микробиологично, прясна урина – общо и седимент, протеин/креатинин съотношение в прясна урина, 24 часова урина за количество белтък, както и екскреция на креатинин, урея, калций, фосфор при необходимост, както и за определяне на ГФ. Важен момент е лекарственият мониторинг на имunosупресивните медикаменти. Най-масово прилаганият мониторинг е този на ЦА, ТАК, СИР, ЕВЕ. Наред с посочените до тук методи на изследване се използват и други при съответни показания – диференциално броене, имуноен статус (клетъчен и хуморален), определяне на алоантитела и тяхното специфициране, определяне на антигени за тъканна съвместимост по HLA с-ма, както и допълнителни образни и лабораторни диагностики, които са наложителни при съответните усложнения. През определен период от БТ в зависимост от протокола на клиниката се прави изследване на CMV, EBV, HCV, HBV, BKV.

Отчитани са характеристики на пациентите преди бъбречната трансплантация- пол, възраст, основно заболяване, време на предхождащо диализно лечение, поредна бъбречна трансплантация, остатъчна диуреза към момента на трансплантацията, АН преди и след БТ. Проследени са характеристики на донора- тип/трупен, жив родстве, жив неродствен/, пол, възраст, съвместимост по HLA- A,B,DR, наличие на антидонорни антитела

преди БТ. Проблеми след БТ- отложена функция на графта, реакция на отхвърляне, рецидив на основното бъбречно заболяване, уроинфекции, урологични усложнения. Характеристики по време на редовното проследяване в направление за амбулаторно наблюдение на бъбречно трансплантирани пациенти – АН, температура, ИТМ, ПКК, биохимия, урина , урокултура, протеинурия, имunosупресивна терапия, мониторинг на нивата на имunosупресивните медикаменти, вирусология, новопоявил се захарен диабет. Проследени са бъбречната функция и ГФ през определени времеви интервали за всеки пациент.

Определянето на бъбречната функция е на база изчислена скорост на гломерулна филтрация – eGFR по формула MDRD.

2. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 14.8.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. **Вариационен анализ** – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.

3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.

4. **Тестове χ^2 и точен тест на Фишер** – за търсене на зависимост между категорийни променливи.

5. **Сравняване на относителни дялове.**

6. **Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка вида на разпределението.

7. **T-тест на Стюдънт** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

8. **Непараметричен тест на Ман-Уитни** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

9. **Корелационен анализ** – за търсене на линейна зависимост между количествени признаци.

10. **Метод на Каплан-Майер** - за оценка времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function).

VI. СОБСТВЕНО ПРОУЧВАНЕ

6.1. Определяне на влиянието, ролята и значение на ВК вирусите върху бъбречно трансплантирани пациенти преди навлизането им в бъбречната трансплантология в България

Методи и материали

1. Методи

- Откриване на “desou” клетки с помощта на уринарна цитология
- За да оценим ефективността на различните методи за екстракция на ВКV ДНК бяха подбрани проби от различни клинични материали: клетки на уринарен седимент; тотална урина; серум и отделени лимфоцити
- Real-time PCR системите са широко използвани за молекулярна диагностика на ВКV инфекция. Те имат по-висока възпроизводимост от конвенционалните молекулярни методи и важно значение при мониториране на бъбречно-трансплантирани пациенти. В резултат на това realtime PCR технологията за откриване на вирусни секвенции в серум се превръща в основен неинвазивен метод за диагностика на ВКAN. Безспорните предимства на real-time PCR дават основание да считаме, че това е най-подходящият тест за скрининг на реактивирана ВКV

2. 1. Материали

За периода януари 2006 – декември 2008 г. проведохме изследване при бъбречно трансплантираните пациенти за наличието на ВК вирусия и вiremия , преди то да бъде прието като протокол за рутинен скринингов метод за диагностика/Св. Славов , Л. Христова и колектив/ . Те бяха проследени относно появата, интензивността и персистирането на “desou” клетки в седимента и наличие на ВКV секвенции в урината (вирурия). Терминът “desou” клетки (англ.: подвеждащи клетки) отразява приликата им с раковите, откривани при уринарно-цитологичните изследвания за диагностика на различни злокачествени заболявания на пикочните пътища и

насочва вниманието на цитопатолозите за отдиференцирането им от тях. Откриването на “decoy” клетки в урината е и патогномоничен белег за активно вътреядрено натрупване на ВКV. Терминът “decoy” клетка е понятие въведено за характеризирането на епителна клетка с вътреядрено ВК вирусно включение. Най-вероятно “decoy” клетките при асимптомни пациенти произлизат от уротела. Репликацията на ВКV в тези случаи е най-силно изявена в повърхностния бъбречен клетъчен слой. За разлика от тях, при бъбречно-трансплантирани пациенти, развитието на ВКАN се характеризира с вирусен репликативен цикъл протичащ във вътрешността на бъбрека. При развитие на ВКАN, “decoy” клетките произхождат от бъбречния паренхим.

Бяха изследвани 173 урини от 50 пациента с бъбречна трансплантация. Първата проба беше изследвана месец след трансплантацията, след което през различни интервали от време бяха изследвани серийни урини. При всички пациенти беше следено клиничното протичане на посттрансплантационния период с оглед поява на усложнения (остра реакция на отхвърляне). Характеристиките на изследваната група трансплантирани са отразени на табл. 1.

Тъй като, имunosупресивната терапия е един от най-важните фактори за реактивацията на ВКV латентна инфекция при бъбречно-трансплантирани пациенти и излъчването на вирус с урината, ние групирахме 50-те изследвани в две групи: (а) Пациенти в ранен период след трансплантацията (31 души, n=31/50; 62%), при които терапевтичната схема беше съставена от три имunosупресивни медикамента: Cyclosporine A (400 mg/дневно), Prednisone (10-15 mg/дневно) и Mycophenolate mofetil в дози, вариращи според състоянието и нивото на медикаментите; (б) бъбречно трансплантирани пациенти на поддържаща терапия (19 души, n=19/50; 38%), приемащи непрекъснато два медикамента: Cyclosporine A (400 mg/дневно) и Prednisone (10-15 mg/дневно).

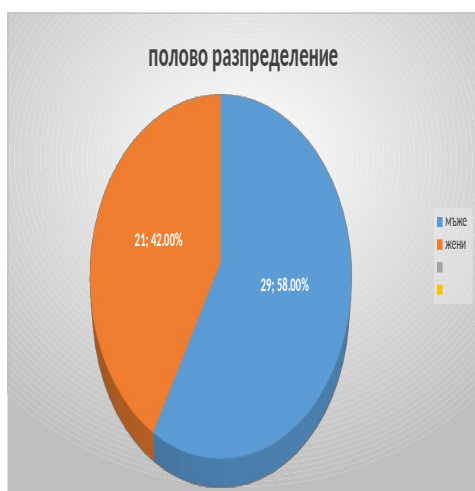
Таблица 1 Основни характеристики на проучваната група бъбречно трансплантирани пациенти от Клиниката по нефрология и трансплантации, София периода януари 2006 – декември 2008 г.

1. Полово разпределение	
Мъже n (%)	29(58%)

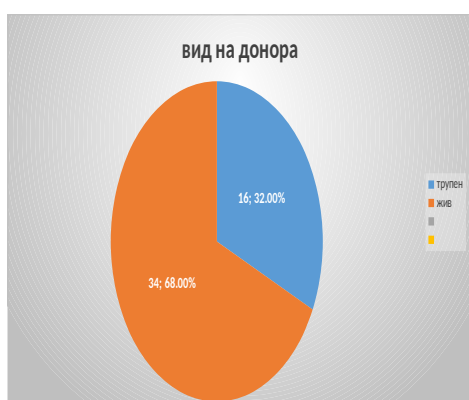
жени n (%)	21(42%)
2.Възраст- години	
Средна възраст	41,75
Възрастови граници	14-62
3.Вид на донора n (%)	
Трупен n (%)	16(32%)
Жив n (%)	34(68%)
4.Терапевтичен режим n (%)	
Циклоспорин А/КС n (%)	19(38%)
Циклоспорин А/КС/ ММФ n (%)	31(62%)
5.Реактивация на CMV инфекция n (%)	14 (28%)*

*Доказана чрез изследване на наличните анти-CMV IgM антитела, ELISA (по данни от епикризите).

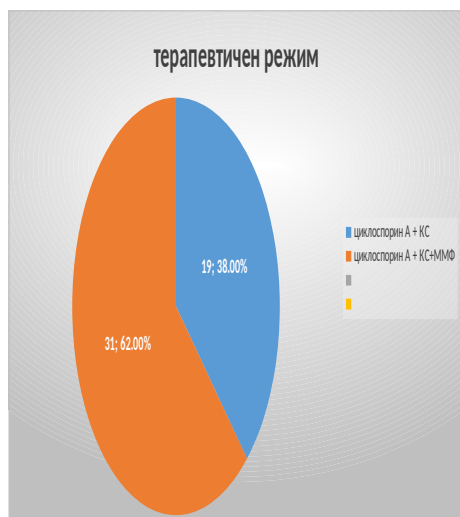
Основни характеристики:



фигура 1: Разпределение по пол



фигура 2: Разпределение в зависимост от вида на донора



фигура 3: разпределение в зависимост от терапевтичния режим

Продължителна екскреция на “decoy” клетки с ядрени включвания, причинени от ВКV беше наблюдавана при 15/50 (30%) от пациентите. Ранното откриване на “decoy” клетки има важно значение за навременната диагностика на реактивираната ВК инфекция и определяне степента на засягане на бъбречните тъкани. “ В урината на 42/50 (84%) от бъбречно трансплантираните пациенти бяха доказвани непрекъснато ВК вирусни геномни секвенции. Документираната ВК вирусна екскреция обхващаше цялата група (а) от 31 пациенти на тройна комбинация от имunosупресивни медикаменти (n=31/42; 62%) и част от пациентите приемащи два медикамента (n=11/42; 22%). Статистически беше доказано, че наличието на вирурия се намира в зависимост от приложената имunosупресивна терапия съставена от 3 медикамента (P=0.01). Също така, най-висок процент положителни проби бяха отчетени при пациентите през първата година след трансплантирането. Тези резултати съвпадат с разбирането, че първата година е най-рискова за развитие на ВКАН. Осемте пациента (16%), при които не наблюдавахме ВК вирусна активация приемаха лекарствената схема съставена от два медикамента – Cyclosporine A и КС. Те не са имали сериозни здравословни инциденти. Нашите резултати показаха, че реактивацията на ВКV има статистически достоверна зависимост, единствено с прилаганата медикаментозна схема – тройната имunosупресивна комбинация усилва вирусната екскреция. При двама от вируричните пациенти (4%) бе наблюдавано постепенно влошаване на

функцията на трансплантирания орган в рамките на един месец след трансплантацията. Тъй, като нямаше данни за реактивирана CMV инфекция (анти CMV-IgM тест отрицателен) или ехографски данни сочещи отхвърляне, ние проследихме значението на сурогатните диагностични маркери за доказване на ВКАН и ВКВ. В края на първия месец след трансплантацията, тези пациенти бяха определени като усилено екскретиращи ВКВ: наличие на “desocy” клетки и положителен PCR на урина. Серумните проби взети по същото време бяха отрицателни. Изследванията на тези пациенти, проведени през следващият месец, показаха положителен резултат на серумния PCR, доказващо преход на вируса от урината в кръвта (развитие на ВК вирусемия). Уринарният PCR се запази положителен, но вирусният товар се повиши значително. За допълнително потвърждение на диагнозата ВКАН при тези пациенти беше използван и електронно-микроскопски метод върху супернатанти от урините им. Бяха наблюдавани частици с размери 45 nm и икосаедрална форма, някои от които групирани в кристалоиди. Ултраструктурно, те бяха определени като полиомни вируси. На основата на горепосочените резултати, на тези пациенти беше поставена диагнозата ВК-асоциирана нефропатия, ВКАН. Въпреки проведеното лечение обаче, трансплантираните бъбреци и на двамата бяха „отхвърлени” около месец по-късно (n=2/100% степен на отхвърляне). С помощта на PCR ние изследвахме тъканни участъци от кората, медулата и легенчетата на тези бъбреци и доказахме дисеминирана ВК вирусна инфекция – сигурен маркер за развитие на ВКАН.

Като контролна група за сравняване на значимостта на резултатите, бяха подбрани 30 души (171 урини) с хронични бъбречни заболявания, лекувани без прилагане на имunosупресивен медикаментозен режим и бъбречна трансплантация. “Desocy” клетки бяха откривани непрекъснато в урината на 3/30 (10%) от изследваните, а при 8/30 (26.7%) с помощта на PCR беше доказана продължителна вирурия. Обобщените данни от проучването са представени на табл. 2.

Резултати от изследванията на контролната група- таблица 2:

Пол	
Мъже	n=8/30(26.7%)
жени	n=23/30(73.3%)

Възраст год	
Средна възраст	49,5
Възrastови граници	18-81
Реактивация на ВКV в урината (чрез PCR)	
Положителен резултат	n=8/30 (26.7%)
Отрицателен резултат	n=22/30 (73.3%)

Реактивацията на ВКV и свързаните с нея нефрити са клинични проблеми с нарастващо значение в областта на бъбречните трансплантации. През последните години се наблюдава устойчива тенденция за нарастване на броя на случаите с напълно разгърната ВКАN, а причините за това продължават да се дискутират. Най-вероятно, основният рисков фактор за ВКV реактивацията и развитието на болест е интензивната имunosупресивна терапия с Мусорphenolate mofetil и Tacrolimus. При повечето бъбречно-трансплантирани пациенти ВК-вирусна реактивация се документира в до 68% от случаите, но малка част от тях развиват тежко бъбречно заболяване. Нашите резултати също показаха, че по-голямата част от изследваните индивиди не развиха усложнения, въпреки доказаната ВКV активност. Те бяха определени като асимптоматично отделящи ВКV. По-голямата част от изследваните пациенти са тествани за ВКV в рамките на година след провеждане на трансплантацията. Използваната през този период лекарствена комбинация включва 3 имunosупресивни медикамента, един от които е винаги Мусорphenolate mofetil. Широката му употреба в последните години най-вероятно допринася за задълбочаване на имунния дефицит при бъбречнотрансплантираните пациенти и тяхната по-висока степен на ВК вирусна репликация. Въпреки това, приложените в схема лекарства имат различен механизъм на действие, което показва, че не специфичният агент, а най-вероятно общата лекарствена имunosупресия има определящо значение за поява на вирусна реактивация. Резултатите от нашите изследвания също доказаха статистически значима връзка между появата на ВК вирусна репликация и прилаганата тройна лекарствена схема (Cyclosporine A; КС и Мусорphenolate mofetil) ($P=0.01$). Ние приемаме, че значим ефект върху

продуктивната инфекция има терапевтичната схема от три различни лекарства, но споделяме (и потвърждаваме) утвърденото схващане, че по-скоро общото състояние на терапевтична имunosупресия е отговорно за високата степен на откриване на BKV. При сравнение на получените резултати за вирурията от трансплантираните пациенти спрямо приложената контролна група (26.7% положителност чрез PCR; 10% “decoy” клетки; $P=0.01$), става ясно, че пациентите с трансплантации имат по-усилено вирусотделяне, което е статистически значимо. Погледнато спрямо по-ниската степен на реактивация при контролната група може да се направи заключение, че цялата процедура по извършване на трансплантацията има важно значение за повишаване на честотата на BK екскреция. Особено внимание трябва да се обърне и на откриването на BKV в плазма при бъбречно-трансплантирани пациенти поради това, че е свързано с активна нефропатия. Проведеният PCR върху тъкан от хистологичните материали на пациентите равили BKAN, показва силно положителен резултат за BKV секвенции. Експресията на BK вирусна ДНК в инфектираните бъбречни клетки даваща силни PCR амплификационни сигнали може също да се използва като неинвазивен потвърждаващ тест за BKAN.

От проведеното проучване се направиха следните изводи:

-Установи се ,че откриването на “decoy” клетки в урината е патогномоничен белег за активно вътреядрено натрупване на BKV и че realtime PCR технологията за откриване на вирусни секвенции в серум е основен неинвазивен метод за диагностика на BKAN.

-Имunosупресивната терапия е един от най-важните фактори за реактивацията на BKV латентна инфекция при бъбречно-трансплантирани пациенти

- Анализиранияте резултати показват ,че първата година е най-рискова за развитие на BKAN.

- Ранното откриване на “decoy” клетки има важно значение за навременната диагностика на реактивираната BK инфекция и определяне степента на засягане на бъбречните тъкани.

Проучването направено за да се оцени влиянието, ролята и значението на ВК вирусните инфекции върху БТ пациенти за периода януари 2006 – декември 2008 г и получените от него резултати ни дадоха две основни отправни точки в бъбречната трансплантология в България: от 2014 година изследването за ВКV е прието като протокол за рутинен скрининг при бъбречно трансплантираните пациенти, като и основание да направим по-обстойно изследване на клиничните аспекти на ВКV инфекции при БТ пациенти.

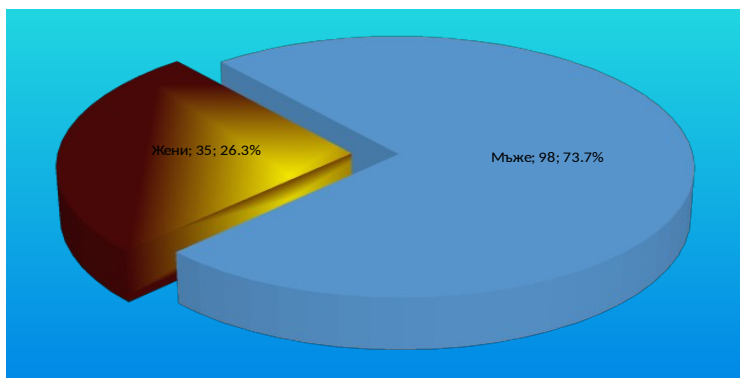
2.2. Материали

В проучването са включени бъбречно трансплантирани пациенти, които са наблюдавани и лекувани в Клиника по нефрология и трансплантация на УМБАЛ „Александровска“, ЕАД-София, за период от 2014 до март 2018г.

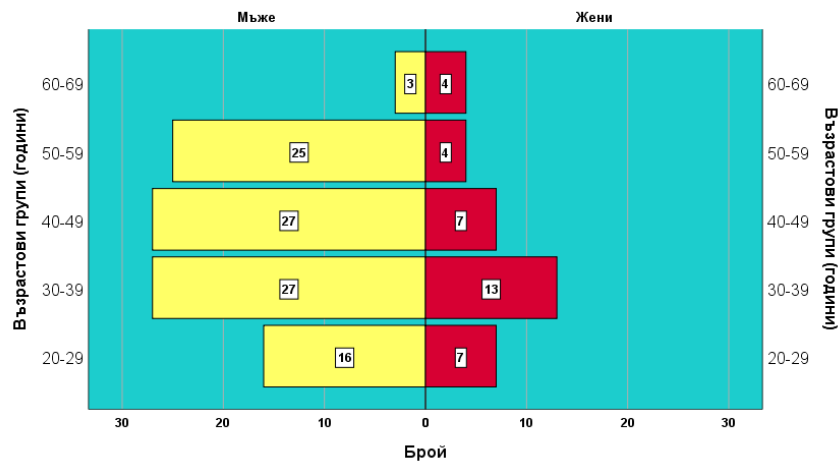
Изследването обхваща 133 пациенти, от които 98 (73,7%) мъже и 35 (26,3%) жени (фиг. 4). Средната възраст на участниците в проучването е $41,38 \pm 11,47$ години в интервала между 20 и 69.

На фиг. 5 се вижда, че:

- С най-голяма численост (по 27) при мъжете са възрастови групи 30-39 и 40-49 години, следвани от 50-59 години с 25, а с най-малка (3) – 60-69 години;
- При жените с най-голяма численост (13) са от възрастова група 30-39 години, следвани от 20-29 и 40-49 с по 7. Най-малко (по 4) са от възрастови групи 50-59 и 60-69 години.



Фигура 4: Честотно разпределение на бъбречно трансплантираните по полова принадлежност

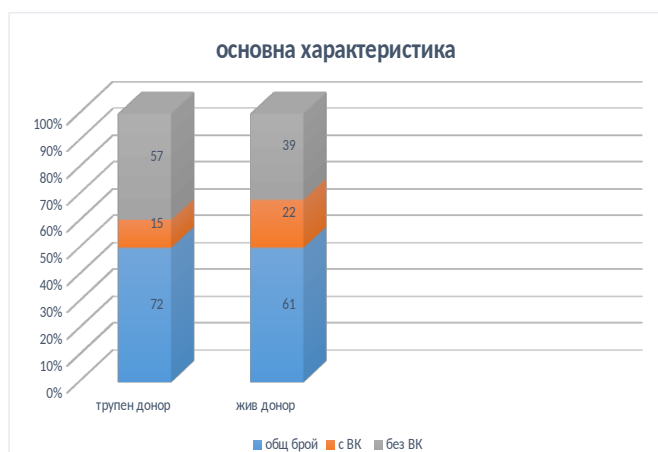


Фигура 5: Разпределение на бъбречно трансплантираните по пол и възрастови групи

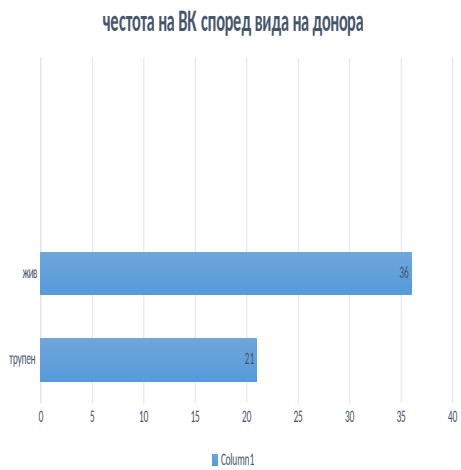
От наблюдаваната група 72 пациенти са трансплантирани от трупен донор , от тях 15 пациенти или 20,8% са с ВК вирус , 61 от жив донор, от тях 22 пациенти или 36% са с регистрирана ВК вирусна инфекция.

	ТРУПЕН	ЖИВ
БРОЙ	72	61
ТРАНСПЛАНТИРАНИ		
ЧЕСТОТА НА ВК	15 – 20.8 %	22- 36%
ВИРУСНИТЕ		
ИНФЕКЦИИ		

ТАБЛИЦА 3



фигура 6



фигура 7

ВК вирусните инфекции са по-чести и се повлияват от вида на донора- по-голяма е честотата им при жив донор.

2. Анализирани на основните клинични и лабораторни показатели при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция.

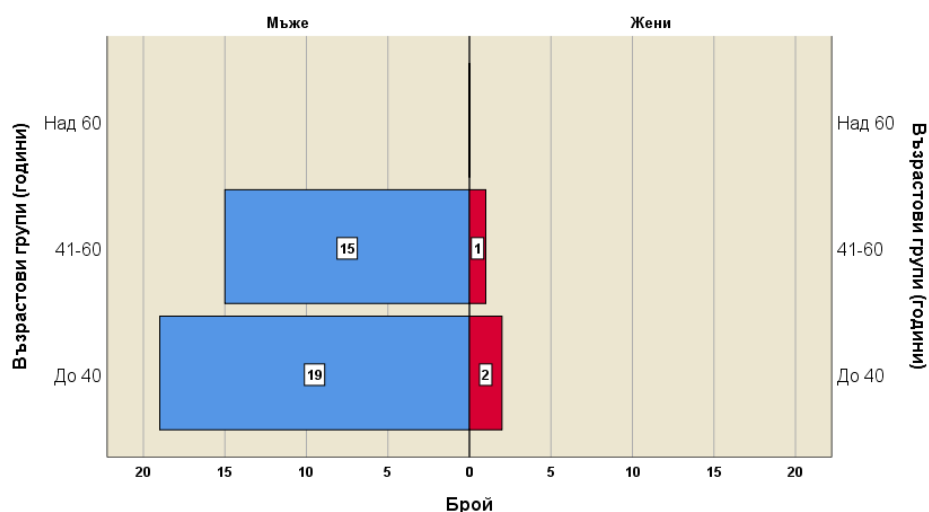
2.1 Разпределението на пациентите с ВК по пол и възраст е в зависимост от критериите на СЗО:

- млада възраст до 40 г
- средна възраст - 41-60 г
- възрастни пациенти 60 до 74 г

От фиг. 8 става ясно, че:

- При бъбречно трансплантираните пациенти с ВК вирусна инфекция има само две възрастови групи – до 40 и 41-60 години, както и това, че жените са само 3;
- С по-голяма численост (19) при мъжете е възрастовата група до 40 години, следвана от 41-60 години с 15;
- При жените с по-голяма численост (2) са от възрастова група до 40 години, следвани от 41-60 с 1.

Поради липсата на статистическа представителност на имащите женски пол последващите сравнения са направени между двете възрастови групи и включват само мъжете.



Фигура 8: Разпределение на бъбречно трансплантираните пациенти с ВК по пол и възрастови групи

2.2 Сравнителният анализ на показателите САН, ДАН, ИТМ и ПКК при мъжете с ВК вирус показва, че пациентите от двете възрастови групи не се различават статистически значимо по нито един от тях (табл. 6).

СТОЙНОСТИ НА КРЪВНОТО НАЛЯГАНЕ ПРИ ЛИЦА > 16Г.

КАТЕГОРИЯ	СИСТОЛНО НАЛЯГАНЕ (ГОРНА ГРАНИЦА)	ДИАСТОЛНО НАЛЯГАНЕ (ДОЛНА ГРАНИЦА)
НИСКО (ХИПОТОНИЯ)	< 90	< 60
ОПТИМАЛНО	90 – 120	60 – 80
НОРМАЛНО	120 – 129	80 – 84
ВИСОКО НОРМАЛНО	130 – 139	85 – 89
ХИПЕРТОНИЯ I СТЕПЕН (ЛЕКА)	140 – 159	90 – 99
ХИПЕРТОНИЯ II СТЕПЕН (УМЕРЕНА)	160 – 179	100 – 109
ХИПЕРТОНИЯ III СТЕПЕН (ТЕЖКА)	≥ 180	≥ 110
ИЗОЛИРАНА СИСТОЛНА ХИПЕРТОНИЯ	> 140	< 90
ИЗОЛИРАНА ДИАСТОЛНА ХИПЕРТОНИЯ	< 140	> 90
ХИПЕРТОНИЧНА КРИЗА (РЯЗКО ПОВИШЕНИЕ)	≥ 180	≥ 120
ХИПЕРТОНИЧНА СПЕШНОСТ	Хипертония III ст. (>180/110) с данни за остро увреждане на орган (мозък, сърце, аорта и др.), което често е животозастрашаващо, налага незабавна хоспитализация и лечение, обикновено с интравенозна терапия.	
ХИПЕРТОНИЧНА НЕОТЛОЖНОСТ	Хипертония III ст. (>180/110) при пациент в спешно звено без данни за остро увреждане на органи. Обикновено няма нужда от хоспитализация и понижението на кръвното налягане се постига с перорални (през устата) лекарства.	
ОРТОСТАТИЧНА ХИПОТОНИЯ	Понижение на систоличното налягане с над 20 mmHg или на диастоличното с над 10 mmHg в рамките на 3 минути след изправяне.	
РЕЗИСТЕНТНА ХИПЕРТОНИЯ	Потвърдена с измервания неуспешна за контролиране до под 140/90 хипертония при пациенти, които се придържат към лечението.	

ПЪЛНА КРЪВНА КАРТИНА (ПКК) – НОРМАЛНИ (РЕФЕРЕНТНИ) СТОЙНОСТИ

ПОКАЗАТЕЛ	ДОЛНА ГРАНИЦА	ГОРНА ГРАНИЦА	ЕДИНИЦИ
ХЕМОГЛОБИН, ЖЕНИ (НВ)	120	160	g/L
ХЕМАТОКРИТ, ЖЕНИ (НСТ)	0.36	0.48	
ЕРИТРОЦИТИ, ЖЕНИ (RBC)	4.0	5.0	10 ¹² /L
ХЕМОГЛОБИН, МЪЖЕ (НВ)	140	180	g/L
ХЕМАТОКРИТ, МЪЖЕ (НСТ)	0.42	0.52	
ЕРИТРОЦИТИ, МЪЖЕ (RBC)	4.5	5.5	10 ¹² /L
ЛЕВКОЦИТИ (WBC)	3.5	10.5	10 ⁹ /L
ТРОМБОЦИТИ (PLT)	140	440	10 ⁹ /L

Таблица 5

Индексът на телесната маса (*ИТМ*) е медико-биологичен показател, който служи за определяне на нормалното, здравословно тегло при хора с различен ръст и за диагностициране на затлъстяване и недохранване.

Индекс на телесната маса според Световната здравна организация, 1995 г.

състояние индекс на телесната маса

тежко недохранване	< 16,0
средно недохранване	16 – 16,99
леко недохранване	17 – 18,49
поднормено тегло	< 18,5
нормално тегло	18,5 – 24,99
наднормено тегло	≥ 25,0
предзатлъстяване	25 – 29,99
затлъстяване	≥ 30,0
затлъстяване I степен	30 – 34,99
затлъстяване II степен	35 – 39,99
затлъстяване III степен	≥ 40,0

Таблица 6: Сравнителен анализ на показателите САН, ДАН, ИТМ и ПКК по възрастови групи при мъже с ВК вирус

Показатели	Възраст до 40 г.			Възраст 41-60 г.			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
САН (mmHg)	19	125,53	10,26	15	132,00	16,99	0,111
ДАН (mmHg)	19	78,95	6,58	15	82,00	7,75	0,336
ИТМ (kg/m ²)	19	24,65	4,24	15	26,56	3,49	0,171
Хемоглобин	19	140,74	18,04	15	137,00	19,89	0,571
Хематокрит	19	0,44	0,06	15	0,44	0,06	0,979
Еритроцити	19	4,99	0,74	15	5,15	0,83	0,576
Левкоцити	19	8,41	2,52	15	8,14	2,62	0,760
Тромбоцити	19	231,21	49,38	15	233,93	53,76	0,879
Хемоглобин непосредств ено след БТ	19	111,79	15,23	13	116,77	18,99	0,418
на първата година от БТ	14	136,14	19,73	12	142,67	24,07	0,455

От направеният анализ се установяват следните изводи:

- В зависимост от категориите за АН по СЗО всички пациенти с ВК вирус и в двете възрастови групи са с нормални към нормално високи стойности на САН и ДАН,
- Спрямо показателя ПКК - стойностите и в двете възрастови групи са в референтни граници, като непосредствено след БТ се установява лек анемичен синдром.
- Не се регистрират сигнификантни отклонения спрямо ИТМ, който е в границите на нормално до предзатлъстяване.

2.3. Сравнителен анализ на сер.калии, сер. калции, сер.фосфор, сер. натрии, сер. хлориди, кр. захар, протеинурия, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди, пик. к-на, уроинфекции в различни възрастови групи с ВК вирусна инфекция.

Количественото определяне на протеинурията се осъществява чрез измерване на количеството отделен белтък в урина за 24 часа. В зависимост от стойностите му тя бива :

- физиологична протеинурия – при стойности до 0,15гр/24часа
- нискостепенна протеинурия – от 0,15 до 0,50гр/24часа

-умерена по степен протеинурия – от 0,50 до 3,5 гр/24часа

-значителна протеинурия - над 3,5гр/24часа

Сравнителният анализ на показателите сер.К, сер.Са, сер.Р, сер.На, сер.Сl, кр. захар, протеинурия, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди, пик. к-на по възрастови групи при мъже с ВК вирус показва, че (табл. 7):

От проведеното проучване се установиха следните изводи:

- Пациентите от двете възрастови групи се различават статистически достоверно само по сер. калии, сер. натрии и сер.хлориди;
- Значимо по-високи стойности се наблюдават при по-възрастните.
- Но и в двете възрастови групи средните стойности са в референтни граници

Таблица 7: Сравнителен анализ на показателите сер.калии, сер.калции, сер.фосфор, сер.натрии, сер. хлориди, кр. захар, протеинурия, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди, пик. к-на по възрастови групи при мъже с ВК вирус

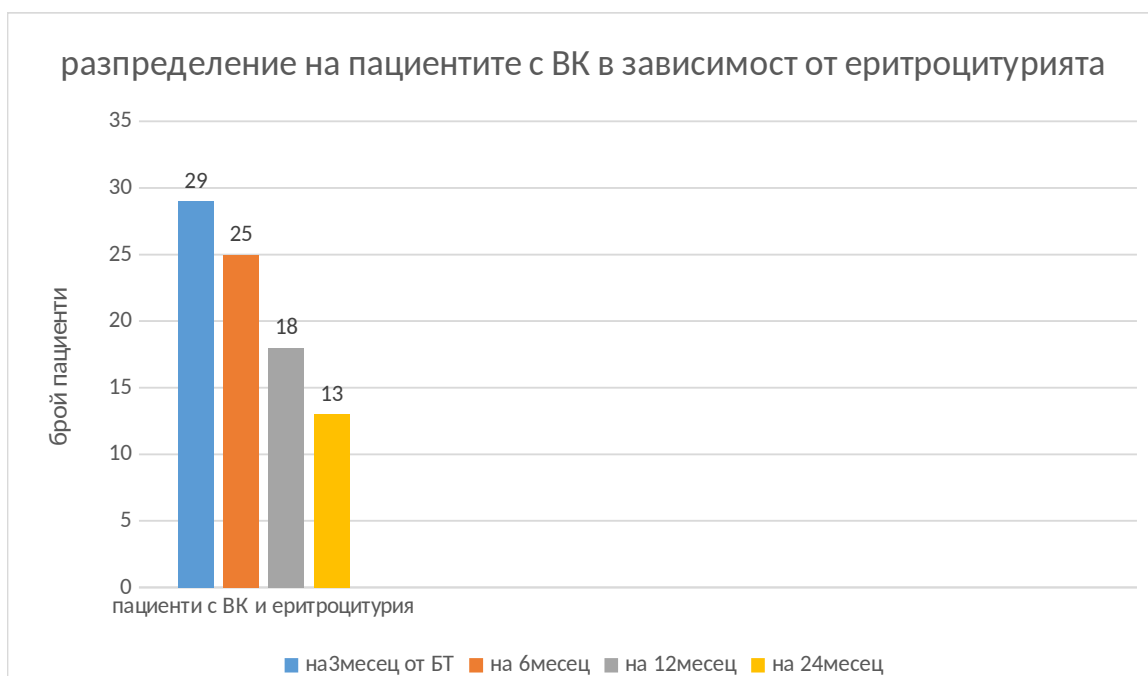
Показатели	Възраст до 40 г.			Възраст 41-60 г.			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Сер.К	18	4,43	0,49	15	4,89	0,72	0,040
Сер.На	18	139,44	1,82	15	142,27	2,96	0,002
Сер.Сl	18	102,94	2,71	14	105,93	2,62	0,006
Сер.Са	18	2,50	0,19	14	2,53	0,17	0,820
Сер.Р	18	0,96	0,17	14	0,95	0,17	0,942
Кр. захар	19	5,07	0,54	15	5,61	1,07	0,118
Протеинурия	17	0,30	0,24	14	0,29	0,20	0,968
Общ белтък	19	70,13	7,01	14	69,76	3,51	0,589
Албумин	19	46,06	4,64	14	46,36	2,46	0,583
Холестерол	18	5,14	1,13	14	4,91	0,69	0,514
Триглицерид	18	2,03	1,24	14	2,00	0,81	0,518
и							
Пик. к-на	18	356,74	73,65	15	343,33	88,91	0,639

Наличието на активен уринен седимент се диагностицира чрез микроскопски анализ на седимента на нецентрифугирана урина , като

хематурия се дефинира като присъствие на >5еритроцита на поле при голямо увеличение.

Пациентите с патологично активен уринен седимент – пресистираща еритроцитурия са : 29/78%/ на 3месец от БТ, 25/68%/ на 6месец, 18/49%/ на 12месец и 13/35%/ на 24месец

От направеният анализ се стигна до извода че еритроцитурията е постоянна находка при БТ с ВК.



Фигура 9 Разпределение в зависимост от еритроцитурията

Пациентите от двете възрастови групи не се различават сигнификантно по уроинфекции (табл. 8).

Таблица 8: Сравнителен анализ на изследваните групи при мъже с ВК вирус по уроинфекции

Показател	Възраст до 40 г.		Възраст 41-60 г.		P
	n	%	n	%	
Уроинфекции					0,257
Не	13	68,4	13	86,7	
Да	6	31,6	2	13,3	

3. Време на възникване на ВК вирусната инфекция след бъбречна трансплантация.

Свободна от заболяване преживяемост на изследвания контингент до възникване на ВК вирусната инфекция

Поради различното време на включване в проучването и различното време на проследяване, този анализ бе извършен посредством статистическите постановки на анализа на преживяемостта по метода на Каплан-Майер.

Средното време на проследяване е $6,82 \pm 6,10$ месеца в интервала от 1 до 24 месеца, а средната преживяемост до ВК вирусната инфекция е $6,82 \pm 1,15$ месеца при 95% CI от 4,56 до 9,08 месеца.

Таблица 9 представя свободната от ВК вирусна инфекция преживяемост, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

➤ **Най-голяма заболяемост от ВК вирусна инфекция се наблюдава до първите 3 месеца и в периода между 6-ти и 9-ти месец – по 8 случая или по 28,6% от общия брой на заболелите за времето на проследяването 28 пациенти;**

➤ **Второ място заема периода 3 – 6-ти месец, когато са се случили 4 (14,3%) от заболяванията;**

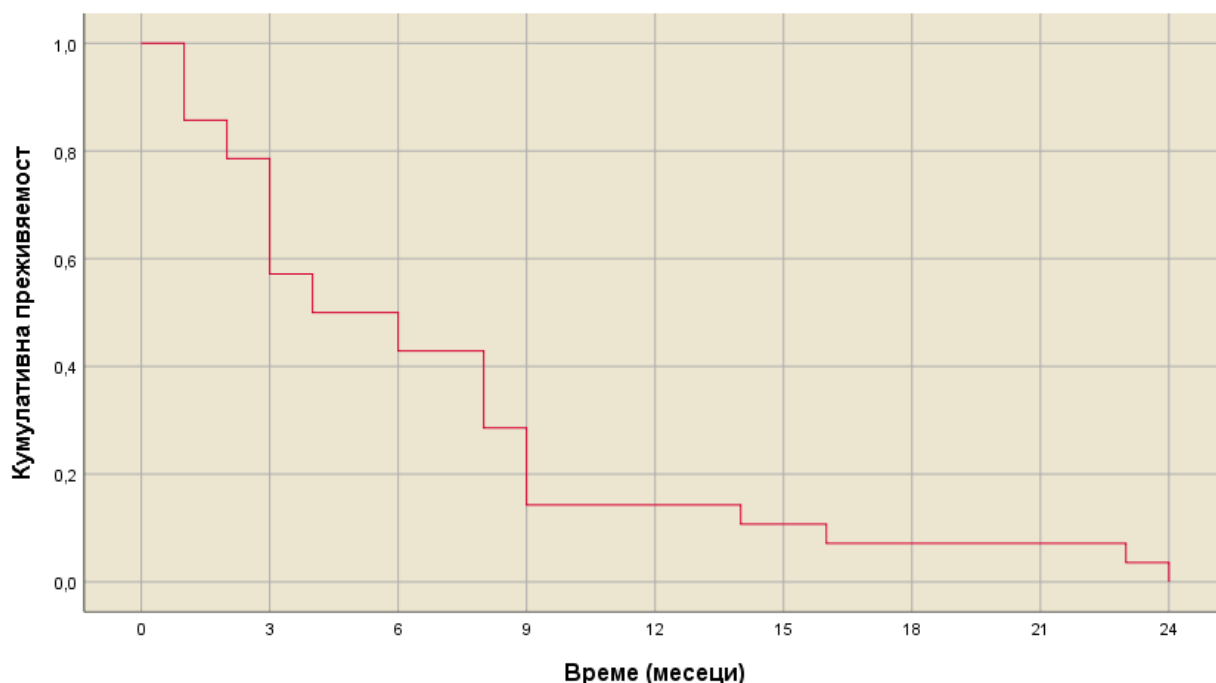
➤ **Минималната регистрирана свободна от ВК вирусната инфекция преживяемост е 1 месец, а максималната – 24 месеца;**

➤ **6-месечната преживяемост е 42,9%, едногодишната – 14,3% и двегодишната – 0%.**

Таблица 9: Свободна от заболяване преживяемост до възникване на ВК вирусна инфекция

време (месеци)	Кумулативна преживяемост	Стандартна грешка	Брой случаи	Кумулативен брой случаи	Брой оставащи случаи
0	1,000		0	0	28
1	0,857	0,066	4	4	24
3	0,571	0,094	8	12	16
6	0,429	0,094	4	16	12
9	0,143	0,066	8	24	4
12	0,143	0,066	0	24	4
15	0,107	0,058	1	25	3
18	0,071	0,049	1	26	2
21	0,071	0,049	0	26	2
24	0,000	0,000	2	28	0

На фиг. 10 е показана кривата на кумулативната преживяемост до възникване на ВК вирусната инфекция. От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е между 1-ия и 9-ия месец от проследяването. След това спадът на кумулативната преживяемост става по-плавен, като на 24-ия месец е 0.



Фигура 10: Свободна от заболяване преживяемост до възникване на ВК вирусна инфекция

От проведеното проучване се направиха следните изводи:

- ВК вирусните инфекции се срещат по- често в млада възраст и с по-голяма честота при мъже.
- АН при БТ с ВКV е в диапазона на нормално към високо нормално.
- В началото на БТ при пациентите с ВКV се регистрира лек анемичен синдром.
- Еритроцитурията е постоянна находка при БТ с ВКV.
- Най- голяма заболяемост от ВКV се наблюдава до първите 3 месеца.
- Пациентите от двете възрастови групи се различават статистически достоверно само по сер. калии, сер. натрии и сер. хлориди;
- Значимо по-високи стойности се наблюдават при по-възрастните.
- Но и в двете възрастови групи средните стойности са в референтни граници.

3. Съпоставяне на показателите при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция и без ВК вирусна инфекция.

1.Честотно разпределение на пациентите по пол и възраст с и без ВК вирус.

Сравнителният анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по пол и възрастови групи показва, че пациентите от двете възрастови групи се различават статистически значимо единствено по полова принадлежност. В групата с ВК вирусна инфекция значимо повече са мъжете, а в тази без ВК вирусна инфекция – жените (табл. 10). Двете изследвани групи не се различават и по абсолютната стойност на средната възраст (табл. 11).

Таблица 10: Сравнителен анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по пол и възрастови групи

Показател	Без ВК вирусна инфекция		С ВК вирусна инфекция		P
	n	%	n	%	
Пол					0,004
Мъже	64	66,7	34	91,9	
Жени	32	33,3	3	8,1	
Възрастови групи (години)					
До 40	48	50,0	21	56,8	0,610
41 – 60	41	42,7	16	43,2	0,886
Над 60	7	7,3	0	0,0	0,209

Таблица 11: Сравнителен анализ на възрастта при бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция

Показател	Без ВК вирусна инфекция			С ВК вирусна инфекция			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Възраст (години)	96	42,34	11,72	37	38,89	10,53	0,120

2. Сравнителен анализ на мъжете по възрастови групи с и без ВК вирус по САН, ДАН, ИТМ, ПКК, електролити, кр. захар, протеинурия, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди, пик. к-на, уроинфекции

Сравнителният анализ на показателите САН, ДАН, ИТМ и ПКК при бъбречно трансплантирани мъже с и без ВК вирусна инфекция показва, че пациентите от двете възрастови групи не се различават статистически значимо по нито един от тях и в нито една от разглежданите възрастови групи (табл. 12).

Таблица 12: Сравнителен анализ на САН, ДАН, ИТМ и ПКК при бъбречно трансплантирани мъже с и без ВК вирусна инфекция

Показатели	Възрасто ви групи (год.)	Без ВК вирусна инфекция		С ВК вирусна инфекция		P		
		n	\bar{X} SD	n	\bar{X} SD			
САН	До 40	29	132,7 6 132,7	13,99	19	125,5 3 132,0	10,26	0,053
	41 - 60	32	129,2 2 129,2	15,30	15	132,0 0 132,0	16,99	0,897
ДАН	До 40	29	82,76	7,97	19	78,95	6,58	0,116
	41 - 60	32	80,31	12,44	15	82,00	7,75	0,820
ИТМ	До 40	29	23,48	4,14	19	24,65	4,24	0,507
	41 - 60	32	26,02	4,32	15	26,56	3,49	0,392
Хемоглобин	До 40	29	139,0 7 139,2	21,18	19	140,7 4 137,0	18,04	0,768
	41 - 60	32	139,2 5 139,2	22,72	15	137,0 0 137,0	19,89	0,749
Еритроцити	До 40	29	0,43	0,06	19	0,44	0,06	0,533
	41 - 60	32	0,43	0,07	15	0,44	0,06	0,443
Хематокрит	До 40	29	4,81	0,79	19	4,99	0,74	0,370
	41 - 60	32	4,71	0,89	15	5,15	0,83	0,154
Левкоцити	До 40	29	9,11	3,44	19	8,41	2,52	0,486
	41 - 60	32	8,99	3,26	15	8,14	2,62	0,380
Тромбоцити	До 40	29	254,3 1 254,3	74,07	19	231,2 1 231,2	49,38	0,448
	41 - 60	32	221,2 8 221,2	56,65	15	233,9 3 233,9	53,76	0,392

Същевременно сравнителният анализ на електролити, кр. захар, протеинурия, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди и пик. к-на при бъбречно трансплантирани мъже с и без ВК вирусна инфекция в различните възрастови групи установи, че:

•Двете изследвани групи се различават сигнификантно по показателите Сер.Na, Сер.Cl, Кр. Захар, Общ белтък и Албумин;

- Статистически значимо по-високи стойности на Сер.На се наблюдават при по-младите мъже без ВК вирусна инфекция, а при по-възрастните статистически достоверно по-висока средна стойност имат пациентите с ВК вирусна инфекция;

- Пациентите без ВК вирусна инфекция имат сигнификантно по-високи средни стойности още при показателите Сер.СІ (до 40 г.) и Кр. Захар (и в двете възрастови групи), докато при имащите ВК вирусна инфекция се наблюдават значимо по-високи средни стойности при Общ белтък и Албумин в групата 41-60 години.

Таблица 13: Сравнителен анализ на електролити, кр. захар, протеинурия, общ белтък, албумин, холестерол, триглицериди и пик. к-на при бъбречно трансплантирани мъже с и без ВК вирусна инфекция, в различните възрастови групи

Показатели	Възраст ови групи (год.)	Без ВК вирусна инфекция			ВК вирусна инфекция			P
		n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Сер.К	До 40	29	4,63	0,55	18	4,43	0,49	0,209
	41 - 60	32	4,61	0,47	15	4,89	0,72	0,119
Сер.На	До 40	29	141,48	2,85	18	139,44	1,82	0,007
	41 - 60	32	140,81	3,17	15	142,27	2,96	0,036
Сер.Сl	До 40	29	108,03	3,05	18	102,94	2,71	<0,001
	41 - 60	32	107,47	3,51	14	105,93	2,62	0,149
Сер.Са	До 40	29	2,56	0,18	18	2,50	0,19	0,298
	41 - 60	32	2,51	0,16	14	2,53	0,17	0,693
Сер.Р	До 40	29	1,00	0,27	18	0,96	0,17	0,584
	41 - 60	31	5,35	24,62	14	0,95	0,17	0,778
Кр. Захар	До 40	29	5,82	0,96	19	5,07	0,54	0,002
	41 - 60	32	7,16	2,65	15	5,61	1,07	0,001
Протеинурия	До 40	28	0,35	0,22	17	0,30	0,24	0,361
	41 - 60	30	0,34	0,25	14	0,29	0,20	0,588
Общ белтък	До 40	29	69,14	5,08	19	70,13	7,01	0,574
	41 - 60	32	65,27	6,64	14	69,76	3,51	0,005
Албумин	До 40	29	45,70	3,29	19	46,06	4,64	0,194
	41 - 60	32	43,92	4,09	14	46,36	2,46	0,044
Холестерол	До 40	29	5,02	0,88	18	5,14	1,13	0,734
	41 - 60	32	5,45	0,94	14	4,91	0,69	0,077
Триглицериди	До 40	29	1,60	0,62	18	2,03	1,24	0,237
	41 - 60	32	1,98	1,04	14	2,00	0,81	0,496
Пик. к-на	До 40	29	401,62	105,10	18	356,74	73,65	0,134
	41 - 60	32	371,38	65,56	15	343,33	88,91	0,230

3. Сравнителен анализ на БТ пациенти с и без ВК вирус по показател кръвни групи АВО

Сравнителният анализ на показателите бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по основно заболяване и кръвна група показва, че пациентите от двете групи не се различават статистически значимо по нито един от тях (табл. 14).

Таблица 14: Сравнителен анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по основно заболяване и кръвна група

Показател	Без ВК вирусна инфекция		С ВК вирусна инфекция		P
	n	%	n	%	
Основно заболяване					
Хроничен гломерулонефрит	41	42,7	15	41,7	0,927
ХБН	15	15,6	7	19,4	0,789
Захарен диабет	9	9,4	3	8,3	0,890
АДБП	12	12,5	3	8,3	0,704
Вродена аномалия	6	6,3	4	11,1	0,569
Хроничен пиелонефрит	5	5,2	1	2,8	0,896
Други	8	8,3	3	8,3	0,726
Кръвна група					
0	14	18,2	8	26,7	0,477
A	36	46,8	15	50,0	0,934
B	20	26,0	7	23,3	0,967
AB	7	9,1	0	0,0	0,203

5. Съпоставяне на времето на диализно лечение и наличието на остатъчна урина преди бъбречната трансплантацията при пациенти с и без ВК вирус

От табл. 15 и 16 става ясно, че бъбречно трансплантираните пациенти с и без ВК вирусна инфекция не се различават сигнификантно по време на диализно лечение и остатъчна урина преди бъбречната трансплантацията.

Таблица 15: Сравнителен анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по време на диализно лечение

Показатели	Без ВК вирусна инфекция			С ВК вирусна инфекция			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Време на диализно лечение	96	31,89	30,92	36	37,19	37,92	0,832

Таблица 16: Сравнителен анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по наличието на остатъчна урина преди бъбречната трансплантация

Показател	Без ВК вирусна инфекция		С ВК вирусна инфекция		P
	n	%	n	%	
	Наличие на остатъчна урина преди бъбречната трансплантация				
Анурия	27	28,4	7	18,9	
Олигурия	29	30,5	12	32,4	
Адекватна диуреза	39	41,1	18	48,6	

Изводи

1. Пациентите от двете възрастови групи с и без ВКV се различават статистически значимо единствено по полова принадлежност. В групата с ВК вирусна инфекция значимо повече са мъжете, а в тази без ВК вирусна инфекция – жените
2. Двете изследвани групи се различават сигнификантно по показателите Сер.Na, Сер.Cl, Кр. захар, Общ белтък и Албумин.

4. Оценка на влиянието на ВК вирусната инфекция върху бъбречната функция сред БТ пациенти

4.1. Сравнителен анализ на бъбречната функция при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирус в различните възрастови групи.

Материали и методи

В направлението за амбулаторно наблюдение на бъбречно трансплантирани пациенти към клиниката по нефрология и трансплантация за ВК вирус се проследяват всички бъбречно трансплантирани пациенти в ранният посттрансплантационен период, както и тези при които е регистрирано влошаване на бъбречната функция.

Като изходен материал използвахме плазма и урина. Изолирахме вирусна ДНК, която амплифицирахме чрез Real Time PCR метод

Скоростта на гломерулна филтрация е изчислена по формулата MDRD въз основа на концентрацията на серумния креатинин. Всички резултати са представени като стойности в мерни единици в системата SI.

Стадиране на ХБЗ , според препоръките на KDIGO-2012г са както следва:

СТАДИРАНЕ НА ХРОНИЧНОТО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ (ХБЗ)		
СПОРЕД		
eGFR В ML/MIN/1.73M		
СТАДИЙ	EGFR	ОПИСАНИЕ
I	над 90	Нормална или висока гломерулна филтрация
II	60-89	Леко намалена гломерулна филтрация
IIIA	45-59	Леко до умерено намалена гломерулна филтрация
IIIB	30-44	Умерено до силно намалена гломерулна филтрация
IV	15-29	Силно намалена гломерулна филтрация (преддиализен период)
V	под 15	Бъбречна недостатъчност (терминална, диализен период)

Таблица 17

Влияние на ВК вирусната инфекция сред БТ пациенти върху бъбречната функция се установява до първата година след БТ – имащите ВК вирусна инфекция са със сигнификантно по-високи стойности на сер. креатинин и в двете възрастови групи. На втората година след БТ средните стойности на креатинина в групата с ВК вирусна инфекция отново са по-високи, но само в алгебричен план, без статистическа достоверност. Това по всяка вероятност се дължи на сравнително малкия брой случаи (табл. 18).

Средната стойност на сер. креатинин при последната визита във възрастовата група до 40години без ВКV инфекция е 117,17мкмол/л, изчислена ГФ 63мил/мин , в групата с ВКV е 157,05мкмол/л, $p < 0.001$ и изчислена ГФ 43мил/мин.

Средната стойност на сер. креатинин при последната визита във втората възрастова група /41-60год./ без ВКV е 109,33мкмол/л, GFR 61 мкмол/л, в групата с ВКV- 169,53мкмол/л, изчислена ГФ 37мил/мин.

Средната стойност на сер. креатинин на първата година във възрастова група до 40години без ВКV е 117,42мкмол/л, GFR 62мил/мин, в групата с ВК 157,35мкмол/л, GFR 42мил/мин

Средната стойност на сер. креатинин на първата година от БТ във втората възрастова група /41-60год/ без ВКВ е 98,44мкмол/л и изчислена ГФ 72мил/мин , в групата с ВКВ е 152,08 мкмол/л, $p < 0.007$ и GFR 42мил/мин. От получените резултати се вижда , че ВКВ инфекция при БТ пациенти води до значимо намаляване на бъбречната функция

Таблица 18: Сравнителен анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по показатели на бъбречната функция в двете възрастови групи

Показатели	Възрастови групи (години)	Без ВК вирусна инфекция			С ВК вирусна инфекция			P
		n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Креатинин при последната визита	До 40	48	117,17	32,27	20	157,05	67,06	0,022
	41 - 60	41	109,33	36,57	15	169,53	61,01	<0,001
Креатинин на първата година от БТ	До 40	33	117,42	33,05	17	157,35	53,98	0,008
	41 - 60	25	98,44	28,62	12	152,08	54,53	0,001
Креатинин на втората година от БТ	До 40	10	112,50	17,21	14	145,00	59,84	0,154
	41 - 60	4	123,75	58,47	12	156,58	46,25	-

* - групите без статистическа представителност не участват в анализа

4.2. Сравняване на бъбречната функция в зависимост от репликацията на ВК вируса. - времето на поява / в месеци/ на ВК вируса след БТ и степента на репликация

Проведеният корелационен анализ не установи наличие на зависимост между показателите на бъбречната функция, времето на поява на ВК вирусна инфекция след БТ и степента на репликация (табл. 19).

Таблица 19: Корелационни коефициенти между показателите на бъбречната функция, времето на поява на ВК вирусна инфекция след БТ и степента на репликация

Показатели	Степен на репликация
Креатинин при последната визита	0,147
Креатинин на първата година от БТ	0,020
Креатинин на втората година от БТ	0,231
Време на поява след БТ	-0,194

4.3. Анализирание на бъбречната функция след бъбречната трансплантация при пациенти с и без ВК вирусна инфекция за проследявания период от време.

Проведеният сравнителен анализ на БТ пациенти с и без ВК вирусна инфекция по бъбречната функция установи сигнификантна разлика между двете групи и в трите момента на измерване. Значимо по-високи средни стойности на креатинина се наблюдават в групата с ВК вирусна инфекция (табл. 20).

Таблица 20: Сравнителен анализ на бъбречно трансплантирани пациенти с и без ВК вирусна инфекция по бъбречната функция

Показатели	Без ВК вирусна инфекция		ВК вирусна инфекция		С ВК вирусна инфекция		P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Креатинин при последната визита	96	114,53	36,41	35	162,40	63,91	<0,001
Креатинин на първата година от БТ	62	108,76	32,09	29	155,17	53,29	<0,001
Креатинин на втората година от БТ	16	112,00	31,58	26	150,35	53,28	0,007

Изводи:

- Въз основа на направеният анализ се установи , че ВК вирусните инфекции оказват влияние върху бъбречната функция .
- ВК вирусните инфекции водят до статистическо достоверно повишаване на стойностите на серумния креатинин и намаляване на ГФ през целия наблюдаван период.

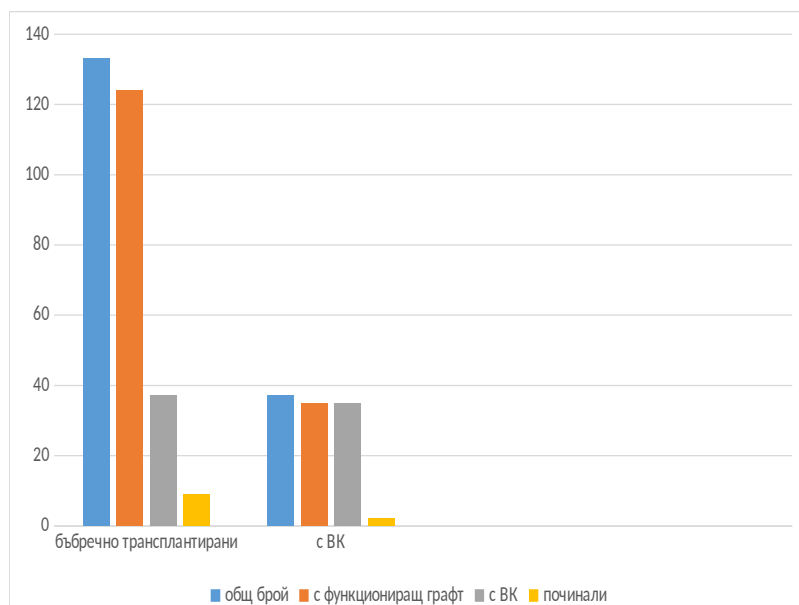
5. Анализирание на честотата за развитие на ВК вирусни инфекции при бъбречно трансплантирани пациенти с различна продължителност на бъбречната трансплантация в зависимост от различни показатели.

Познаването на рисковите фактори за възникването на ВК вирусната инфекция е важно за определяне на индивидуалния подход в терапевтичното поведение и предотваряването на загубата на графта и реципиента.

Методи и материали

В проучването са включени 133 бъбречно трансплантирани пациенти , с функциониращ графт са 124, 9 /7%/ пациенти са починали . От общата популация ,37 са с ВК вирусна инфекция , като от тях 2 /22%/ са с ВК вирусна инфекция и са починали , при тях бъбречната трансплантация е протекла с

отложена ф-ция на графта, високи стойности на сер. креатинин, остра р-ция на отхвърляне и двамата са трансплантирани от жив донор.



Фигура 11

5.1 Определяне на честотата на ВК вирусните инфекции в зависимост от различни фактори в популацията на БТ пациенти с различна продължителност на бъбречната трансплантация.

Сформират се две групи:

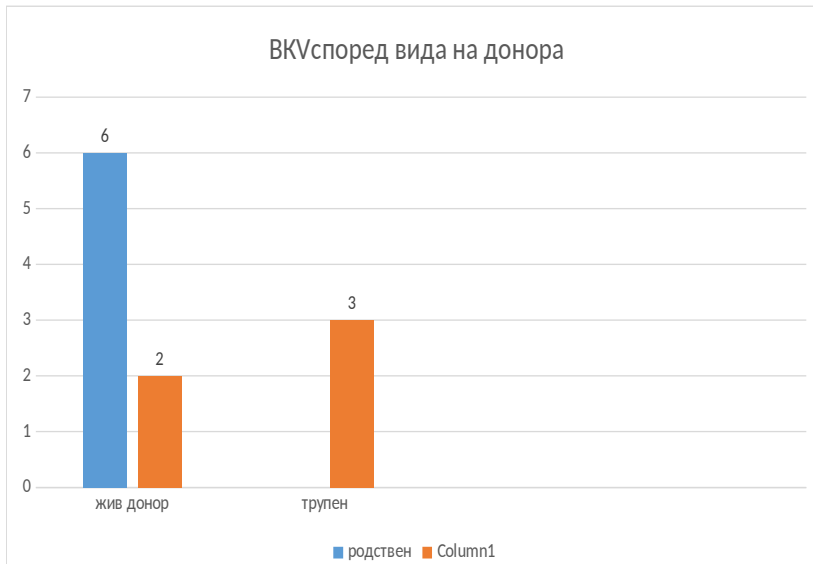
5.1.1 продължителност от 3 до 24месеца-група А.

5.1.2 продължителност от 25 до 60месеца-група В

В първата наблюдавана група- група А с продължителност на БТ от 3 до 24месеца са 11/30%/ пациента. 10/91%/ са били включени на ХДЛ от 7 до 74месеца и само 1/9%/ е трансплантиран преди започване на ХДЛ.

1. ВК вирусни инфекции според вида на донора .

От тези 11пациенти 3/27%/ са от трупен донор , 8/73%/ са от жив донор, от тях 6/55%/ са от жив родствен донор и 2/18%/ са от жив неродствен донор.

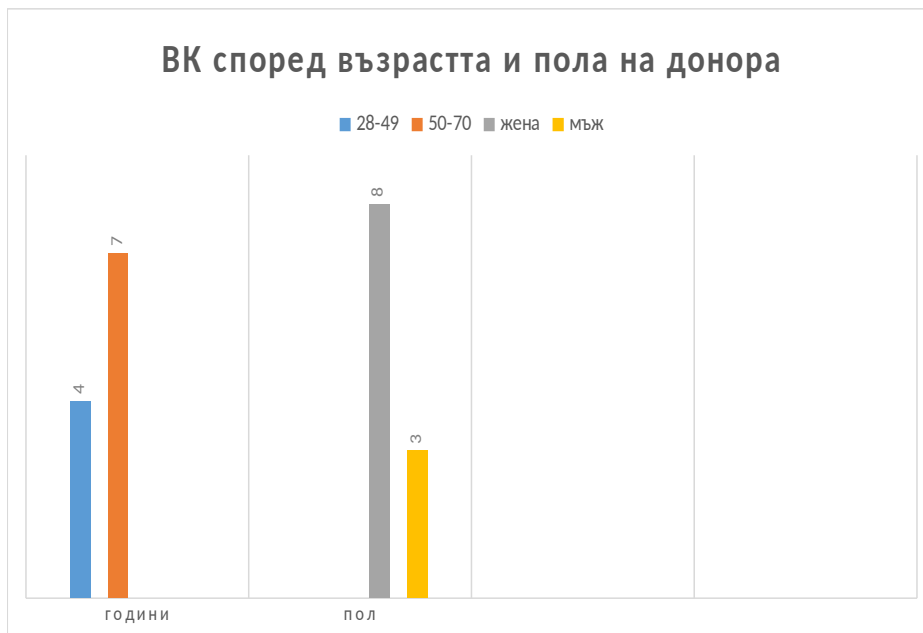


фигура 12

Установява се ,че BK вирусните инфекции са по-чести при пациенти трансплантирани от жив донор

2.BKV според възрастта и пола на донора.Донорите на

възраст от 28 до 49години са 4 , а от 50 до 70години са 7.Донорите от женски пол са 8/73%/ , а от мъжки пол са 3/27%/.



Фигура 13

Установява се че честотата на BK вирусните инфекции при БТ пациенти при донорите от женски пол и при по-възрастните донори е значимо по-голяма.

3.BK вирусни инфекции в зависимост от основното бъбречно заболяване.

7/64%/ са с хистоморфологично доказан чрез провеждане на ПББ хроничен гломерулонефрит. 3/24%/ са с ХБН и 1/9%/ е с болест на Фабри.



Фигура 14

4.ВК според остатъчна диуреза/количеството урина отделено за 24часа/ 4/36%/ пациента преди трансплантацията са били в анурия, 7/64%/ са имали диуреза над 500мл.

Наличието на диуреза е фактор , който има по- голямо отношение в развитието на ВК вирусните инфекции.

5.ВК вирусни инфекции при остра реакция на отхвърляне на графта.

Реакциите на отхвърляне на бъбречният трансплантат се дефинират като тъканно увреждане от ефекторните механизми на алоимунния отговор.

В проследяваната група 4/36%/ от пациентите са с остра р-ция на отхвърляне доказана чрез провеждане на ПББ.

Това е наложило прилагането на мощна имunosупресивна терапия включително и поликлонално антитяло.

6. В наблюдавата група с ВК вирусна инфекция и с продължителност на БТ от 3 до 24 месеца по отношение на показателите АН, ИТМ и Хб не се наблюдава значима разлика

7. ВК вирусни инфекции според стойностите на сер. креатинин и изчислената ГФ по формулата MDRD.

Само 1/9%/ пациент е с горно гранични стойности на сер. креатинин -95мкмол/л, всички останали -91% са с нарушена бъбречна функция, сер. креатинин в диапазона 130- 263мкмол/л или средна стойност- 195,5мкмол/л

Изчислената ГФ на първата година от БТ е със средна стойност- 43,5мл/мин

8. ВК според стойностите на кръвната захар

Хипергликемия – стойност на кр. захар над 6,1 се регистрира при 2/18%/ пациенти, които са без антидиабетни ср-ва, оставени на диета. Нормогликемия има при 9/82%/, като от тях само един е отключил стероиден диабет и е на инсулинотерапия с добър гликемичен контрол.

9. Протеинурия и ВК вирусни инфекции

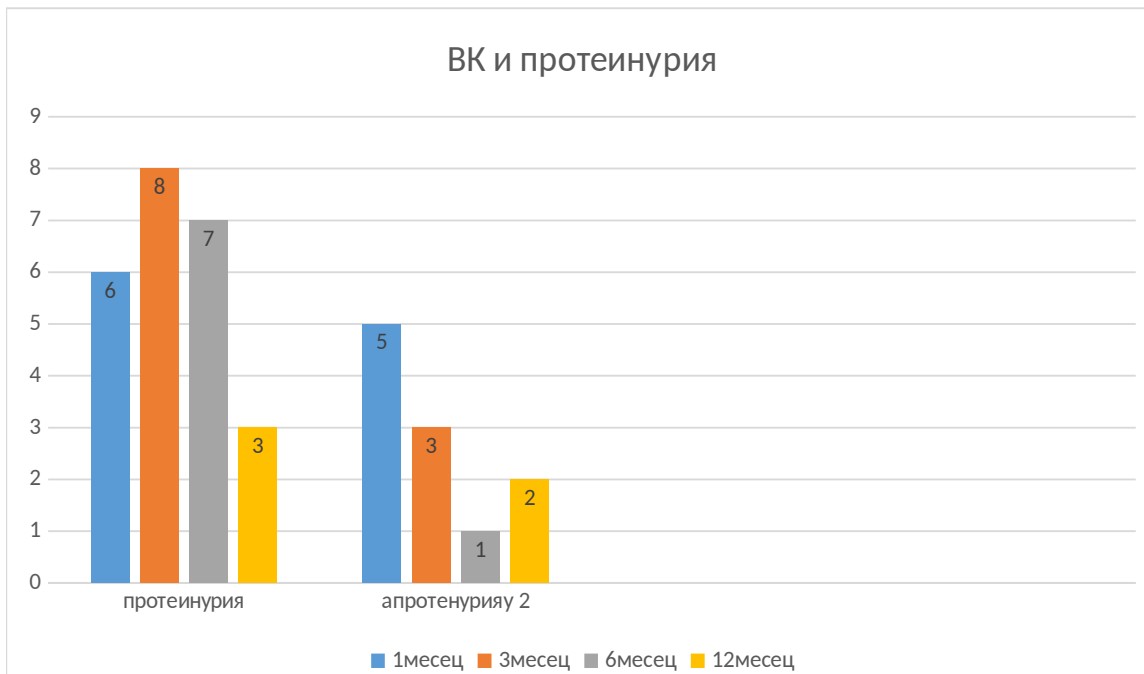
Протеинурията се дефинира като екскрецията на белтък в 24ч урина в количество над 0,15гр/24ч.

Проследена е протеинурията на 1-ия, на 3-ия, на 6-ия и на 12-ия месец от БТ.

На първият месец 5/45%/ са апротеинурични, 6/55%/ са с регистрирана нискостепенна протеинурия.

На третия месец 3 от 11 пациенти – 27% са апротеинурични, 8/73%/ са с нискостепенна протеинурия.

На шестия месец само 1 от 8 пациенти – 14% е апротеинуричен, 7/86% са с нискостепенна протеинурия. На дванадесетия месец – 2 от 5 пациенти или 40% са апротеинурични, 3/60%/ са с нискостепенна протеинурия.



Фигура 15

10.Отложена функция на графта

Терминът отложена функция на присадката /DGF/ е бил използван , за да се опише слабо функциониране на бъбречните присадки, които възстановяват функцията си няколко дни до седмици след трансплантацията. Независимо от експоненциалното усъвършенстване на БТ, универсално определени критерии за DGF не са установени. Независимо от това , различните индекси , включително обема на отделената урина, необходимост от диализно лечение и сер. креатинин са били използвани за определяне на DGF.

Като цяло отделянето на урина по- голямо от 20мл/кг/ден непосредствено в следоперативния период е добър клиничен показател за нормална бъбречна функция. Използването на диурезата като индикация за началото на функцията на алографта, обаче е ограничена в случаите , когато голям обем урина все още се произвежда от собствените бъбреци. Голямата диуреза от нативните бъбреци в непосредствения следоперативен период може да доведе до заблуда за ранно функциониране на присадката.

Необходимостта от провеждане на диализа в първата посттрансплантационна седмица също е свързано с DGF.

Повишената концентрация на сер. креатинин по-голяма от 400мкмол/л една седмица след трансплантацията се предполага, че е по-чувствителен и по-специфичен критерий за DGF.

Терминът бавно функциониране на присадката се използва, за да се опишат неолигурични пациенти, които обикновено не се нуждаят от диализа, но при които се наблюдава забавено спадане на сер. креатинин.

В наблюдаваната група 5/45% са с отложена функция на графта, като 4 от тях са с множество урологични интервенции- поставяне на постоянен уретрален катетър, стентове поради наличните УЗ и КТ данни за хидронефроза. Увреждането, което се получава при урологичните интервенции допринася за активиране на инфекцията. Наличието на механично или химично увреждане може да развие остра инфекция или да реактивира латентна ВК вирусна инфекция.

-1/19% е с кръстосана БТ – наложило прилагането на четворна имunosупресивна терапия, включително и поликлонално антитяло

- Пациентите са със средна стойност на сер. креатинин -177,5мкмол/л и изчислена ГФ със средна стойност- 51,5мл/мин

-Всичките пациенти са с нисък хемоглобин и лек анемичен синдром- със средна стойност на хемоглобина 104,5гр/л

11. Според микробиологичното изследване на урина 4/36% са с положителни урокултури- наличие на бактериален растеж.

В наблюдаваната група в началото на БТ всички пациенти са с отложена функция на графта и нарушена бъбречна функция – сер. креатинин -181мкмол/л, изчислена ГФ – 45мл/мин

На първата година от БТ персистира нарушената бъбречна функция – средна стойност на сер. креатинин 177,5мкмол/л, изчислена ГФ -33мл/мин

Пациентите в началото на БТ са с ниски стойности на хемоглобина- средна стойност 112гр/л, на първата година от БТ има подобрене в стойностите му- средна стойност 141гр/л.

12. Кръвни групи.

7пациента-64% са с кръвна група „А“, 2/18% са с кръвна група „О“, и 2/18% / са с „В“

Преди БТ 5/45% са с кръвопреливане, след БТ нито един няма кръвопреливане.

13. Време на поява на ВК вирусните инфекции след БТ:

- Между 1-3месец от БТ ВК вируса е бил регистриран при 4пациента-36%
- -между 4-6месеца при 6 пациента/55%

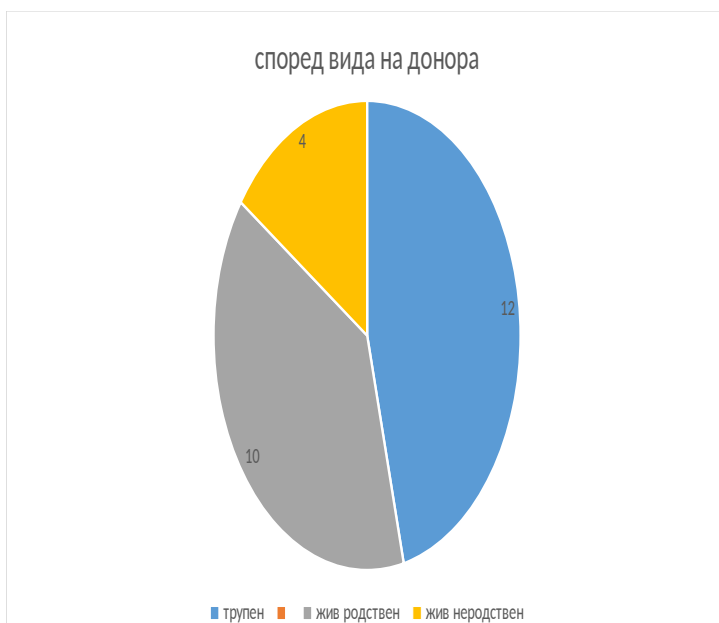
- При 1/18%/ пациент е регистриран вируса на 9месец от БТ.

5.1.2. Във втората наблюдавана група- група В с продължителност на бъбречната трансплантация от 25 до 60месеца са 26 пациента.От тях 21пациенти са били на диализно лечение с продължителност – от 5 до 138 месеца, и 5 са трансплантирани преди започване на диализно лечение.

1.ВК вирусни инфекции според вида на донора.

От тези 26 БТ пациенти 12 са от трупен донор , 14 са от жив донор – като от тях 10 са от жив родствен донор и 4 са от жив неродствен донор.

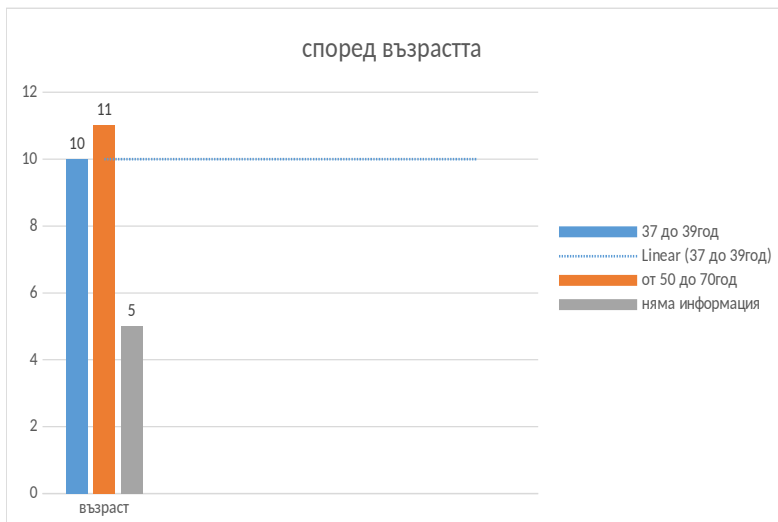
Установява се , че ВК вирусните инфекции във втората наблюдавана група са по-чести при бъбречно трансплантирани пациенти от жив донор.



Фигура 16 според вида на донора

2. Според възрастта и пола на донора.

Донорите на възраст от 37 до 39години са 10, а от 50до 70години са 11 , за 5 донора нямаме информация за възрастта.



фигура 13 според възрастта на донора

Донорите от женски пол са 15, от мъжки пол са 8 , за 3 донори нямаме информация за пола.

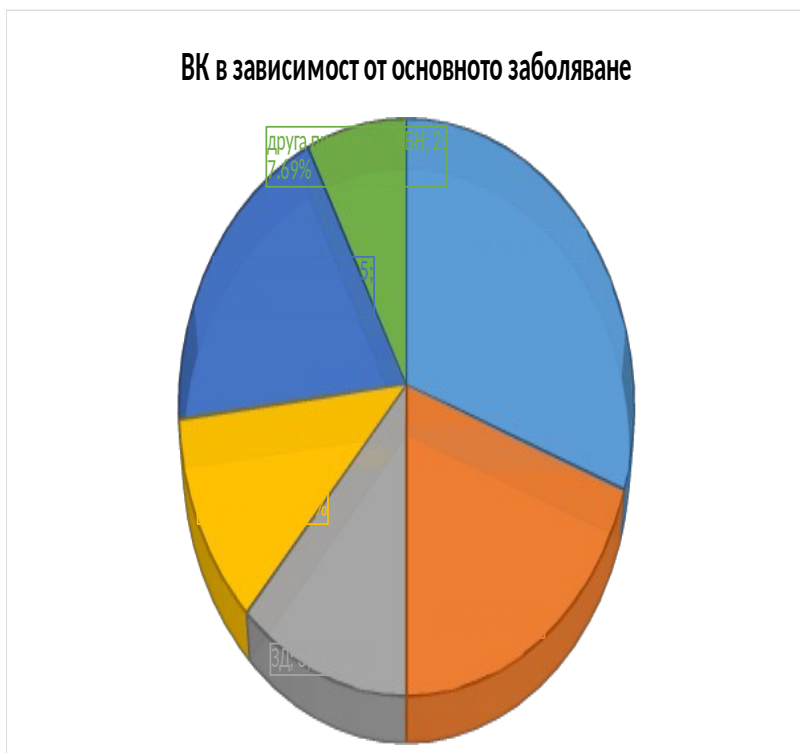


Фигура 17 според пола на донора

Въз основа на получените резултати се направи следният анализ, че ВК вирусни инфекции се установяват по – често при донорите от женски пол и при по-възрастни донори.

3. ВК вирусни инфекции в зависимост от основното заболяване.

От пациентите с ВК – 8-31% са с хистоморфологично доказан ХГН, 5 -19% са с ХБН, 3-12% са със захарен диабет,3-12% са с АДБПК, 5-19% са с вродена аномалия, 2 - 8% са с други причини за БТ/ сарком на Юинг и с-м на Алпорт/.

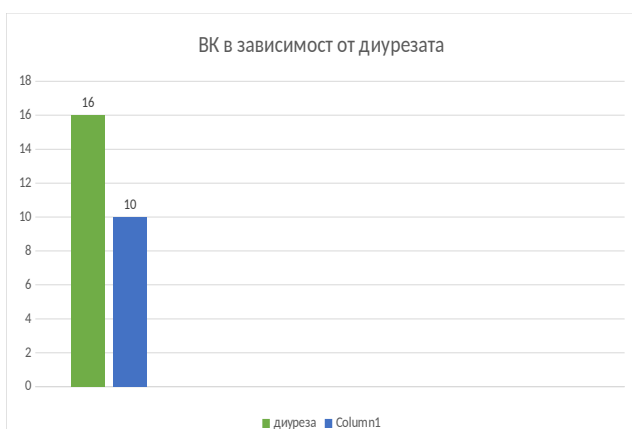


Фигура 18: ВК в зависимост от основното заболяване

От получените резултати се установи , че популацията на бъбречно трансплантираните пациенти с ВК вирус е най- голяма при тези с хистоморфологично установен чрез ПББ – ХГН.

4. ВК вирусни инфекции според остатъчна урина.

В наблюдаваната група 10 бъбречно трансплантирани са били в анурия, 16 са имали диуреза над 500мл /24ч.



Фигура 19 ВК в зависимост от диурезата

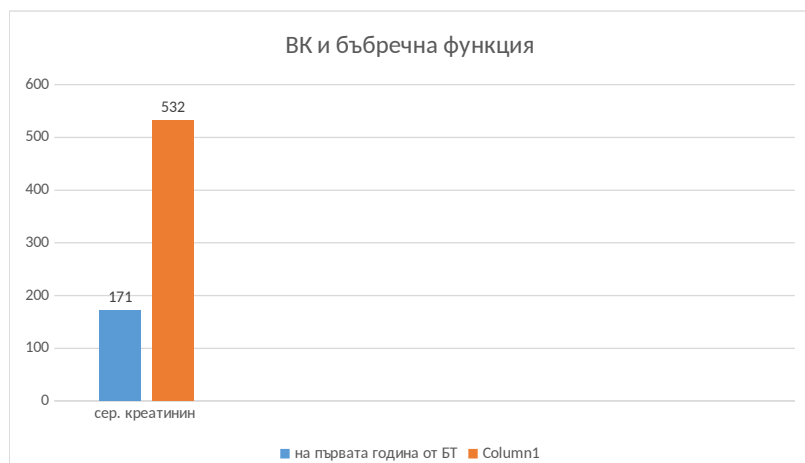
5. ВК и ОРО

В проследяваната група от 26 пациенти с ВК – 10 са били с ОРО, което е наложило прилагането на по- мощна имunosупресивна терапия.

6. ВК и бъбречна функция

В наблюдаваната група сер. креатинин е в диапазона 72-992мкмол/л или средна стойност 532мкмол/л, 1 БТ е с нормален сер. креатинин и ГФ – GFR MDRD -102мил/мин при последната визита.

На първата година от бъбречната трансплантация сер. креатинин е със средна стойност 171мкмол/л, като запазена бъбречна функция са имали 2 пациента – с ГФ – GFR MDRD- 99,5мил/мин, на втората година от БТ тази бройка е 2 - ГФ – GFR MDRD -96мил/мин



Фигура 20

Изводи

Въз основа на направеното проучване за честотата на ВК вирусни инфекции в зависимост от различни фактори в двете сформирани групи с различна продължителност на бъбречната трансплантация се установи и за двете групи:

- По – голяма честота при пациентите трансплантирани от жив родствен донор
- По –голяма честота при донори от женски пол и при по- възрастни донори
- По- голяма честота при хистоморфологично доказани ХГН
- По- голяма честота при наличието на остатъчна диуреза
- По- голяма честота при ОРО и при отложена функция на графта
- По- голяма честота при БТ пациенти с кръвна група „А“

VI. Анализиране на имunosупресивната терапия при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция

6.1 Определяне на значимостта на микофенолат за честотата на ВК вирусните инфекции

1. Материали и методи.

2. В проучването са включени 133 БТ пациенти, от които 128/96% са на терапия с микофенолат. В съотношението 95 мъже и 33 жени /2,8:1/, 70 са трансплантирани от трупен донор и 58 от жив донор /1,2:1/, на възраст от 20 до 69 години.

Лечението и наблюдението на пациентите е осъществено в Клиника по нефрология и трансплантация на УМБАЛ "Александровска" - София за период от 2014 г до март 2018 г

Имunosупресивната терапия на пациентите с микофенолат е в различна комбинация от кортикостероиди, циклоспорин А, такролимус, сиролимус и еверолимус. Дневната доза на микофенолат е 500 мг-2000 мг, разделена на два приема през равен интервал от време.

В групата без микофенолат са 5/4% бъбречно трансплантирани пациенти в съотношение 3 мъже: 2 жени, двама са от трупен донор и трима от жив донор, на възраст от 23 до 51 години.

Резултати и обсъждане

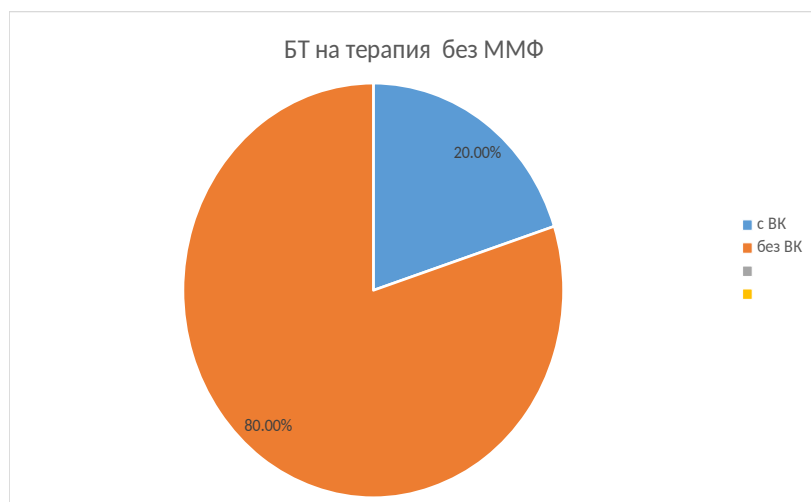
В проучваната група с микофенолат се установява честота на ВК вирусните инфекции 28,1%, в групата без микофенолат 20%

Честота на ВК вирусните инфекции в групата с микофенолат



Фигура 21

Честота на ВК вирусните инфекции в групата без ММФ



Фигура 22

При определяне честотата на ВК вирусните инфекции в групата на лечение с ММФ и без ММФ се получиха резултати, които нямат статистическа достоверност между честотите.

При характеризиране на функцията на графта основен параметър е сер. креатинин измерен по ензимен метод и определяне на ГФ – изчислена по MDRD.

В групата с ВК сер. креатинин е със средна стойност 533мкмол/л и изчислена ГФ-54мил/мин

В групата без ВК сер. креатинин е 152мкмол/л, ГФ - 64мил/мин /24-104мил/мин/.

Сер. креатинин в началото на бъбречната трансплантация в групата с ВК е 390мкмол/л, ГФ – 68мил/мин,

В групата без ВК сер. креатинин е 153мкмол/л, ГФ 67мил/мин.

На първата година след бъбречната трансплантация сер. креатинин в групата с ВК е 173мкмол/л, ГФ -53мил/мин-

В групата без ВК сер. креатинин -127мкмол/л, ГФ - 66мил/мин

На втората година от БТ групата с ВК имат сер. креатинин 305мкмол/л, ГФ 54мил/мин,

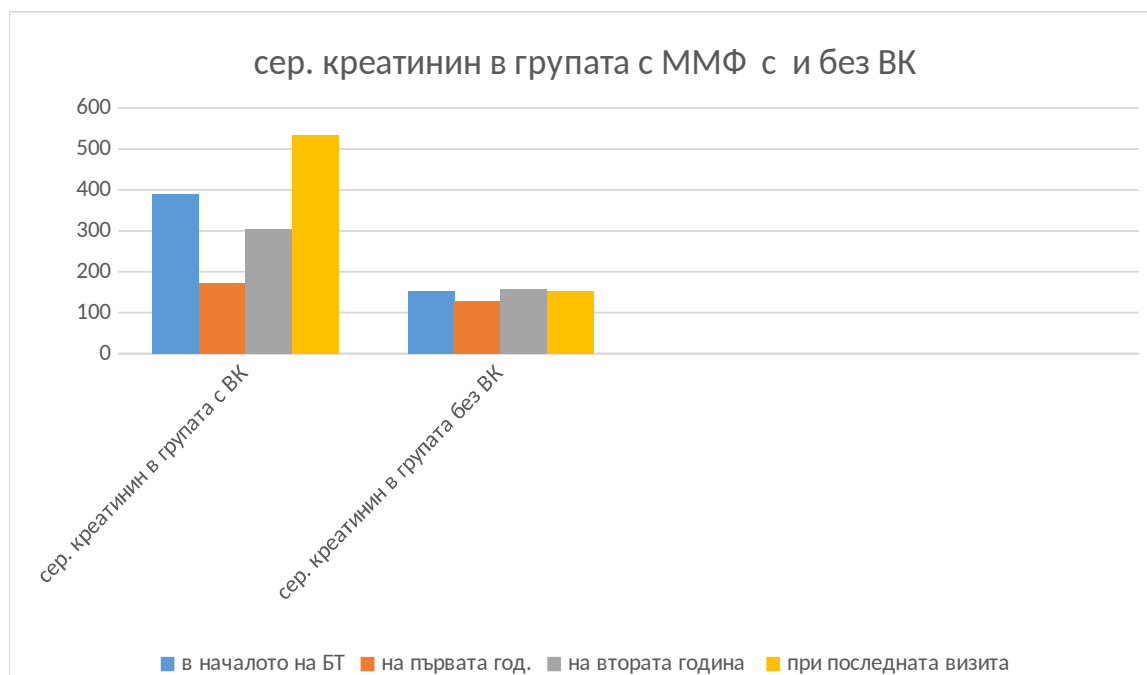
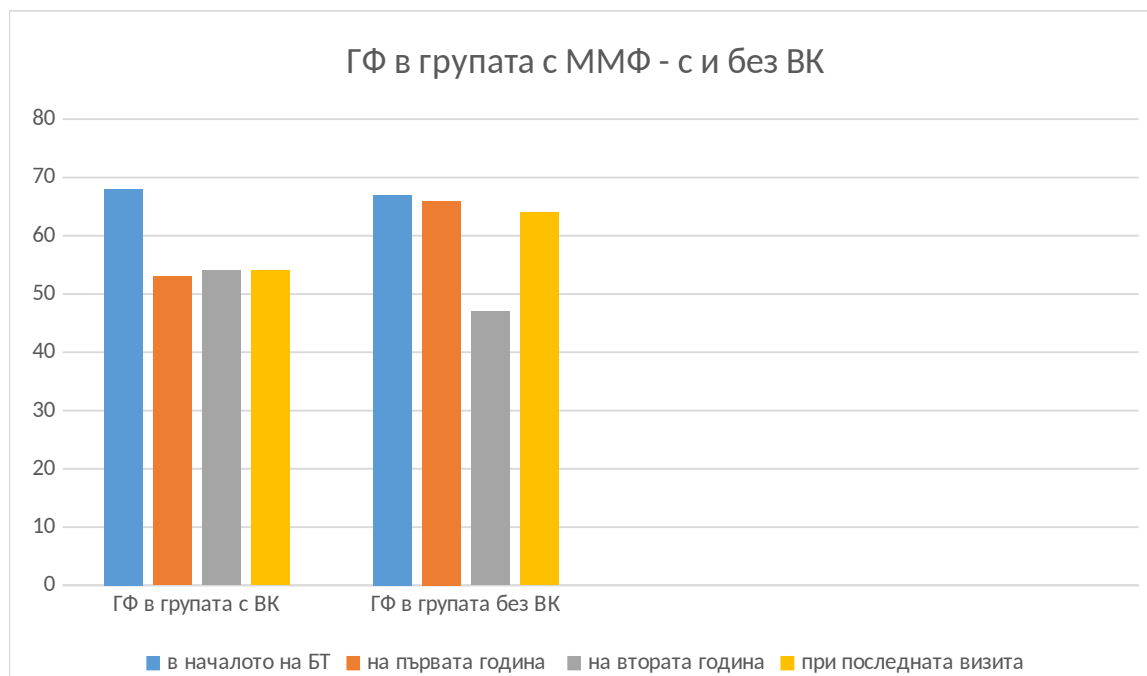
В групата без ВК сер. креатинин е от 157мкмол/л, ГФ 47мил/мин

В групата без употреба на МФ - сер. креатинин при последната визита е 100мкмол/л, изчислена ГФ 68мил/мин,

с ВК и без МФ сер. креатинин при последната визита е 89мил/мин, ГФ 87мил/мин , в началото на БТ сер. креатинин 76мкмол/л, ГФ 100мил/мин, на първата година от БТ сер. креатинин 74мкмол/л, ГФ 101мил/мин, на втората година сер. креатинин 77мкмол/л, ГФ 98мил/мин

В групата без ВК сер. креатинин при последната визита е 100мкмол/л , ГФ 68мил/мин ,на първата година сер. креатинин е 71мкмол/л ,ГФ 97мил/мин

Фигура 23



Фигура 24

Изводи

1.лечението с ММФ не влияе върху честотата на ВК вирусните инфекции

2.лечението с ММФ през проследяваният период в групата с ВК и в групата без ВК се установи че ММФ оказва влияние върху бъбречната функция и ГФ при БТ и повлиява реактивацията на вируса .

6.2 Анализирание значимостта на такролимус и циклоспорин А за честотата на ВК вирусните инфекции

Проучени са 128 бъбречно трансплантирани пациенти. Първично на лечение с такролимус- програф, адваграф са 118. На терапия с програф са 40пациенти , на терапия с адваграф са 78бъбречно трансплантирани. При 8 от пациентите с регистрирана ВК вирусна инфекция има промяна в имunosупресивната терапия – първично са били на терапия с такролимус която впоследствие е заменена с циклоспорин А , само един пациент с ВК е на терапия с циклоспорин А от самото начало на БТ.

Пациентите на лечение с програф са 40 и са в съотношение мъже:жени 27:13, на възраст от 22 до 69години, според вида на донора в съотношение трупен: жив 1:4, като от жив родствен донор са трансплантирани 21 пациенти , а от жив неродствен са 11.

От тях без ВК вирусна инфекция са 32 бъбречно трансплантирани , с ВК са 8 БТ пациенти. Проследена е бъбречната функция и ГФ в началото на бъбречната трансплантация, на първата година , на втората година и при последната визита

В групата на терапия с програф без ВК вирусна инфекция сер. креатинин в началото на БТ е 135мкмол/л ,ГФ – 68 мил/мин

На първата година от БТ сер. креатинин е 129мкмол/л ,ГФ 56мил/мин /

На втората година сер. креатинин – 142мкмол/л , ГФ -43мил/мин

При последната визита сер. креатинин – 155мкмол/л, ГФ 64мил/мин

В групата на лечение с програф и ВК вирусна инфекция са 8 -сер. креатинин в началото на БТ е 117мкмол/л , ГФ -65мил/мин , на първата година сер. креатинин -133мкмол/л , ГФ 53мил/мин , на втората година 152мкмол/л , ГФ 42мил/мин. /, при последната визита сер. креатинин-180мкмол/л /, ГФ 55мил/мин

	Сер.	ГФ	в	Сер.	ГФ	на	Сер.	ГФ	на	Сер.	ГФ	при
--	------	----	---	------	----	----	------	----	----	------	----	-----

	креатинин в началото на БТ	началото на БТ	креатинин . На първата година след БТ	първата година	креатинин на втората година	втората година	Креатинин при последната визита	последната визита
С програф без ВК	65-205 Ср. Стойност 135	26-109 68	77-180 129	36-76 56	82-202 142	28-58 43	67-242 155	25-103 64
С програф с ВК	76-157 Ср.стойност 117	40-90 65	74-191 133	32-74 53	80-224 152	27-57 42	89-272 181	23-87 55

Таблица 21



Фигура 25

Анализираната група на лечение с адваграф включва 78 бъбречно трансплантирани пациенти. Като в началото на БТ на лечение с адваграф са били 86БТ , но поради установяването на висок титър на ВК терапията с такролимус е заменена със циклоспорин А.

Разпределението мъж:жена е в съотношение 3,3:1, на средна възраст 41+/- 20год, според вида на донора- съотношението трупен : жив- 2,9:1.

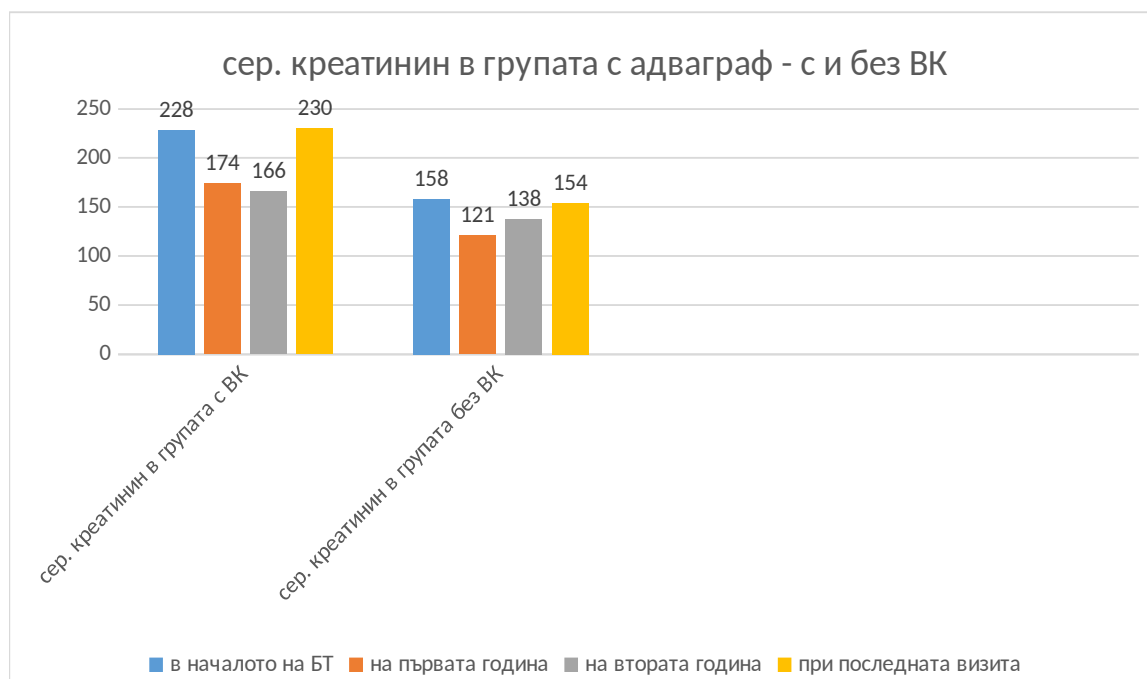
В проучваната група на лечение с такролимус- адваграф без ВК вирусна инфекция са 58 БТ. Анализирани са стойностите на сер. креатинин по ензимен

метод в началото на БТ, на първата година след БТ, на втората година и при последната визита и изчислена ГФ по формулата MDRD.

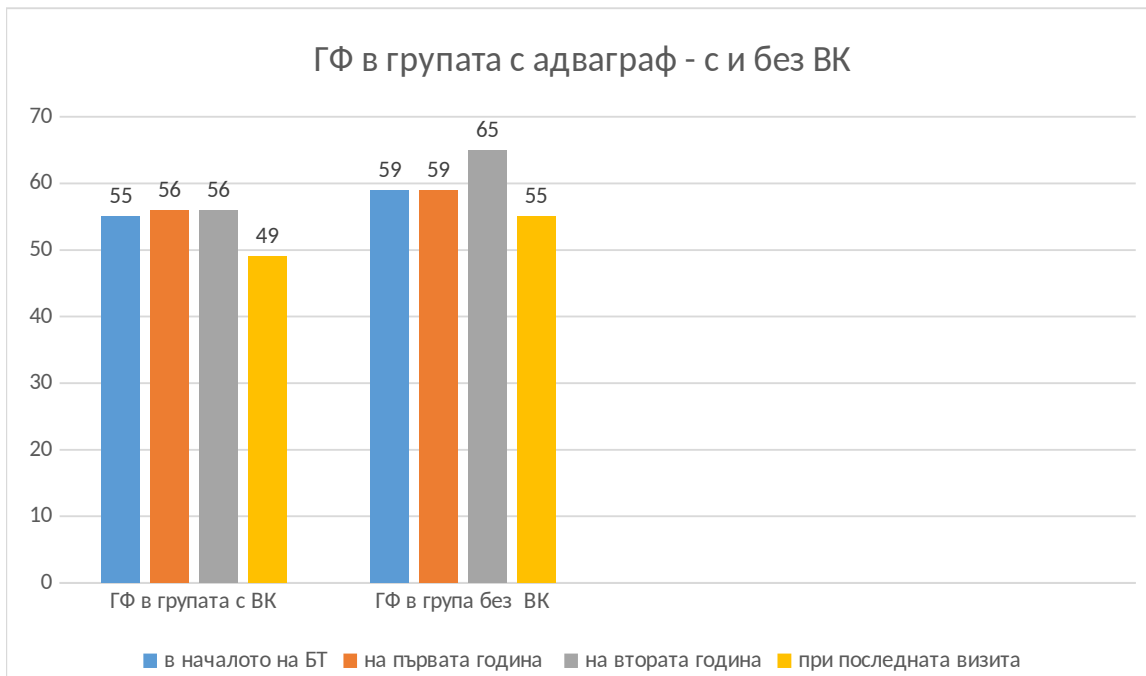
Сер. креатинин в началото е 158мкмол/л , ГФ - 59мл/мин

На първата година -121мкмол/л , ГФ 59мл/мин , на втората година сер. креатинин 138мкмол/л , ГФ 65мл/мин , при последната визита сер. креатинин 154мкмол/л, ГФ 55мл/мин .

Анализираната група на лечение с адваграф и с ВК вирусна инфекция включва 20БТ. При тях проследяваните показатели имат следните стойности- сер. креатинин в началото 228мкмол/л , ГФ 55мл/мин на първата година- сер. креатинин 174мкмол/л , ГФ 56мл/мин , на втората година сер. креатинин 166мкмол/л , ГФ 56мл/мин и при последната визита сер. креатинин 230мкмол/л , ГФ 49мл/мин.

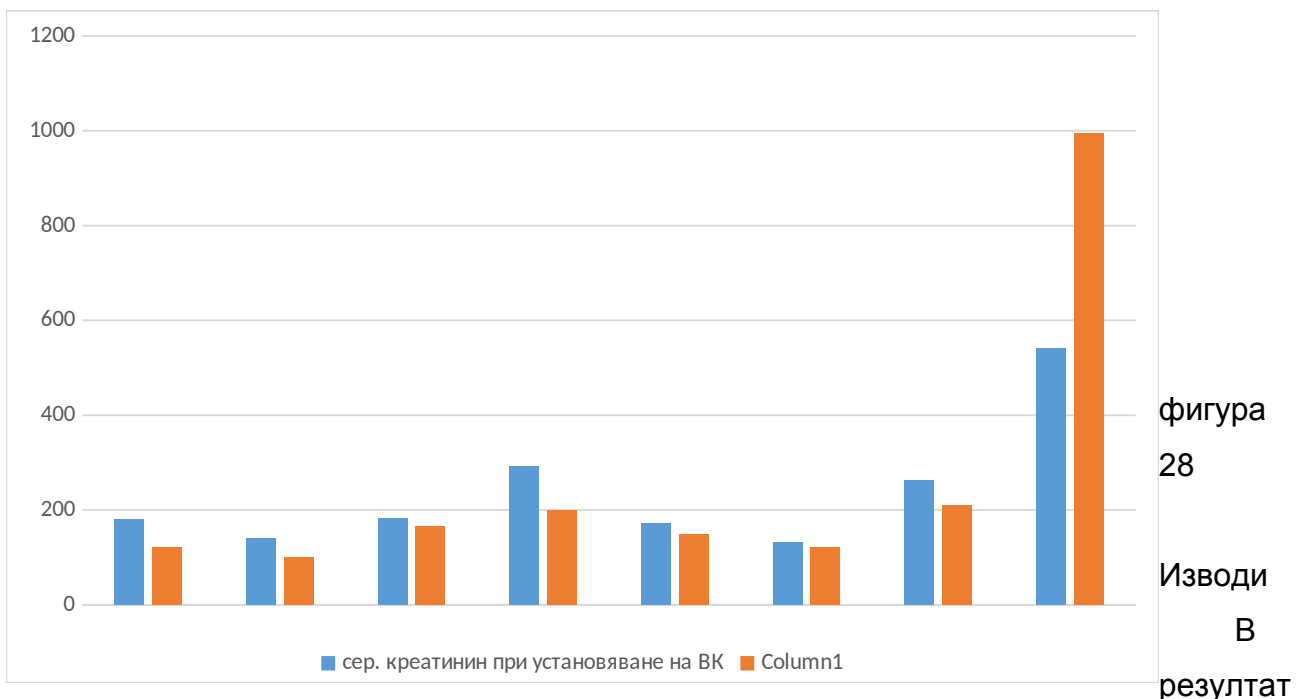


Фигура 26



Фигура 27

При 7 БТ пациенти е осъществено преминаване на терапия с циклоспорин А от предшестващо лечение с Такролимус, свързано с регистрирана ВКвирсна инфекция, като един пациент с ВК е бил на терапия с Циклоспорин А от самото начало на БТ. В тази група само при двама пациенти имаме персистиране на титърна на ВК, при единият това не е свързано с влошаване на бъбречната функция, докато при другият пациент това води до влошаване на сер. креатинин/нарушената бъбречна функция е установена още при смяна на терапията/.



на проведеното лечение и наблюдение върху използването на такролимус и циклоспорин А при бъбречно трансплантирани пациенти могат да се направят следните изводи:

1.Лечението с Циклоспорин А е по- ефективно по отношение на превенцията на ВК вирусните инфекции след бъбречна трансплантация в сравнение с Такролимус.

2.Лечението с Циклоспорин А води до подобряване на бъбречната функция и намаляване титъра на ВК.

3. В групата с ВК вирус на лечение с такролимус/адваграф/ се установи сигнификантни по- високи стойности на сер. креатинин .

VII.Определяне на рисковите фактори при БТ пациенти за развитието на ВКV инфекция в цялата проучвана група.

5.1 Материали и методи

Включени са бъбречно трансплантирани пациенти , проследяващи се в КНТ – София за периода от 2014 година/това е периодът от който започва ВК скринина на БТ пациенти в България/ до месец март 2018г.

В проучването се оценява връзката между следните променливи: възраст на донор, пол на донор, вид на донора- жив, трупен, възраст на реципиента, пол на реципиента, наличие или отсъствие на диализа преди трансплантация, HLA несъответствие, наличие на коинфекция с цитомегаловирус след трансплантацията, отложена функция на графта , остра реакция на отхвърляне, несъвместимост по АВО, поддържаща имunosупресивна терапия .

Нашият протокол за рутинен скрининг за ВК вирус включва ВКV-PCR в плазмата на всички прясно трансплантирани пациенти и при всяка промяна в бъбречната функция.

Диагностика на ВКV инфекция е чрез диагностичен тест базиран на PCR в реално време, за установяване на ВКV инфекция и количествено определяне на ВКV ДНК .

5.2 Резултати

Проучването обхваща 133пациенти с бъбречна трансплантация /БТ/, от които 37/26,3%/ развиват ВК вiremия.От тях 5 пациенти са с данни от пункционната бъбречна биопсия за ВК вирусна нефропатия. Един бъбречно трансплантиран

пациент с ВК е върнат на диализа. Двама пациенти са починали , поради усложнение – сепсис след инфекция с аспергилоза. Те са развили ВК вирусната инфекция преди инфекцията с аспергилоза.

От 37 БТ пациенти с ВК вирус – 15 са с проведена БТ от трупен донор , 22 са от жив донор/от тях 16 са от жив родствен донор и 6 от жив неродствен донор/. Средната възраст на донора е 47+/- 19 /28-66г/.

В зависимост от пола на донора -23са жени , 11 са мъже, за 3-ма няма информация .

Разпределението в зависимост от основното бъбречно заболяване: 15/40,5% БТ пациенти са с хистоморфологично доказан чрез провеждане на пункционна бъбречна биопсия хроничен гломерулонефрит, 7/20% са с ХБН, 3/8% са със захарен диабет, 3/8% – са с АДБПК, 4 /10,8%са с вродени аномалии, 4/10,8% са с други причини за БТ/ болест на Фабри, сарком на Юинг/.

Спрямо показателя диуреза – 6/16% са в анурия, 12/32,5% са в олигурия, 19/51,5% са с адекватна диуреза.

Средното време на диализа е 69+/-68дни, като 6 от пациентите са трансплантирани преди започване на диализно лечение.

При 14 /38%БТ пациента е проведена ПББ , като от тях 9/64% са с остра реакция на отхвърляне, 5/14% са с доказана ВК вирусна нефропатия и при 5/14% БТ е проведено лечение с АТГ , при 2/5,4% има несъответствие по АВО, урологични усложнения са регистрирани при 12/32% пациента.

При 9/24% пациента има коинфекция с цитомегаловирусна инфекция, 16/43% пациента са с отложена функция на графта, кръвопреливане се е наложило при 5/14% БТ пациенти преди трансплантацията и при 4 след БТ.

Всички БТ пациенти са на тройна имunosупресивна терапия включваща :
кортикостероид/КС/ + микофенолат мофетил /ММФ/+такролимус x2 при 7 БТ
КС+ММФ +такролимус x1 при 20 БТ
КС+ММФ+сиролимус при 2 БТ
КС+ММФ+циклоспорин А при 8 БТ.

При 8/21,6% БТ пациенти с висок титър на репликация имаме смяна на имunosупресивната терапия, а при 20/54% БТ пациенти е намалена дозата на такролимус между 25 и 50% , при 9/24% БТ пациенти няма промяна в имunosупресивната терапия поради ниския титър на репликация на вируса. При

всички БТ пациенти с променена имunosупресивна терапия /сменена и/или намалена/ е отчетено намаляване на титъра на BK вирусната инфекция.

В тази кохорта бяха включени 133 бъбречно трансплантирани пациенти.

Честотата на BKV инфекцията след бъбречна трансплантация засяга почти една четвърт от пациентите. Честотата на BKV инфекция в това проучване е по-висока в сравнение с други доклади. Причината за това е неясна. Може се дължи на използването на високочувствителни диагностични тестове и по строги протоколи за скрининг навлезли в бъбречната трансплантологията след 2014г.

Необходими са допълнителни проучвания, за да се определи причината или причините за тази по висока честота на BKV инфекция.

Реципиентите , които са получили орган от живи донори и по-възрастни донори са със значително по-висок риск за развитие на BKV инфекция. Реципиентите с BK вирусната инфекция са предимно във възрастовия диапазон 30-49год.

Остро отхвърляне през първите 6 месеца след трансплантацията може да увеличи риска от BKV инфекция.

След диагностицирането на BKV инфекцията се намалява имunosупресивната терапия , но това увеличава риск от отхвърляне.

Острата реакция на отхвърляне е рисков фактор за BKV инфекция или BKVAN.

Установено е че приемането на такролимус повишава риска от BKV инфекция, в сравнение с циклоспорин.

Нашето проучване показва по-голяма честотата и по-висок титър на репликация на BKV инфекция при пациенти, които са получили ATG.

Оценява се риска за развитие на BKV инфекция при пациенти на хемодиализа (HD). В нашето проучване, рискът от BKV инфекция при пациенти на HD е бил значително по-висок.

5.3 Изводи

Установи се ,че по-висок риск има при следните характеристики: жив донор-жена, по-възрастни донори, с превез на основното заболяване са гломерулопатиите /придружени от различни имунологични аномалии на вродения и придобит имунитет/, наличието на адекватна диуреза преди БТ , започване на диализно лечение, остра р-ция на отхвърляне, коинфекции със CMV, кръвопреливания преди и след БТ, отложена функция на графта, прилагането на ATG, урологичните усложнения и интервенции.

VIII ОСНОВНИ ИЗВОДИ

Въз основа на получените данни при обследване на популацията БТ пациенти с ВК вирусна инфекция можем да направим следните основни изводи:

1.Честотата на ВКV инфекцията след бъбречна трансплантация засяга почти една четвърт от пациентите. Честотата на ВКV инфекция в това проучване е по-висока в сравнение с други доклади. Причината за това може се дължи на използването на високочувствителни диагностични тестове и по-строги протоколи за скрининг навлезли в бъбречната трансплантологията след 2014г.

2.Установи се ,че по- висок риск от развитие на ВК вирусна инфекция има при следните характеристики: жив донор- жена, по- възрастни донори, с превез на основното заболяване са гломерулопатиите /придружени от различни имунологични аномалии на вродения и придобит имунитет/, наличието на адекватна диуреза преди БТ , започване на диализно лечение преди БТ, остра р-ция на отхвърляне,

коинфекции със CMV, кръвопреливания преди и след БТ, отложена функция на графта, прилагането на ATG, по-мощната имunosупресивна терапия, урологичните усложнения и интервенции.

3.Познаването на факторите , които повлияват честотата на ВК вирусните инфекции е важно за определяне на риска за развитието им и съответно оптимизиране на имunosупресивната терапия.

4. При бъбречно трансплантираните се предприема индивидуален подход в имunosупресивната им терапия с цел предотвъртяване на ВК вирурия, вiremия и BKVN.

5. При бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирус се установи значително по-високи стойности на серумния креатинина през целия наблюдаван период. ВК вирусите са самостоятелен рисков фактор за влошаване на бъбречната функция.

6.В популацията на бъбречно трансплантираните с ВК вирус има тенденция към по- висока честота на на острите реакции на отхвърляне , в сравнение с популацията на бъбречно трансплантираните без ВК вирус.

7.Промяната в имunosупресивната терапия при пациенти с ВК вирусна инфекция води до подобряването на бъбречната функция , преживяемостта на графта и на реципиента.

8.Потвърдена е ролята на ВК вирусите за появата и развитието на посттрансплантационната ВК асоциирана нефропатия. Ранното поставяне на диагнозата намалява риска от отхвърляне на графта.

XI. НАУЧНИ ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. За първи път в България се прави проучване върху честотата на ВК вирусните инфекции при бъбречно трансплантирани пациенти
2. За първи път в България се прави оценка на рисковите фактори за развитието на ВК вирусните инфекции.
3. За първи път в България се установи диагностичен и терапевтичен алгоритъм за борба с ВК вирусните инфекции при бъбречно трансплантирани пациенти.
4. За първи път е изучена ролята и значението на ВК вирусите за появата и развитието на посттрансплантационната ВК асоциирана нефропатия.
5. За първи път се анализират основни клинични и лабораторни показатели при бъбречно трансплантирани пациенти с ВК вирусна инфекция.

Х. БИБЛОГРАФИЯ

[1]

Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357 (25): 2601-14.

[2]

Lin PL, Vats AN, Green M. BK virus infection in renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2001; 5 (6): 398-405.

[3]

Mylonakis E, Goes N, Rubin RH, Cosimi AB, Colvin RB, Fishman JA. BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. *Transplantation* 2001; 72 (10): 1587-92.

[4]

Binet I, Nickeleit V, Hirsch HH y cols. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999; 67 (6): 918-22.

[5]

Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1 (7712): 1253-7.

[6]

Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1 (7712): 1257-60.

[7]

Acott PD. Polyoma virus in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10 (7): 856-60.

[8]

Barbanti-Brodano G, TrabANELLI C, Lazzarin L y cols. [SV40 as a possible cofactor in the etiopathogenesis of mesothelioma and other human tumors]. *G Ital Med Lav Ergon* 1998; 20 (4): 218-24.

[9]

Cole CN, Conzen SD. Polyomaviridae: The viruses and their replication. En: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields?? Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2141-2174.

[10]

Major EO. Human Polyomavirus. En: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields?? Virology*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2001: 2175-2196.

[11]

Shah KV. Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (6): 754-5.

[12]

Shah K, Daniel R, Madden D, Stagno S. Serological investigation of BK papovavirus infection in pregnant women and their offspring. *Infect Immun* 1980; 30 (1): 29-35.

[13]

Acott PD, Hirsch HH. BKV infection, replication and diseases in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (9): 1243-1250.

[14]

Taguchi F, Kajioka J, Miyamura T. Prevalence rate and age of acquisition of antibodies against JC virus and BK virus in human sera. *Microbiol Immunol* 1982; 26 (11): 1057-64.

[15]

Randhawa P, Vats A, Shapiro R. The pathobiology of polyomavirus infection in man. *Adv Exp Med Biol* 2006; 577: 148-59.

[16]

Taguchi F, Hara K, Kajioka J, Nagaki D. Isolation of BK virus from a patient with systemic lupus erythematosus (SLE). *Microbiol Immunol* 1979; 23 (11): 1131-2.

[17]

Sundsford A, Osei A, Rosenqvist H y cols. BK and JC viruses in patients with systemic lupus erythematosus: prevalent and persistent BK viremia, sequence stability of the viral regulatory regions, and nondetectable viremia. *J Infect Dis* 1999; 180 (1): 1-9.

[18]

Randhawa P, Uhrmacher J, Pasculle W y cols. A comparative study of BK and JC virus infections in organ transplant recipients. *J Med Virol* 2005; 77 (2): 238-43.

[19]

Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD y cols. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64 (2): 665-73.

[20]

Comar M, D'Agaro P, Andolina M y cols. Hemorrhagic cystitis in children undergoing bone marrow transplantation: a putative role for simian virus 40. *Transplantation* 2004; 78 (4): 544-8.

[21]

Ginevri F, Azzi A, Hirsch HH y cols. Prospective monitoring of polyomavirus BK replication and impact of pre-emptive intervention in pediatric kidney recipients. *Am J Transplant* 2007; 7 (12): 2727-35.

[22]

Herman J, Van Ranst M, Snoeck R, Beuselinck K, Lerut E, Van Damme-Lombaerts R. Polyomavirus infection in pediatric renal transplant recipients: Evaluation using a quantitative real-time PCR technique. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (5): 485-92.

[23]

Abstracts of the 4th Congress of the International Pediatric Transplant Association. Cancun, Mexico. March 17-21, 2007. *Pediatr Transplant* 2007; 11 Supl.: 136-114.

[24]

Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB y cols. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005; 79 (10): 1277-86.

[25]

Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C y cols. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant* 2005; 5(9): 2213-21. [Pubmed]

[26]

Brennan DC, Agha I, Bohl DL y cols. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005; 5 (3): 582-94.

[27]

Ginevri F, De Santis R, Comoli P y cols. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1266-70.

[28]

Mengel M, Marwedel M, Radermacher J y cols. Incidence of polyomavirus- nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (6): 1190-6.

[29]

Barri YM, Ahmad I, Ketel BL y cols. Polyoma viral infection in renal transplantation: the role of immunosuppressive therapy. *Clin Transplant* 2001; 15 (4): 240-6.

[30]

Arthur RR, Shah KV. Polyomaviruses BK and JC. En: Lennete EH, Smith TF, eds. *Laboratory diagnosis of viral infections*. New York: Marcel Dekker Inc., 1999: 721-730.

[31]

Kwak EJ, Valchev RA, Randhawa P, Shapiro R, Butel JS, Kusne S. Pathogenesis and Management of Polyomavirus Infection in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1081-1087.

[32]

Nickeleit V, Singh HK, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy: morphology, pathophysiology, and clinical management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12 (6): 599-605.

[33]

Ding R, Medeiros M, Dadhania D y cols. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine. *Transplantation* 2002; 74 (7): 987-94.

[34]

Li B, Hartono C, Ding R y cols. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med* 2001; 344 (13): 947-54.

[35]

Medeiros M, Sharma VK, Ding R y cols. Optimization of RNA yield, purity and mRNA copy number by treatment of urine cell pellets with RNAlater. *J Immunol Methods* 2003; 279 (1-2): 135-42.

[36]

Racusen LC, Colvin RB, Solez K y cols. Antibody-mediated rejection criteria ??an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3 (6): 708-14.

[37]

Howell DN, Smith SR, Butterly DW y cols. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68 (9): 1279-88.

[38]

Nickeleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus allograft nephropathy and concurrent acute rejection: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am J Transplant* 2004; 4 (5): 838-9.

[39]

Liptak P, Kemeny E, Ivanyi B. Primer: histopathology of polyomavirus-associated nephropathy in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2 (11): 631-6.

[40]

Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant* 2006; 6 (9): 2000-5.

[41]

Randhawa P, Ho A, Shapiro R y cols. Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (3):1176-80.

[42]

Haysom L, Rosenberg AR, Kainer G y cols. BK viral infection in an Australian pediatric renal transplant population. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (5): 480-4.

[43]

Crew RJ, Markowitz G, Radhakrishnan J. Therapeutic options in BK virus-associated interstitial nephritis. *Kidney Int* 2006; 70 (2): 399- 402.

[44]

Ramos E, Vincenti F, Lu WX y cols. Retransplantation in patients with graft loss caused by polyoma virus nephropathy. *Transplantation* 2004; 77 (1): 131-3.

[45]

Vats A, Shapiro R, Singh R. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation* 2003; (75): 105-112.

[46]

Josephson MA, Gillen D, Javaid B y cols. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* 2006; 81 (5): 704-10.

[47]

Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int* 2006; 69 (4): 655-62.

[48]

Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, Zhu YR, Bresnahan BA, Cohen EP. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2005; 68 (4): 1834-9.

[49]

Hymes LC, Warshaw BL. Polyomavirus (BK) in pediatric renal transplants: evaluation of viremic patients with and without BK associated nephritis. *Pediatr Transplant* 2006; 10 (8): 920-2.

[50]

Trofe J, Hirsch HH, Ramos E. Polyomavirus-associated nephropathy: update of clinical management in kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2006; 8 (2): 76-85.

[51]

Hirsch HH. Virus infections post transplant: risk and immunity. *Transpl Infect Dis* 2005; 7 (3-4): 97-8.

[52]

Comoli P, Basso S, Azzi A y cols. Dendritic cells pulsed with polyomavirus BK antigen induce ex vivo polyoma BK virus-specific cytotoxic T-cell lines in seropositive healthy individuals and renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (12): 3197-204.

[53]

Cundy KC. Clinical pharmacokinetics of the antiviral nucleotide analogues cidofovir and adefovir. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36 (2): 127-43.

[54]

Farasati NA, Shapiro R, Vats A, Randhawa P. Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system. *Transplantation* 2005; 79 (1): 116-8.

[55]

Josephson MA, Williams JW, Chandraker A, Randhawa PS. Polyomavirus-associated nephropathy: update on antiviral strategies. *Transpl Infect Dis* 2006; 8 (2): 95-101.

[56]

Bjorang O, Tveitan H, Midtvedt K, Broch LU, Scott H, Andresen PA. Treatment of polyomavirus infection with cidofovir in a renal-transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (11): 2023-5.

[57] Araya CE, Lew JF, Fennell RS, 3rd, Neiberger RE, Dharnidharka VR. Intermediate-dose cidofovir without probenecid in the treatment of BK virus allograft nephropathy. *Pediatr Transplant* 2006; 10 (1): 32-7.

[58]

Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E y cols. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5 (8): 1997-2004.

[59]

Knight DA, Hejmanowski AQ, Dierksheide JE, Williams JW, Chong AS, Waldman WJ. Inhibition of herpes simplex virus type 1 by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation* 2001; 71 (1): 170-4.

[60]

Williams JW, Javaid B, Kadambi PV y cols. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med* 2005; 352 (11): 1157-8.

[61]

Josephson MA, Javaid B, Kadambi PV, Meehan SM, Williams JW. Leflunomide in solid organ transplantation and polyoma virus infection. *Adv Exp Med Biol* 2006; 577: 255-65.

[62]

Negi VS, Elluru S, Siberil S y cols. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007; 27 (3): 233-45.

[63]

Jordan S, Cunningham-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety, and cost implications. *Am J Transplant* 2003; 3 (6): 653-64.

[64]

Jordan SC, Vo AA, Peng A, Toyoda M, Tyan D. Intravenous gammaglobulin (IVIg): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am J Transplant* 2006;6 (3): 459-66.

[65]

De Gracia R, Jimenez C, Gil F, Escuin F, Castell J, Sanz A. [Intravenous immunoglobulin: another therapeutic application]. *Nefrologia* 2007; 27 (2): 214-6.

[66]

Siberil S, Elluru S, Graff-Dubois S y cols. Intravenous immunoglobulins in autoimmune and inflammatory diseases: a mechanistic perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110: 497-506.

[67]

Kessel A, Ammuri H, Peri R y cols. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol* 2007; 179 (8): 5571-5.

[68]

Trofe J, Roy-Chaudhury P, Gordon J y cols. Outcomes of patients with rejection post-polyomavirus nephropathy. *Transplant Proc* 2005; 37 (2): 942-4.

[69]

Wadei HM, Rule AD, Lewin M y cols. Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN). *Am J Transplant* 2006; 6:1025-1032.

[70]

Sener A, House AA, Jevnikar AM y cols. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation* 2006; 81 (1): 117-20.

[71]

Randhawa PS. Anti-BK virus activity of ciprofloxacin and related antibiotics. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (9): 1366-7; author reply 1367.

[72]

Leung AY, Chan MT, Yuen KY y cols. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (4): 528-37.

[73]

Hirsch HH, Ramos E. Retransplantation after polyomavirus-associated nephropathy: just do it? *Am J Transplant* 2006; 6 (1): 7-9.

[74]

Womer KL, Meier-Kriesche HU, Patton PR y cols. Preemptive retransplantation for BK virus nephropathy: successful outcome despite active viremia. *Am J Transplant* 2006; 6 (1): 209-13.

[75]

Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B: New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1 : 1253-1257, 1971

[76]

Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH: Cultivation of pap-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1 : 1257-1260 , 1971

[77] Purighalla R, Shapiro R, McCauley J, Randhawa P: BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsies. *Am J Kidney Dis* 26 : 671-673, 1995

[78]

Binet I, Nicleleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, Mihatsch MJ, Thiel G: Polyomavirus disease under a new immunosuppressive drug: A cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 67 :918-92 , 1999

[79]

Imperiale MJ: The human polyomaviruses: An overview. In: *Human Polyomaviruses: Molecular and Clinical Perspectives* , edited by Khalili K, Stoner GL, New York, Wiley-Liss, 2001 , pp 53-71

[80]

Akin I, Sariyer IK, Biffi R, Palermo V, Woolridge S, White MK, Amini S, Khalili K, Safak M: Human polyomavirus JCV late leader peptide region contains important regulatory elements. *Virology* **349** : 66-78 ,2006

[81]

Khalili K, White MK, Sawa H, Nagashima K, Safak M: The agnoprotein of polyomaviruses: A multifunctional auxiliary protein. *J Cell Physiol* **204** : 1-7, 2005

[82]

Suzuki T, Okada Y, Semba S, Orba Y, Yamanouchi S, Endo S, Tanaka S, Fujita T, Kuroda S, Nagashima K, Sawa H: Identification of FEZ1 as a protein that interacts with JC virus agnoprotein and microtubules: Role of agnoprotein-induced dissociation of FEZ1 from microtubules in viral propagation. *J Biol Chem* **280** : 24948-29956, 2005

[83]

Gee GV, Tsomaia N, Mierke DF, Atwood WJ: Modeling and sialic acid binding pocket in the external loops of JC virus VP1. *J Biol Chem* **279** : 49172-49176 , 2004

[84]

Low JA, Magnuson B, Tsai B, Imperiale MJ: Identification of gangliosides GD1b and GT1b as receptors for BK virus. *J Virol* **80** : 1361-1366 , 2006

[85]

Dugan AS, Eash S, Atwood WJ: An N-linked glycoprotein with alpha (2,3) -linked sialic acid is a receptor for BK virus. *J Virol* **79** : 14442-14445 , 2005

[86]

Pho MT, Ashok A, Atwood WJ: JC virus enters human glial cells by clathrin-dependent receptor-mediated endocytosis. *J Virol* **74** : 2288-2292 , 2000

[87] Eash S, Querbes W, Atwood WJ: Infection of vero cells by BK virus is dependent on caveolae. *J Virol* **78** : 11583-11590, 2004

Randhawa P, Uhrmacher J, Pasculle W, Vats A, Shapiro R, Eghtsead B, Weck K: A comparative study of BK and JC virus infections in organ transplant recipients. *J Med Virol* **77** : 238-243, 2005

[88]

Bohr DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Major EO, Brennan DC: Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant* **5** : 2213-2221 , 2005

[89]

Vera-Sempere FJ, Rubio L, Felipe-Ponce V, Garcia A, Sanahuja MJ, Zamora I, Ramos D, Beneyto I, Sanchez-Plumed J: Renal donor implication in the origin of BK infection: Analysis of genomic viral subtypes. *Transplant Proc* **38** : 2378-2381 , 2006

[90]

Andrews CA, Shah KV, Daniel RW, Hirsch MS, Rubin RH: A serological investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allografts. *J Infect Dis* **158** : 176-181, 1988

[91]

Atencio IA, Shadan FF, Zhou XJ, Vaziri ND, Villarreal LP: Adult mouse kidneys become permissive to acute polyomavirus infection and reactivate persistent infections in response to cellular damage and regeneration. *J Virol* **67** : 1424-1432 , 1993

[92]

Meehan SM, Kraus MD, Kadambi PV, Chang A: Nephron segment localization of the large T antigen polyoma virus in renal allografts. *Hum Pathol* **37** : 1400-1406, 2006

[93]

Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Wali R, Cubitt CL, Ramos E: BK polyoma virus allograft nephropathy: Ultrastructural features from viral cell entry to lysis. *Am J Transplant* **3** : 1383-1392 , 2003

[94]

Nickel V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, Mihatsch MJ: BK virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* **15** : 324-332 , 2000

[95]

Low J, Humes HD, Szczypka M, Imperiale M: BKV and SV40 infection of human kidney tubular epithelial cells in vitro. *Virology* **323** : 182-188, 2004

[96]Howell DN, Smith SR, Butterly DW, Klassen PS, Krigman HR, Burchette JL Jr, Miller SE: Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* **68** : 1279-1288 , 1999

[97]

Nickeleit V, Hirsch HH, Binet IF, Gudat F, Prince O, Dalquen P, Thiel G, Mihatsch MJ: Polyomavirus infection of renal allograft recipients: From latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* **10** : 1080-1089, 1999

[98]

Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M, Picken MM, Demetris AJ: Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the kidney allograft. *Transplantation* **67** : 103-109,1999

[99]

Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, Kreipe H: Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: Influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* **18** :1190-1196 , 2003

[100]

Rocha PN, Plumb TJ, Miller SE, Howell DN, Smith SR: Risk factors for BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients. *Clin Transplant* **18** : 456-462 , 2004

[101]

Mannon RB, Hoffmann SC, Kampen RL, Cheng OC, Kleiner DE, Ryschkewitsch C, Curfman B, Major E, Hale DA, Kirk AD: Molecular evaluation of BK polyomavirus nephropathy. *Am J Transplant* **5** : 2883-2893 ,2005

[102]

Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, Kreps MA, Kremers WK, Gloor JM, Schwab TR, Velosa JA, Fidler ME, Larson TS, Griffin MD: Influence of surveillance renal biopsy on the diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int.* **64** : 665-673, 2003

[103]

Hirsch HH, Mohaupt M, Klimkait T: Prospective monitoring of BK virus load after discontinuing sirolimus treatment in a renal transplant patient with BK virus nephropathy. *J Infect Dis* **184** : 1494-1959 , 2001

[104]

Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, Drachenberg RC, Wiland A, Wali R, Cangro CB, Schweitzer E, Bartlett ST, Weir MR: Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients . *J Am Soc Nephrol* **13** : 2145-251 , 2002

[105]

Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, Harland R, Thistlethwaite RJ, Garfinkel M, Atwood W, Jordan J, Sadhu M, Millis MJ, Williams J: Treatment of kidney allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* **81** : 704-710 , 2006

[106]

Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, Torrence S, Schuessler R, Roby T, Gaudreault-Keener M, Storch GA: Incidence of BK with tacrolimus vs. cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* **5** : 582-594 , 2005

[107]

Dorries K: Molecular biology and pathogenesis of human polyomavirus infections. *Dev Biol Stand* **94** : 71-79, 1998

[108]

Ginevri F, De Santis R, Comoli P, Pastorino N, Rossi C, Botti G, Fontana I, Nocera A, Cardillo M, Ciardi MR, Locatelli F, Maccario R, Perfumo F, Azzi A: Polyomavirus BK infection in pediatric kidney- Allograft recipients: A single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation* **75** : 1266-1270 , 2003

[109]

Bohl DL, Ryschkewitsch C, Major EO, Storch GA, Brennan DC: BK virus antibody titers markedly increase with viremia [Abstract]. *Am J Transplant* **5** : 273 , 2005

[110]

Smith JM, McDonald RA, Finn LS, Healey PJ, Davis CL, Limaye AP: Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant* **4** : 2109-2117 , 2004

[111]

Shah KV: Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant* **15** : 754-755,2000

[112]

Comoli P, Azzi A, Maccario R, Basso S, Botti G, Basile G, Fontana I, Labirio M, Comet A, Poly F, Perfumo F, Locatelli F, Ginevri F: Polyomavirus BK-specific immunity after kidney transplantation. *Transplantation* **78** :1229-1232 , 2004

[113]

Hariharan S, Cohen EP, Vasudev B, Orentas R, Viscidi RP, Kakela J, DuChateau B: BK virus-specific antibodies and BKV DNA in renal transplant recipients with BKV nephritis. *Am J Transplant* **5** : 2719-2724,2005

[114]

Chen Y, Trophy J, Gordon J, Du Pasquier RA, Roy-Chaudhury P, Kuroda MJ, Woodle ES, Khalili K, Koralnik IJ: Interplay of cellular and humoral immune responses against BK virus in transplant recipients with polyomavirus nephropathy. *J Virol* **80** : 3495-3505 , 2006

[115]

Hammer MH, Brestrich G, Andree H, Engelmann E, Rosenberger C, Tillmann H, Zwinger S, Babel N, Nickel P, Volk HD, Reinke P: HLA type-independent method to monitor polyoma BK virus specific CD4 and CD8 T- cell immunity. *Am J Transplant* **6** : 625-631, 2006

[116]

Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, Sebillé V, Andre-Garnier E, Imbert-Marcille BM: A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients. *Am J Transplant* **5** : 1926-1933 , 2005

[117]

Limaye AP, Jerome KR, Kuhr CS, Ferrenberg J, Huang ML, Davis CL, Corey L, Marsh CL: Quantitation of BK virus load in serum for the diagnosis of BK virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *J Infect Dis* **183** : 1669-1672 , 2001

[118]

Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, Del Zenero V, Thiel G, Mihatsch MJ, Hirsch HH: Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* **342** : 1309-1315, 2000

[119]

Ding R, Medeiros M, Dadhania D, Muthukumar T, Kracker D, Kong JM, Epstein SR, Sharma VK, Seshan SV, Li B, Suthanthiran M: Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine . *Transplantation* **74** : 987-994, 2002

[120]

Randhawa P, Ho A, Shapiro R, Vats A, Swalsky P, Finkelstein S, Uhrmacher J, Weck K: Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients. *J Clin Microbiol* **42** : 1176-1180 , 2004

[121] Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, Cangro CB, Mendley S, Mian A, Ramos E: Histological patterns of polyomavirus nephropathy: Correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant* **4** : 2082-2092 , 2004

[122]

Drachenberg RC, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Ramos E, Fink JC, Wali R, Weir MR, Cangro CB, Klassen DK, Khaled A, Cunningham R, Bartlett ST: Morphological spectrum of polyoma virus disease in kidney allografts cytology. *Am J Transplant* **1** : 373-381, 2001

[123]

Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, Mihatsch MJ, Nicleleit V, Ramos E, Randhawa P, Shapiro R, Steiger J, Suthanthiran M, Trofee J: Polyomavirus-associated nephropathy in kidney transplantation: Interdisciplinary analyzes and recommendations. *Transplantation* **79** : 1277-1286 , 2005

[124]

Celik B, Randhawa PS: Glomerular changes in BK virus nephropathy. *Hum Pathol* **35** : 367-370 , 2004

[125]

Meehan SM, Kadambi PV, Manaligod JR, Williams JW, Josephson MA, Javaid B: Polyoma virus infection of renal allografts: Tubulointerstitial inflammation and fibrosis suggesting viral interstitial nephritis in untreated disease. *Hum Pathol* **36** : 1256-1264 , 2005

[126]

Ahuja M, Cohen EP, Dayer AM, Kampalath B, Chang CC, Bresnahan BA, Hariharan S: Polyoma virus infection after renal transplantation. Use of immunostaining as a guide to diagnosis. *Transplantation* **71** : 896-899 , 2001

[127]

Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, Zhu YR, Bresnahan BA, Cohen EP: BK virus nephritis: Risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int.* **68** : 1834-1839 , 2005

[128]

Wali RK, Drachenberg C, Hirsch HH, Papadimitriou J, Nahar A, Mohanlal V, Brisco MA, Bartlett ST, Weir MR, Ramos E: BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: Rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation* **78** : 1069-1073 , 2004

[129]

Matas AJ, Kandaswamy R, Humar A, Payne WD, Dunn DL, Najarian JS, Gruessner RW, Gillingham KJ, McHugh LE, Sutherland DE: Long-term immunosuppression without maintenance of prednisone after kidney transplantation. *Ann Surg* **240** : 510-516, 2004

[130]

Hymes LC, Warshaw BL: Polyomavirus (BK) in pediatric kidney transplants: Evaluation of viremic patients with and without BK associated nephritis. *Pediatr Transplant* **10** : 920-92, 2006

[131]

Filler G, Zimmering M, Mai I: Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil are influenced by concomitant immunosuppression. *Pediatr Nephrol* **14** : 100-104, 2000

[132]

Acott PD, O'Regan PA, Lee SH, Crocker JF: Antiviral properties of immunosuppressant drugs in primary and latent BK virus infection in kidney cells [Abstract]. *Transplantation* **82** : 683 , 2006

[133]

Morath C, Schwenger V, Beimler J, Mehrabi A, Schmidt J, Zeier M, Muranyi W: Antifibrotic actions of mycophenolic acid. *Clin Transplant* **20**: 25 - 29, 2006

[134]

Allison AC, Eugui EM: Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in the prevention of acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* **80**: S181 - S190, 2005

[135]

Celik B, Shapiro R, Vats A, Randhawa PS: Polyomavirus nephropathy alloimplantation: Sequential evaluation of histological viral load, tubulitis, and graft function following changes in immunosuppression. *Am J Transplant***3** : 1378-1382 , 2003

[136]

Wadei HM, Rule AD, Lewin M, Mahale AS, Khamash HA, Schwab TR, Gloor JM, Textor SC, Fidler ME, Lager DJ, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG, Griffin MD: following polyomavirus-associated nephropathy (PVAN) diagnosis. *Am J Transplant* **6** : 1025-1032, 2006

[137]

Hussain S, Bresnahan BA, Cohen EP, Hariharan S: Rapid kidney alloimplantation failure in patients with polyoma virus nephritis with prior treatment with antilymphocyte agents. *Clin Transplant* **16** : 43-47 , 2002

[138]

In this study, the researchers found that the polyomavirus BK nephropathy is the most common cause of early renal function. *Transplant Proc.* **38** : 2409-2411, 2006

[139]

Jordan SC, Vo AA, Peng A, Toyoda M, Tyan D: Intravenous gammaglobulin (IVIg): A novel approach to improve transplantation rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am J Transplant* **6** : 459-466,2006

[140]

Funk GA, Steiger J, Hirsch HH: Rapid dynamics of polyomavirus type BK in renal transplant recipients. *J Infect Dis* **193** : 80-87, 2006

[141]

Trophy J, Roy-Chaudhury P, Gordon J, Wadih G, Maru D, Cardi MA, Succop P, Alloway RR, Khalili K, Woodle ES: Results of patients with rejection post-polyomavirus nephropathy. *Transplant Proc.* **37** : 942-944 ,2005

[142]

Ginevri F, Pastorino N, De Santis R, Fontana I, Sementa A, Losurdo G, Santopietro A, Perfumo F, Locatelli F, Maccario R, Azzi A, Comoli P: Retransplantation after kidney graft loss due to polyoma BK virus nephropathy: outcome without original allograft nephrectomy. *Am J Kidney Dis* **42** : 821-825 , 2003

[143]

Ramos E, Vincenti F, Lu WX, Shapiro R, Trofe J, Stratta RJ, Jonsson J, Randhawa PS, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Weir MR, Wali RK: Retransplantation in patients with graft loss caused by polyoma virus nephropathy. *Transplantation* **77** : 131-133 , 2004

[144]

Worm KL, Meier-Kriesche HU, Patton PR, Dibadj K, Bucci CM, Foley D, Fujita S, Croker BP, Howard RJ, Srinivas TR, Kaplan B: Preemptive retransplantation for BK virus nephropathy: Successful result despite active viremia. *Am J Transplant* **6** : 209-213, 2006

[145]

Al Jedai AH, Honaker MR, Trofe J, Egidi MF, Gaber LW, Gaber AO, Stratta RJ: Renal alloimplantation loss as a result of polyomavirus interstitial nephritis after simultaneous kidney-pancreas transplantation: Results with kidney retransplantation. *Transplantation* **75** : 490-494, 2003

[146] Azzi A, De Santis R, Salotti V, Di Pietro N, Ginevri F, Comoli P: BK virus regulatory region sequence deletions in a case of human polyomavirus associated nephropathy (PVAN) after kidney transplantation. *J Clin Virol* **35** : 106-108, 2006

[147]

Boucek P, Voska L, Saudek F: Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation* **74** : 1478 , 2002

[148]

Drachenberg CB, Papadimitriou JC: Polyomavirus-associated nephropathy: Update in diagnosis. *Transpl Infect Dis* **8** : 68-75 , 2006

[149]

McGilvray ID, Lajoie G, Humar A, Cattal MS: Polyomavirus infection and acute vascular rejection in a kidney alloimplant: Coincidence or mimicry. *Am J Transplant* **3** : 501-504, 2003

[150]

Kiberd BA: Screening to prevent polyoma virus nephropathy: A medical decision analysis. *Am J Transplant* **5**: 2410-2416, 2005

[151]

Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, Steiger J: Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. *N Engl J Med* **347** : 488-496 ,2002

[152]

Gardner SD, MacKenzie EF, Smith C, Porter AA: Prospective study of human polyomaviruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol* **37** : 578-586, 1984

[153]

Chand S, Atkinson D, Collins C, Briggs D, Ball S, Sharif A, Skordilis K, Vydianath B, Neil D, Borrows R. The Spectrum of Renal Allograft Failure. *PLoS One*. 2016;11:e0162278.

[154]

Beimler J, Sommerer C, Zeier M. The influence of immunosuppression on the development of BK virus nephropathy-- does it matter? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 8:viii66–viii71. [

[155]

Comoli P, Cioni M, Basso S, Gagliardone C, Potenza L, Verrina E, Luppi M, Zecca M, Ghiggeri GM, Ginevri F. Immunity to Polyomavirus BK Infection: Immune Monitoring to Regulate the Balance between Risk of BKV Nephropathy and Induction of Alloimmunity. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:256923

[156] Comoli P, Azzi A, Maccario R, Basso S, Botti G, Basile G, Fontana I, Labirio M, Cometa A, Poli F, et al. Polyomavirus BK-specific immunity after kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78:1229–1232.

[157]

Muramatsu M, Gonzalez HD, Cacciola R, Aikawa A, Yaqoob MM, Puliatti C. ABO incompatible renal transplants: Good or bad? *World J Transplant*. 2014;4:18–29.

[158]

Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, Geetha D, Gupta G, Womer K, Arend L, Racusen L, Montgomery R, Kraus E. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1320–1327.

[159]

Bentall A, Neil D, Sharif A, Ball S. ABO-incompatible kidney transplantation is a novel risk factor for BK nephropathy. *Transplantation*. 2015;99:e8–e9.

[160]

Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, Del Zenero V, Thiel G, Mihatsch MJ, Hirsch HH. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med*. 2000;342:1309–1315

[161]

Drachenberg CB, Beskow CO, Cangro CB, Bourquin PM, Simsir A, Fink J, Weir MR, Klassen DK, Bartlett ST, Papadimitriou JC. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology. *Hum Pathol*. 1999;30:970–977.

[162]

Krishna A, Prasad N. BK virus nephropathy in renal transplantation. *Ind J Transplant*. 2011;5:182–190.

[163]

Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, Cangro CB, Mendley S, Mian A, Ramos E. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant*. 2004;4:2082–2092.

[164]

Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, Kreps MA, Kremers WK, Gloor JM, Schwab TR, Velosa JA, Fidler ME, Larson TS, et al. Influence of surveillance renal allograft biopsy on

diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int.* 2003;64:665–673.

[165] Awadalla Y, Randhawa P, Ruppert K, Zeevi A, Duquesnoy RJ: HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Am J Transplant* **4** : 1691-1696 , 2004

[166]

Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Mann D, Hirsch HH, Wali R, Ramos E: Negative impact of human leukocyte antigen matching in the outcome of polyomavirus nephropathy. *Transplantation* **80** : 276-278, 2005

[167]

Sharma MC, Zhou W, Martinez J, Krymskaya L, Srivastava T, Haq W, Diamond DJ, Lacey SF: Cross-reactive CTL recognizing two HLA-A * 02-restricted epitopes within the BK virus and JC virus VP1 polypeptides are frequent in immunocompetent individuals. *Virology* **350** : 128-136, 2006

[168]

Krymskaya L, Sharma MC, Martinez J, Haq W, Huang EC, Limaye AP, Diamond DJ, Lacey SF: Cross-reactivity of T lymphocytes recognizing a human cytotoxic T-lymphocyte epitope within BK and JC virus VP1 polypeptides. *J Virol* **79** : 11170-11178 , 2005

[170]

Hussain S, Bresnahan BA, Cohen EP, Hariharan S: Rapid kidney alloimplantation failure in patients with polyoma virus nephritis with prior treatment with antilymphocyte agents. *Clin Transplant* **16** : 43-47 , 2002

[171]

Farasati NA, Shapiro R, Vats A, Randhawa P: Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system. *Transplantation* **79** : 116-118, 2005

[172]

Andrei G, Snoeck R, Vandeputte M, De Clercq E: Activities of various compounds against murine and primate polyomaviruses. *Antimicrob Agents Chemother* **41** : 587-593 , 1997

[173]

In this study, the researchers found that the polynomirus BK nephropathy is the most common cause of early renal function. *Transplant Proc.* **38** : 2409-2411, 2006

[174]

- Lopez V, Sola E, Gutierrez C, Burgos D, Cabello M, Garcia I, Florez P, Lopez J, Gonzalez-Molina M: Anterior uveitis associated with treatment with intravenous cidofovir in kidney transplant patients with BK virus nephropathy. *Transplant Proc.* **38** : 2412-2413, 2006
- [175] Jordan SC, Vo AA, Peng A, Toyoda M, Tyan D: Intravenous gammaglobulin (IVIg): A novel approach to improve transplantation rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am J Transplant* **6** : 459-466,2006
- [177]
- Boucek P, Voska L, Saudek F: Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation* **74** : 1478 , 2002
- [179]
- Nickeleit V, Mihatsch MJ: Polyomavirus alloimplant nephropathy and concurrent acute rejection: A diagnostic and therapeutic challenge. *Am J Transplant* **4** : 838-839 , 2004
- [176]
- Randhawa P, Shapiro R: Conceptual problems in the diagnosis and treatment of acute rejection in patients with polyomavirus nephropathy. *Am J Transplant* **4** : 840 , 2004
- [177] Imperiale MJ: The human polyomaviruses: An overview. In: Human Polyomaviruses: Molecular and Clinical Perspectives, edited by Khalili K, Stoner GL, New York, Wiley-Liss, 2001, pp 53–71
- (178) Akan I, Sariyer IK, Biffi R, Palermo V, Woolridge S, White MK, Amini S, Khalili K, Safak M: Human polyomavirus JCV late leader peptide region contains important regulatory elements. *Virology* 349: 66 –78, 2006
- (179) Khalili K, White MK, Sawa H, Nagashima K, Safak M: The agnoprotein of polyomaviruses: A multifunctional auxiliary protein. *J Cell Physiol* 204: 1–7, 2005
- (180) Suzuki T, Okada Y, Semba S, Orba Y, Yamanouchi S, Endo S, Tanaka S, Fujita T, Kuroda S, Nagashima K, Sawa H: Identification of FEZ1 as a protein that interacts with JC virus agnoprotein and microtubules: Role of agnoprotein-induced dissociation of FEZ1 from microtubules in viral propagation. *J Biol Chem* 280: 24948 –24956, 2005
- (181) GV, Tsomaia N, Mierke DF, Atwood WJ: Modeling a sialic acid binding pocket in the external loops of JC virus VP1. *J Biol Chem* 279: 49172– 49176, 2004
- (182) Low JA, Magnuson B, Tsai B, Imperiale MJ: Identification of gangliosides GD1b and GT1b as receptors for BK virus. *J Virol* 80: 1361–1366, 2006
- (183) Dugan AS, Eash S, Atwood WJ: An N-linked glycoprotein with alpha(2,3)-linked sialic acid is a receptor for BK virus. *J Virol* 79: 14442–14445, 2005

(184) Pho MT, Ashok A, Atwood WJ: JC virus enters human glial cells by clathrin-dependent receptor-mediated endocytosis. *J Virol* 74: 2288–2292, 2000

(185) Eash S, Querbes W, Atwood WJ: Infection of vero cells by BK virus is dependent on caveolae. *J Virol* 78: 11583–11590, 2004

XI. Списък с публикации

1. Slavov S., Nenkov I., Dimova D., Simeonov P., Hristova L., Vladimirov V. and Kalvatchev Z. (2007). Tracing of “Decoy cells”: Rapid screening test for demonstration of active polyomavirus infection in patients with renal transplants and urologic disorders. *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.* 21, 1: 80-82.
2. Slavov S., Kalvatchev Z., Tsekov I., Simeonov P., Hristova L., Kotsev J., Mladenov D., Tsvetkov M. (2008). Novel Light-Upon-Extension (LUX) real-time PCR primer system for 53 rapid detection of Polyomavirus Hominis 1 (BKV) in clinical samples. *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.* 22, 2: 759-761.
3. Slavov S., Kalvatchev Z., Simeonov P., Mladenov D., Tsvetkov M., Hristova L., Kotsev J. (2008). Human Polyomavirus BK (BKV) Reactivation among Bulgarian Renal Allograft Patients. *Laboratory Medicine (American Society for Clinical Pathology)*. 39, 8: 470-475. (IF=0.197).

XII. Участия в научни форуми

1. Л. Христова, М. Петрова, П. Мегеров, А. Хатзипантелис, Я. Иванова, М. Димитров, Ив. Маринова, Ж. Филипов, Т. Методиева, Б. Златков, Е. Паскалев

Рискови фактори за ВК вирусна инфекция след бъбречна трансплантация
Национална конференция по нефрология 26-29 септември 2019г х-л РИУ – Правец

2. Л. Христова, М. Петрова, П. Мегеров, А. Хатзипантелис, Я. Иванова, М. Димитров, Ив. Маринова, Ж. Филипов, Т. Методиева, Б. Златков, Е. Паскалев

Влияние на ВК вирусните инфекции върху бъбречната функция при бъбречно трансплантирани реципиенти.

Национална конференция по нефрология 26-29 септември 2019г х-л РИУ – Правец

3. Л. Христова, М. Петрова, П. Мегеров, А. Хатзипантелис, Я. Иванова, М. Димитров, Ив. Маринова, Ж. Филипов, Т. Методиева, Б. Златков, Е. Паскалев

Състоянието на бъбречната функция на третата година след бъбречна трансплантация при бъбречно трансплантирани пациенти на терапия с Такролимус
Национална конференция по нефрология 26-29 септември 2019г х-л РИУ – Правец

