



СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ *BETAPOLYOMAVIRUS HOMINIS*

Д.Р. Прилепская, Э.А. Домонова

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

A systematic review. Current understanding of the infection caused by *Betapolyomavirus hominis*

D.R. Prilepskaya, E.A. Domonova

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

Реактивация *Betapolyomavirus hominis* (BKPyV) у реципиентов почки и гемопоэтических стволовых клеток может приводить к серьезным осложнениям в виде BKPyV-ассоциированной нефропатии с последующим отторжением трансплантата и BKPyV-ассоциированного геморрагического цистита. Раннюю диагностику заболевания затрудняет возможное сочетание BKPyV-инфекции с другими патологиями посттрансплантационного периода и отсутствие специфической симптоматики. Репликация BKPyV на данный момент является единственным достоверным маркером развития отдаленных последствий, поэтому ведение пациентов основано на мониторинге концентрации вирусной ДНК. Однако согласованность между результатами определения вирусной нагрузки и развития осложнений посттрансплантационного периода, связанных с реактивацией BKPyV, не может быть достигнута без эффективных средств стандартизации лабораторного исследования.

Данный обзор охватывает текущее понимание эпидемиологии вируса, патогенеза и клинических особенностей заболеваний, ассоциированных с BKPyV, а также подробно рассматривает современные методы лабораторной диагностики BKPyV-инфекции.

Ключевые слова: *Betapolyomavirus hominis*, BKPyV, BKPyV-ассоциированная нефропатия, геморрагический цистит, трансплантация почки, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, обзор.

Введение

Betapolyomavirus hominis (BKPyV) — патогенный для человека возбудитель, относящийся к роду *Betapolyomavirus*, семейству *Polyomaviridae*. Первоначально полиомавирусы относились к семейству *Parvoviridae*, которое в 2000 г. было разделено на *Papillomaviridae* и *Polyomaviridae* [1].

Впервые BKPyV описан в 1971 г. и назван инициалами реципиента почки, у которого он был обнаружен [2]. В дальнейшем Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) видовое название изменялось: 1976 г. — *BK virus*; 1999 г. — *BK polyomavirus*; 2015 г. — *Human polyomavirus 1*; 2021 г. — *Betapolyomavirus hominis* [3]. BKPyV рас-

Abstract

Reactivation of *Betapolyomavirus hominis* (BKPyV) in kidney and hematopoietic stem cell recipients can lead to serious complications such as BKPyV-associated nephropathy followed by transplant rejection and BKPyV-associated hemorrhagic cystitis. Early diagnosis of the disease is hampering by the possible combination of infection of BKPyV with other post-transplant pathologies and the absence of specific symptoms. Replication of BKPyV is currently the only reliable prognostic sign of the development of long-term consequences, so patient management is basing on monitoring the concentration of viral DNA. However, consistency between the results of determining the viral load and the development of post-transplant complications associated with BKPyV reactivation cannot be achieving without effective means of standardizing laboratory testing.

This review covers the current understanding of the epidemiology; pathogenesis and the clinical features of the disease associated with BKPyV, and also considers in detail the current methods of laboratory diagnosis infection of BKPyV.

Key words: *Betapolyomavirus hominis*, BKPyV, BKPyV-nephropathy, BKVAN, hemorrhagic cystitis, kidney transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, review.

пространен повсеместно [4]. Первичная BKPyV-инфекция протекает в большинстве случаев субклинически в детском возрасте. В организме человека вирус способен к длительной персистенции и латентности с возможностью последующей реактивации [5]. Реактивация вируса у реципиентов с ослабленным иммунитетом может приводить к геморрагическому циститу и нефриту после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), почечной дисфункции после трансплантации почки в виде BKPyV-ассоциированной нефропатии, с последующим отторжением трансплантата, что продолжает представлять серьезную проблему [5, 6].

Геномная организация

ВКРyV принадлежит семейству безоболочечных ДНК-вирусов, имеет икосаэдрический капсид диаметром 45 нм. Геном кольцевой ДНК разделен на регуляторную, раннюю и позднюю последовательности. Регуляторная область представляет собой некодирующую контрольную область (NCCR), которая содержит промоторы транскрипции для ранних и поздних генов, а также точку начала репликации. Большой (LT) и малый (ST) антигены экспрессируются из ранней кодирующей области, в то время как поздняя транскрипция генов приводит к продукции капсидных белков VP1, VP2, VP3 и агнопротеина.

Согласно данным секвенирования, ВКРyV имеет гомологию последовательностей с JСРyV (*Betapolyomavirus secu hominis*) и SV40 (*Alphapolyomavirus molossi*) 75 и 69% соответственно [7]. Полиморфизм области, кодирующей белок VP1 ВКРyV, является основой для классификации вируса на типы и подтипы, частота распространенности которых варьирует в зависимости от географического положения. На сегодняшний день выделено 4 генотипа ВКРyV, обозначаемые римскими цифрами. Показано, что I генотип ВКРyV встречается чаще остальных и распространен по всему миру (около 80% зарегистрированных случаев), IV генотип — в Восточной Азии и некоторых частях Европы (около 15%). II и III генотипы обнаруживаются крайне редко (около 5% зарегистрированных случаев): II генотип имеет ограниченные данные о последовательностях, доступных для анализа, III генотип распространен преимущественно в Африке [7, 8]. I генотип подразделяется на 4 подгруппы: Ia, Ib1, Ib2 и Ic; IV генотип на 6 — IVa1, IVa2, IVb1, IVb2, IVc1 и IVc2 [9]. Имеются данные, что подгруппы Ib1 и Ib2 были реклассифицированы как VI и V генотипы соответственно [10]. Остается неизвестным, какую роль играют различные генотипы ВКРyV в развитии клинических синдромов; имеющиеся сообщения указывают на то, что инфицирование IV генотипом может быть связано с более высоким риском ВКРyV-ассоциированной нефропатии [4]. Анализ полиморфизма между полученными последовательностями имеет важное значение, поскольку молекулярная изменчивость ВКРyV приводит к изменениям тропизма и может влиять на клинические проявления инфекции. Показано, что высокая изменчивость в ВС-петле белка VP1 способствует появлению квазивидов, связанных с более высокой патогенностью, и воздействует на такие параметры, как инфекционность и устойчивость к нейтрализации антителами [11].

Эпидемиология

В первые месяцы жизни материнские антитела защищают младенцев от инфицирования ВКРyV, о чем свидетельствует обнаружение вирусоспе-

цифических антител класса IgG у 10–30% младенцев и от 65 до >90% случаев у детей в возрасте 5–10 лет [12]. Источником и резервуаром инфекции является больной человек или вирусоноситель. Первичная ВКРyV-инфекция преимущественно характеризуется воспалительным процессом в тканях миндалин, протекает субклинически или сопровождается легкими неспецифическими симптомами [4]. Затем вирус гематогенно распространяется в другие ткани и органы, где персистирует с минимальным уровнем репликации, не представляя серьезной угрозы для иммунокомпетентного организма [7]. В латентном состоянии вирус сохраняется в клетках почек, В-клетках, головном мозге и селезенке [5]. В зависимости от изучаемой популяции распространенность ВКРyV среди взрослых может превышать 80% [8].

У пациентов с ослабленным иммунитетом, беременных женщин и лиц старших возрастных групп, больных сахарным диабетом, обнаружение вируса в моче не связано с неблагоприятными исходами [13]. Клинические последствия реактивации ВКРyV возникают при иммунодефицитных состояниях, в том числе обусловленных проведением иммуносупрессивной терапии. Группу риска по развитию ВКРyV-инфекции составляют ВИЧ-инфицированные, онкологические больные и пациенты после ТГСК и трансплантации солидных органов [4]. Реципиенты почечного трансплантата составляют группу пациентов, у которых наиболее часто происходит реактивация ВКРyV. У таких пациентов, по данным различных исследователей, развитие виремии варьирует в широких пределах — от 1,5% до 33%, с пиком заболеваемости в первый год после трансплантации [14]. А высокий уровень вирусии ВКРyV у пациентов после ТГСК развивается у >80%, и только у 5–20% переходит в ВКРyV-ассоциированный геморрагический цистит [15].

Эта вариабельность зарегистрированных данных может отражать различия в используемых методах исследования, некоторых конструкторских аспектах (выбор диагностической мишени, дизайн праймеров и зонда), качестве анализируемой ДНК и типе исследуемого биологического материала (сыворотка, плазма и цельная венозная кровь) [16]. По данным W.Y. Park et al. (2018), развитие ВКРyV-ассоциированной нефропатии у пациентов после трансплантации почки происходило примерно в 1–10% случаев [17]. После ТГСК заболеваемость ВКРyV-ассоциированным геморрагическим циститом составляет 8–25% и 7–54% у детей и взрослых соответственно [15].

Целостный анализ циркуляции ВКРyV требует построения более полных карт распространенности инфекции и выявления вариантов, встречающихся в разных частях мира. Такое описательное

эпидемиологическое исследование проведено в Колумбии с использованием данных, собранных у пациентов, перенесших трансплантацию с ноября 2011 г. по июнь 2014 г. Общая распространенность ВКРyV за период исследования составила 51%. В 49,4% образцов с положительными результатами определения ВКРyV выявлен африканский вариант вируса, в 50,6% — дикий штамм. Среди ВКРyV-положительных пациентов 57% были реципиентами почечного трансплантата, 43% — реципиентами гемопоэтических стволовых клеток [9].

В 2018 г. М. Cobos et al. провели эпидемиологическое исследование и генотипирование ВКРyV у 66 реципиентов почечного трансплантата из провинции Буэнос-Айрес (Аргентина), которое показало следующее распределение: 21 (87,5%) относились к I генотипу, 3 (12,5%) — ко II генотипу. Относительно подгрупп I генотипа выделены: 1 (4,76%) из Ia, 10 (47,61%) из Ib1 и 10 (47,61%) из Ib2. Стоит отметить, что 6 из 8 реципиентов с вирусемией имели генотип Ib1, что, по мнению авторов, следует учитывать при проведении мониторинга [18].

О. Malik et al. (2019) представили данные ретроспективного анализа 649 пациентов, перенесших трансплантацию почки в университете Кентукки в период с 2009 по 2017 г. Выявлено 122 (19%) ВКРyV-положительных и 527 (81%) ВКРyV-отрицательных пациентов. 1-, 5- и 10-летняя выживаемость трансплантатов составила 97, 75 и 33% в группе ВКРyV-положительных и 96, 85 и 71% в группе ВКРyV-отрицательных. Аналогично 1-, 5- и 10-летняя выживаемость пациентов составила 98, 84 и 52% в группе ВКРyV-положительных и 98, 92 и 84% в группе ВКРyV-отрицательных [19].

Исследования, посвященные изучению и оценке разнообразия ВКРyV, достаточно редки по сравнению с другими распространенными вирусными инфекциями. Знание молекулярной эпидемиологии ВКРyV поможет в понимании связи генетических вариантов вируса с клинической картиной, направления эволюции и отбора, действующих на возбудителя.

Патогенез

Основной путь передачи ВКРyV — воздушно-капельный. Однако на сегодняшний день доказана трансплантационная передача вируса от донора реципиенту [9]. Кроме того, предложен ряд возможных путей передачи после обнаружения вирусных частиц (вирионов) ВКРyV в тканях половых органов и сперме, что предполагает передачу половым путем, а также в плаценте и тканях плода, что допускает трансплацентарную передачу [20]. Потенциальную возможность инфицирования ВКРyV, связанную с оказанием медицинской помощи, предположили J. Kato et al. (2017) и Y. Onda et al. (2021) [6, 21].

После первичного инфицирования ВКРyV обладает способностью к длительной персистенции преимущественно в эпителиальных клетках почек с последующей реактивацией у пациентов при иммуносупрессии, в том числе у реципиентов почки и гемопоэтических стволовых клеток [22, 23].

При трансплантации почки реактивация ВКРyV вызывает литическое разрушение эпителиальных клеток почечных канальцев, приводя к накоплению канальцевой жидкости в интерстициальном компартменте, что характеризуется воспалительной интерстициальной нефропатией, связанной с функциональными нарушениями из-за фиброза и атрофии канальцев [24].

Патогенез ВКРyV-инфекции у реципиентов после ТГСК изучен недостаточно, поскольку высокие нагрузки ВКРyV в моче, ассоциированные с развитием геморрагического цистита, также обнаруживаются у пациентов после трансплантации почки, у большинства из которых не развивается цистит или макрогематурия [15]. Считается, что слизистая оболочка мочевого пузыря повреждается в результате режима кондиционирования, используемого до трансплантации костного мозга. Затем репликация ВКРyV в уротелиальных клетках вызывает оголение поврежденной слизистой оболочки мочевого пузыря и тем самым воспаление, которое усиливается при приживлении трансплантата аллогенных стволовых клеток [25].

В конечном итоге выход вирионов путем лизиса клеток приводит к вирурии, а последующее проникновение в интерстиций и капилляры — к вирусемии [23]. Все эти события завершаются некрозом и литической деструкцией почечного тубулоинтерстиция с выраженным воспалением (ВКРyV-ассоциированная нефропатия) у реципиентов трансплантата почки или геморрагическим циститом у пациентов после ТГСК [22, 23].

Факторы риска

По материалам исследований ряда авторов определены факторы риска, способствующие развитию ВКРyV-ассоциированной нефропатии, наиболее важным из которых является уровень иммуносупрессии (табл. 1) [26, 27]. Для выявления пациентов группы риска предложено определять уровень иммуносупрессии с помощью анализа функции Т-клеток [28]. По данным Н.Н. Hirsch et al. (2003), снижение уровня CD4 <200 клеток/мкл увеличивает вероятность носительства ВКРyV с 4–8% до 27–51% [29].

Поскольку геморрагический цистит крайне редко встречается у реципиентов почечного аллотрансплантата и редко у больных СПИДом, важную роль могут играть специфические для ТГСК факторы в дополнение к реактивации ВКРyV [48]. Считается, что риск развития

Факторы риска развития ВКРyV-ассоциированной нефропатии

Наименование	Характеристика
Вирус-ассоциированные факторы	Перестройки в области NCCR [30]
Факторы, связанные с трансплантацией	Использование тимоглобулина [31, 32, 33] Повышенное употребление стероидов [32, 33, 34] Длительность холодовой ишемии трансплантата [14] Высокая степень несоответствия антигена HLA [31, 33, 35] АВО-несовместимая трансплантация крови [36, 37] Отсроченная функция аллотрансплантата [31, 33, 38] Стентирование мочеточника [39]
Донор-ассоциированные факторы	Трупный трансплантат [31, 35, 40, 41] Присутствие вирусспецифических антител к антигенам ВКРyV [42–44] Пол (женский) [35]
Реципиент-ассоциированные факторы	Возраст (<17–18 и >55–60 лет) [31, 33, 35, 45] Пол (мужской) [31, 35, 45, 46] Раса (афроамериканец) [47]

ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита после ТГСК связан с источником стволовых клеток. Пациенты, получающие стволовые клетки пуповинной и периферической крови, имеют более высокий риск развития ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита по сравнению с пациентами, получающими стволовые клетки костного мозга. В исследовании L. Gilis et al. (2014) продемонстрировано, что трансплантация стволовых клеток пуповинной крови является наиболее значимым фактором риска развития ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита с частотой 38% [49].

Установлено, что ВКРyV-ассоциированный геморрагический цистит возникает чаще после аллогенной, чем аутологичной и особенно часто после гаплоидентичной ТГСК с посттрансплантационным воздействием циклофосфида в качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» [15]. Так, при ТГСК от неродственного несовместимого донора риск развития геморрагического цистита в 3,7 раза выше, чем при трансплантации от родственного полностью совместимого донора ($p=0,01$), что связано с более агрессивной иммуносупрессивной терапией при выполнении такого рода трансплантаций. Кроме того, риск геморрагического цистита выше в 2,27 раза ($p=0,04$) при использовании миелоаблативного кондиционирования, которое включает высокие дозы циклофосфида [50].

Клиническая картина

Клинически течение ВКРyV-инфекции может варьировать от бессимптомной вирурии или вирусемии до интерстициального нефрита, стриктур

мочеточников и геморрагического цистита. В отличие от интерстициального нефрита, который классически наблюдается у реципиентов почечного трансплантата, у реципиентов ТГСК обычно развивается геморрагический цистит с частотой возникновения от 5 до 70% и от 10 до 25% пациентов соответственно [20]. Осложнения, вызванные реактивацией ВКРyV, у этой группы пациентов могут привести к почечной недостаточности и тяжелым, угрожающим жизни последствиям.

ВКРyV-инфекция у реципиентов почечных трансплантатов

Прогрессирование ВКРyV-инфекции обычно протекает без каких-либо признаков, за исключением повышения уровня креатинина в сыворотке крови обследованных. При несвоевременном выявлении ВКРyV-инфекции в 50% случаев развивается необратимое повреждение почек, которое может привести к отторжению трансплантата [17].

Определение взаимосвязи между ВКРyV-инфекцией и отторжением почечного трансплантата остается актуальной задачей на сегодняшний день. ВКРyV-емия увеличивает скорость отторжения, чему способствует образование *de novo* донорспецифических антител (DSA), особенно антител класса II (HR 2,55) [51]. Однако острое клеточное отторжение происходит чаще. Проведенные исследования двух серий последовательных биопсий 61 и 71 пациентов с ВКРyV-ассоциированной нефропатией показали, что у 50 и 61,9% развилось острое отторжение после снижения иммуносупрессии, что коррелировало с 3–6-кратным увеличением риска отторжения трансплантата [24, 52]. Умеренный или тяжелый хронический интер-

стициальный фиброз и атрофия канальцев наблюдались в 67% случаев, что коррелировало с ухудшением долгосрочных последствий. В исследовании B.J. Nankivell et al. (2017) 74% эпизодов отторжения соответствовали острому клеточному отторжению, и только 5% были опосредованы антителами [52]. Высоко-сенсibilизированные реципиенты и реципиенты с предшествующими эпизодами отторжения, включая АВО- и HLA-несовместимые трансплантаты, более склонны к развитию ВКРyV-ассоциированной нефропатии, вероятно, как следствие более высокого общего уровня воздействия иммуносупрессии [20]. Также для этой категории реципиентов вероятно развитие отторжения и после снижения уровня иммуносупрессии. В этой связи существует необходимость надежно различать эти два диагноза, поскольку лечение ВКРyV-ассоциированной нефропатии может увеличивать риск развития отторжения.

ВКРyV-инфекция после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Геморрагический цистит у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток сопровождается явлениями дизурии. Тяжесть состояния может варьировать от незначительной гематурии (1 и 2 степени) до образования тромбов в мочевом пузыре, что в конечном итоге приводит к почечной недостаточности (3 и 4 степени) [4].

В зависимости от времени возникновения геморрагические циститы делятся на «ранние» (<48 ч от завершения кондиционирования) и «поздние» (>48 ч от завершения кондиционирования) [53]. Среди этиологических факторов «позднего» геморрагического цистита лидируют инфекционные агенты, в том числе ВКРyV [50].

Реактивация ВКРyV после ТГСК может быть как связана с иммуносупрессией, так и индуцирована мутацией или перестройками в регуляторной области (NCCR) генома вируса или являться результатом передачи ВКРyV от донора к реципиенту [4].

Геморрагический цистит продлевает сроки стационарного лечения реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и серьезно ухудшает качество их жизни, но его роль в повышении смертности после ТГСК спорна. L.E. Lunde et al. (2015) не обнаружили разницы между общей выживаемостью через год между группой с геморрагическим циститом (63%) и контрольной группой (66%) [54]. Напротив, S. Cesaro et al. (2015) при исследовании 107 пациентов педиатрического отделения после ТГСК обнаружили, что смертность была значительно выше в группе с геморрагическим циститом [55].

Особенности течения заболевания при ВИЧ-положительном статусе

ВИЧ-1-инфекция является наиболее частой причиной приобретенного иммунодефицита на сегодняшний день, естественное течение которого характеризуется прогрессирующим снижением количества CD4-клеток и опасными для жизни оппортунистическими осложнениями. При СПИДе преимущественно JCРyV вызывает заболевание JCРyV-опосредованную прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, поражающую 1–6% пациентов [29]. Клинические проявления ВКРyV-инфекции у больных СПИДом встречаются редко, несмотря на часто возникающую реактивацию вируса.

Тем не менее, ВКРyV признан причиной заболевания почек у пациентов с иммунодефицитом, вызванным СПИДом, и у пациентов, проходящих лечение злокачественных новообразований [4]. В исследовании S. Jagannath et al. (2018) частота ВКРyV-урии была значительно выше у ВИЧ-1-положительных (25,6%), чем у ВИЧ-отрицательных (10,7%) [56]. Также исследование показало, что средняя вирусная нагрузка выше среди ВИЧ-1-положительных, чем у ВИЧ-отрицательных людей, и существует значительная корреляция между степенью иммуносупрессии и ВКРyV-урией [29, 56].

Диагностика

Достоверная дифференциальная диагностика ВКРyV-инфекции от других патологий посттрансплантационного периода возможна только с помощью лабораторных методов исследования.

Диагноз ВКРyV-ассоциированной нефропатии основывается на обнаружении цитопатических эффектов вируса — десоу-клеток в моче, прямом обнаружении вируса в венозной крови, моче, и/или почечной ткани, вирусоспецифических антител к антигенам ВКРyV и гистологических изменений в биопсийных образцах почечной ткани [57]. Преимущества и недостатки используемых методов лабораторной диагностики приведены в таблице 2 [26, 27, 52, 58, 59].

Скрининговое обследование пациентов, относящихся к группе высокого риска после трансплантации почки, до внедрения количественного исследования ДНК ВКРyV методом ПЦР основывалось на использовании цитологического исследования образцов мочи. У большинства пациентов с ВКРyV-ассоциированной нефропатией наблюдаются десоу-клетки, что указывает на репликацию вируса. Эти клетки идентифицируют по их типичным внутриядерным включениям цвета матового стекла на мазках, окрашенных по методу Папаниколау. Однако десоу-клетки не специфичны для присутствия ВКРyV и могут быть обнаружены при

Таблица 2

Характеристика методов специфической лабораторной диагностики ВКРyV-ассоциированной нефропатии

Метод исследования и вид биологического материала	Преимущества	Недостатки
Гистологическое исследование биопсийного тканевого материала	«Золотой стандарт» лабораторной диагностики Получение дополнительной информации о степени рубцевания почки, типе и степени иммунного ответа, а также о наличии сопутствующих патологий	Инвазивность метода Низкая прогностическая ценность отрицательного результата Необходимость дифференциации от острого отторжения
Цитологическое исследование мочи	Выявление ранних признаков (скрининговый тест) Простота, доступность, низкая стоимость	Низкая специфичность Низкая чувствительность Технические трудности выполнения
ПЦР-исследование мочи	Выявление ранних признаков (пациенты из группы риска) Высокая прогностическая ценность отрицательного результата	Низкая прогностическая ценность положительного результата
ПЦР-исследование венозной крови/плазмы венозной крови	Высокая прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов	Отсутствие стандартизации данных
ПЦР-исследование биопсийного тканевого материала	Объективность трактовки Высокая прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов	Инвазивность метода
ИФА-исследование сыворотки крови	Высокая специфичность	Низкая прогностическая ценность

ЖСРyV-инфекции [58]. Стоит также отметить, что образец мочи должен быть исследован в течение 3 ч после сбора, что представляет определенные технические сложности. На сегодняшний день цитологическое исследование мочи проводится редко из-за его низкой специфичности [20].

Высокая распространенность ВКРyV среди населения исключает использование обнаружения вирусоспецифических антител в качестве диагностического теста при ВКРyV-ассоциированной нефропатии [60]. Диагностическая значимость специфических антител класса IgM к антигенам вируса в диагностике острой ВКРyV-ассоциированной нефропатии остается до конца не выясненной [57].

Окончательный диагноз ВКРyV-ассоциированной нефропатии устанавливается на основании результатов гистологического исследования биопсийного материала почечного аллотрансплантата [61]. Основными гистологическими признаками ВКРyV-ассоциированной нефропатии являются интерстициальное воспаление, богатое лимфоцитами и плазматическими клетками, внутриартериальные включения в канальцевых эпителиальных клетках, размытый ядерный хроматин, клеточная атипия и дегенерация канальцевых эпителиальных клеток, наряду с округлением, отслоением

и апоптозом [52]. Тем не менее, зачастую бывает трудно дифференцировать гистологические результаты ВКРyV-ассоциированной нефропатии от острого Т-клеточно-опосредованного отторжения, несмотря на различия по профилям экспрессии генов, типу клеток и белков [20, 27]. А в некоторых случаях эти биологические процессы могут протекать одновременно [26].

При диагностике ВКРyV-ассоциированной нефропатии следует помнить, что результаты гистологического исследования могут быть неспецифичны, особенно когда пункционная биопсия проводится на ранней стадии заболевания или недостаточно медулярной ткани для исследования. Согласно имеющимся данным, у пациентов с ВКРyV-емией, у которых одновременно исследовано несколько биопсийных образцов, не во всех из них обнаруживаются изменения, характерные для ВКРyV-ассоциированной нефропатии; это наблюдалось примерно в 30% случаев. Поскольку ВКРyV реплицирует в почках очагово, для гистологического исследования рекомендуется взятие 2 образцов почечной ткани, по крайней мере 1 из которых будет содержать медулярную паренхиму [62].

Биопсия аллотрансплантата не рекомендуется пациентам со стабильной функцией почек из-за

высокой вероятности ложноотрицательного результата; ее следует проводить в первую очередь пациентам со снижением функции почек или маркерами, указывающими на повышенный иммунологический риск, несовместимость групп крови, повторную трансплантацию после потери трансплантата из-за ВКРyV-ассоциированной нефропатии или острое отторжение в анамнезе. По данным Н.Н. Hirsch et al. (2002), ВКРyV-емия предшествует возникновению гистологических изменений в почке в среднем на 8 недель [32]. Поэтому при высокой нагрузке ВКРyV в плазме венозной крови и отсутствии характерных гистологических признаков следует рассмотреть возможность проведения повторной биопсии в другой части аллотрансплантата [27].

Диагноз ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита требует наличия триады: цистита (дизурия и боль в гипогастальной области), макрогематурии (гематурия 2 степени и выше) и высокой концентрации ВКРyV в моче $>7 \lg$ копий/мл, а также исключение других этиологических факторов [15].

Современные возможности использования молекулярно-биологических методов в диагностике ВКРyV-инфекции и заболеваний, ассоциированных с ВКРyV

В развитых странах диагностика ВКРyV-инфекции, основанная на ПЦР с учетом получаемых результатов в количественном формате, активно применяется и является обязательной частью лабораторного обследования реципиентов после трансплантации солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток, а также других пациентов из групп риска, получающих иммуносупрессивную терапию [63]. В качестве диагностической ДНК-мишени обычно используют специфические фрагменты генов, кодирующих капсидный белок VP3 и LT-антиген ВКРyV [64].

Обнаружение вируса не является синонимом начала заболевания, но его концентрацию, характеризующую уровень репликации, необходимо контролировать, поскольку определение ВКРyV в моче и особенно в крови пациента с ослабленным иммунитетом всегда несет в себе риск развития дальнейшего серьезного осложнения [4].

Показано, что определение ДНК ВКРyV в плазме крови и моче коррелирует с ВКРyV-ассоциированной нефропатией, подтвержденной с помощью биопсии трансплантата, а постоянно высокий уровень виремии значительно снижает выживаемость аллотрансплантата [45, 52]. У пациентов после ТГСК высокий уровень ВКРyV-вирурии $>7 \lg$ геномных эквивалентов/мл связан с повышенным риском развития ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита [15].

ПЦР-исследование мочи

Прогностическое значение количественного определения вирусной нагрузки в образцах мочи при скрининге ВКРyV-ассоциированной нефропатии превосходит количественную оценку вирусной нагрузки образцов плазмы венозной крови, так как ВКРyV появляется в моче раньше и превосходит концентрацию в плазме в 100 раз [57]. После ТГСК ВКРyV-урия обычно наблюдается через 2–8 недель и может длиться от 1 недели до 2 месяцев [66]. Следовательно, количественное определение концентрации вируса в образцах мочи может использоваться для оценки риска развития осложнений на более ранней стадии. Однако низкий уровень нагрузки ВКРyV в моче необходимо интерпретировать с осторожностью, так как показано наличие ДНК ВКРyV в моче у $>12\%$ иммунокомпетентных лиц [11]. По данным S.K. Tan et al. (2019), обнаружение ДНК ВКРyV в моче в концентрации $<10^5$ копий/мл не сопровождается клиническими проявлениями примерно у 10% реципиентов почки [59]. У пациентов после ТГСК, несмотря на то, что $>50\%$ реципиентов имеют нагрузку ВКРyV в моче $>7 \lg$ /мл, симптоматический ВКРyV-ассоциированный геморрагический цистит наблюдается только у 5–15% [25].

Оценка уровня вирусной нагрузки в моче позволяет выявить пациентов из группы риска после трансплантации до того, как у них разовьется виремия. Согласно данным, представленным в исследовании Н.Н. Hirsch et al. (2002), у реципиентов почечного трансплантата вирурия ВКРyV предшествует виремии в среднем на 4 недели [32]. Таким образом, представляется целесообразным начинать контроль за виремией сразу после получения первых положительных результатов, свидетельствующих о развитии вирурии, поскольку количественные данные, отражающие интенсивность репликации вируса в крови, имеют решающее значение для лечения пациентов после трансплантации почки. Американское общество трансплантологов, в свою очередь, рекомендует проводить регулярный мониторинг ВКРyV в плазме крови с помощью ПЦР ежемесячно до 9-го месяца, затем каждые 3 месяца до 2 лет и ежегодное до 5 лет. Расширенный скрининг может быть рассмотрен у детей после трансплантации почки через 2 года [41].

ПЦР-исследование венозной крови/плазмы венозной крови

Использование количественного определения ДНК ВКРyV сделало возможным и необходимым установление уровня виремии, который связан с высоким риском развития осложнений. Более точное определение порога важно для дальнейшего выбора стратегии лечения, во избежание необо-

снованного снижения интенсивности иммуносупрессивной терапии у пациентов с уровнем вирусной репликации на уровнях ниже риска развития нефропатии и геморрагического цистита.

У реципиентов после ТГСК вирусная нагрузка в плазме $>3-4$ lg копий/мл наблюдается более чем у 2/3 пациентов с ВКРyV-ассоциированным геморрагическим циститом, и было обнаружено, что ее снижение коррелирует с клиническим выздоровлением [15].

По данным L. Gilis et al. (2014), уровень ВКРyV-емии прямо коррелирует с тяжестью течения геморрагического цистита, а ВКРyV-емия в диапазоне концентраций $3-6$ lg копий/мл, вероятно, связана с 3 или 4 степенью геморрагического цистита [49].

Ряд исследователей сходится во мнении, что уровень ВКРyV-емии $>10^4$ копий/мл указывает на повышенный риск развития нефропатии и, следовательно, необходимость проведения биопсии аллотрансплантата независимо от его функции [46]. Однако представлены данные, свидетельствующие о том, что предельные уровни ВКРyV-емии с высокой вероятностью возникновения нефропатии могут варьировать. Согласно рекомендациям Американского общества трансплантологов, пациентам после трансплантации почки при концентрации ДНК ВКРyV в плазме крови >1000 копий/мл в 2 измерениях в течение 3 недель (вероятная ВКРyV-ассоциированная нефропатия) или увеличивающейся до $>10\,000$ копий/мл по крайней мере в 1 из 2 измерений (предполагаемая ВКРyV-ассоциированная нефропатия), рекомендуется поэтапное снижение уровня иммуносупрессии [41]. Тем не менее, по данным A.P. Limaye et al. (2005), нефропатия может наблюдаться и при концентрации ДНК ВКРyV менее чем 1000 копий/мл или вообще без детектируемой виремии [67].

Такие вариации могут быть обусловлены как отсутствием стандартизации получаемых результатов ПЦР-исследования в различных лабораториях, так и полиморфизмом вирусных генов среди разных подтипов ВКРyV, выбранных в качестве диагностических мишеней в используемых наборах реагентов. Согласованность между результатами определения вирусной нагрузки не может быть достигнута без стандартизации и валидации используемых методов. Решение этого вопроса возможно за счет таких усовершенствований, как внедрение в лабораторную диагностику международного стандарта — 1st WHO International Standard for BK Virus DNA NIBSC code: 14/212 [68]. Это обеспечит возможность проведения унификации интерпретации результатов вне зависимости от используемой методики ПЦР-исследования, позволит сопоставить результаты количественного определения ДНК ВКРyV в биологическом материале методом ПЦР между различными лабораториями.

Решение вопроса о стандартизации данных, получаемых во всем мире, позволит использовать ПЦР-исследования как для диагностических целей, так и для мониторинга прогрессирования ВКРyV-ассоциированной нефропатии и ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита, а также эффективности корректировки схем лечения. Это, безусловно, является важным шагом в совершенствовании диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с ВКРyV.

Заключение

Несмотря на достижения в понимании эпидемиологии и патогенеза, ВКРyV-инфекция продолжает оставаться одной из причин серьезных осложнений у реципиентов трансплантата почки и гемопоэтических стволовых клеток.

У пациентов группы риска раннюю диагностику ВКРyV-инфекции затрудняет отсутствие специфических симптомов и возможное сочетание с другими патологиями посттрансплантационного периода. Репликация ВКРyV на данный момент является единственным достоверным маркером, выявляющимся у всех пациентов до развития серьезных осложнений.

В связи с этим рекомендован регулярный мониторинг уровня ДНК ВКРyV в моче и плазме венозной крови у пациентов группы риска как важный репрезентативный метод оценки активности инфекционного процесса. Необходима разработка и внедрение методик, основанных на ПЦР с количественным анализом получаемых результатов, для определения уровня вирусной нагрузки у пациентов с ВКРyV-инфекцией. Одним из важных ограничений на современном этапе остаются отсутствие валидации количественного анализа при использовании методов амплификации нуклеиновых кислот и связанная с этим высокая вариабельность получаемых результатов между лабораториями.

Литература

1. Regenmortel M. H. V., Fauquet C. M., Bishop D. H., Carstens E. B., Estes M. K., Lemon S. M. et al. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Academic Press*. 2000.
2. Gardner S. D., Field A. M., Coleman D. V. et al. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *The Lancet*. 1971; 297(7712): 1253-1257.
3. https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202104459 (дата обращения 07.02.2023).
4. Furmaga J., Kowalczyk M., Zapolski T., Furmaga O., Krakowski L., Rudzki G. et al. BK Polyomavirus—Biology, Genomic Variation and Diagnosis. *Viruses*. 2021; 13(8): 1502.
5. Ambalathingal G. R., Francis R. S., Smyth M. J., Smith C., Affiliations R. K. BK polyomavirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging therapies. *Clinical microbiology reviews*. 2017; 30(2): 503-528.

6. Kato J., Mori T., Suzuki T., Ito M., Li T.C., Sakurai M. et al. Nosocomial BK polyomavirus infection causing hemorrhagic cystitis among patients with hematological malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Transpl.* 2017; 17: 2428–2433.
7. Helle F., Brochot E., Handala L., Martin E., Castelain S., Francois C., Duverlie G. Biology of the BKPyV: an update. *Viruses*. 2017; 9(11): 327.
8. Blackard J. T., Davies S. M., Laskin B. L. BK polyomavirus diversity—why viral variation matters. *Reviews in medical virology*. 2020; 30(4): e2102.
9. Ocampo L.Á., Rosso F., Pacheco R., Villegas A. Epidemiology of polyomavirus BK (BKV) and the emergent African variant in kidney and bone marrow transplant recipients in the Fundación Valle del Lili in Cali, Colombia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2017; 88(3): 236-240.
10. Colakoglu S., Dursun H., Cengiz N., Bulat M.C., Noyan A. The African variant of BKV in a Turkish renal transplant patient. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014; 79(2): 245-246.
11. Furmaga J., Kowalczyk M., Furmaga O., Rokos C. A., Zapolski T., Krakowski L. et al. Molecular Epidemiology and Variation of the BK Polyomavirus in the Population of Central and Eastern Europe Based on the Example of Poland. *Viruses*. 2022; 14(2): 209.
12. Yogo Y., Sugimoto C., Zhong S., Homma Y. Evolution of the BK polyomavirus: epidemiological, anthropological and clinical implications. *Reviews in medical virology*. 2009; 19(4): 185-199.
13. McClure G., Gardner S., Williams J., Copeland C., Sylvester S., Garcea R., Meinerz N. et al. Dynamics of pregnancy associated polyomavirus urinary excretion: A prospective longitudinal study. *Journal of medical virology*. 2012; 84(8): 1312-1322.
14. Hsiao C.Y., Pilmore H.L., Zhou L., de Zoysa J.R. Outcomes of renal transplant recipients with BK virus infection and BK virus surveillance in the Auckland region from 2006 to 2012. *World Journal of Nephrology*. 2016; 5(6): 497.
15. Cesaro S., Dalianis T., Hanssen Rinaldo C., Koskenvuo M., Pegoraro A., Einsele H. et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 73(1): 12-21.
16. Malekshahi S. S., Soleimanjahi H., Dorostkar F., Salimi V. et al. Survey of BK Virus in Renal Transplant Recipients in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology* 2021; 64(1): 27-35.
17. Park W. Y., Kang S. S., Jin K., Park S. B., Choe M., Han S. et al. Long-term prognosis of BK virus-associated nephropathy in kidney transplant recipients. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2018; 37(2): 167.
18. Cobos M., Aquilia L., Garay E., Ochiuzzi S., Alvarez S., Flores D., Raimondi C. Epidemiologic study and genotyping of BK virus in renal transplant recipients. *In Transplantation Proceedings*. 2018; 50(2): 458-460.
19. Malik O., Saleh S., Suleiman B., Ashqar B., Maibam A., Yaseen M., et al. Prevalence, risk factors, treatment, and overall impact of BK viremia on kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2019; 51(6): 1801-1809.
20. Chong S., Antoni M., Macdonald A., Reeves M., Harber M., Magee C. N. et al. BK virus: current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Reviews in Medical Virology*. 2019; 29(4): e2044.
21. Onda Y., Kanda J., Hanaoka N., Watanabe M., Arai Y., Hishizawa M. et al. Possible nosocomial transmission of virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Hematol.* 2021; 100: 753–761.
22. de Gascun C. F., Carr M. J. Human polyomavirus reactivation: disease pathogenesis and treatment approaches. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013; 2013: 373579.
23. Sawinski D., Simin G. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015; 30(2): 209-217.
24. Drachenberg C. B., Papadimitriou J. C., Chaudhry M. R., Ugarte R., Mavanur M., Thomas B. et al. Histological evolution of BK virus – associated nephropathy: importance of integrating clinical and pathological findings. *American Journal of Transplantation*. 2017; 17(8): 2078-2091.
25. Li R., Sharma B. N., Linder S., Gutteberg T. J., Hirsch H. H. et al. Characteristics of polyomavirus BK (BKPyV) infection in primary human urothelial cells. *Virology*. 2013; 440(1): 41-50.
26. Cohen-Bucay A., Gordon C. E., Francis J. M. Non-immunological complications following kidney transplantation. *F1000Res*. 2019; 18(8): 194.
27. Funahashi Y. BK Virus-Associated Nephropathy after Renal Transplantation. *Pathogens*. 2021; 10(2): 150.
28. Schachtner T., Stein M., Babel N., Reinke P. The loss of BKV-specific immunity from pretransplantation to posttransplantation identifies kidney transplant recipients at increased risk of BKV replication. *American Journal of Transplantation*. 2015; 15(8): 2159-2169.
29. Hirsch H. H., Steiger J. Polyomavirus Bk. *The Lancet infectious diseases*. 2003; 3(10): 611-623.
30. Gosert R., Rinaldo C. H., Funk G. A., Egli A., Ramos E., Drachenberg C. B. et al. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *The Journal of experimental medicine*. 2008; 205(4): 841-852.
31. Thangaraju S., Gill J., Wright A., Dong J., Rose C. et al. Risk factors for BK polyoma virus treatment and association of treatment with kidney transplant failure: insights from a paired kidney analysis. *Transplantation*. 2016; 100(4): 854-861.
32. Hirsch H. H., Knowles W., Dickenmann M., Passweg J., Klimkait T., Mihatsch M. J. et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(7): 488-496.
33. Dharnidharka V. R., Cherikh W. S., Abbott K. C. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation*. 2009; 87(7): 1019-1026.
34. Manitpisitkul W., Drachenberg C., Ramos E., Munivenkatappa R., Philosophe B., Klassen D., Haririan A. Maintenance immunosuppressive agents as risk factors for BK virus nephropathy: A case-control study. *Transplantation*. 2009; 88: 83–88.
35. Schold J.D., Rehman S., Kayle L.K., Magliocca J., Srinivas T.R., Meier-Kriesche H.U. Treatment for BK virus: Incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transpl.* 2009; 22: 626–634.
36. Sharif A., Alachkar N., Bagnasco S., Geetha D., Gupta G., Womer K. et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7(8): 1320-1327.
37. Gabardi S., Townsend K., Martin S. T., Chandraker A. Evaluating the impact of pre-transplant desensitization utilizing a plasmapheresis and low-dose intravenous immunoglobulin protocol on BK viremia in renal transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2013; 15(4): 361-368.
38. Mindlova M., Boucek P., Saudek F., Skibova J., Jedina-kova T., Lipar K., Adamec M., Hirsch H.H. Prevalence and risk factors of polyomavirus BK replication in simultaneous pancreas/kidney transplant recipients from a single transplant center. *Clin. Trans.* 2012; 26: 267–274.

39. Siparsky N.F., Kushnir L.F., Gallichio M.H., Conti D.J. Ureteral stents: A risk factor for polyomavirus BK viremia in kidney transplant recipients undergoing protocol screening. *Transpl. Proc.* 2011; 43: 2641–2644.
40. Xiong R., Ye H., Liu Z., Li X. Incidence and risk factors for high-level BK viruria: A single center study in China. *Viol. J.* 2020; 17: 189.
41. Hirsch H. H., Randhawa P. S. AST Infectious Diseases Community of Practice BK polyomavirus in solid organ transplantation—guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation.* 2019; 33(9): e13528.
42. Brochot E., Descamps V., Handala L., Faucher J., Choukroun G., Helle F., Castelain S., Francois C., Duverlie G., Touze A. BK polyomavirus in the urine for follow-up of kidney transplant recipients. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019; 25(112): 1–112.
43. Wunderink H. F., van der Meijden E., van der Blij-de Brouwer C. S., Mallat M. J., Haasnoot G. W., van Zwet E. W. et al. Pretransplantation donor–recipient pair seroreactivity against BK polyomavirus predicts viremia and nephropathy after kidney transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2017; 17(1): 161-172.
44. Abend J. R., Changala M., Sathe A., Casey F., Kistler A., Chandran S. et al. Correlation of BK virus neutralizing serostatus with the incidence of BK viremia in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2017; 101(6): 1495-1505.
45. Alonso M., Villanego F., Orellana C., Vigar L.A., Montiel N., Aguilera A., Amaro J.M., Garcia T., Mazuecos A. Impact of BK Polyomavirus Plasma Viral Load in Kidney Transplant Outcomes. *Transplant Proc.* 2022; 54(9): 2457-2461.
46. Bicalho C. S., Oliveira R. D. R., David D. R., Fink M. C. D. S., Avena F., Castro M. C. et al. Determination of viremia cut-off for risk to develop BKP yV-associated nephropathy among kidney transplant recipients. *Transplant Infectious Disease.* 2018; 20(5): e12969.
47. Theodoropoulos N., Wang E., Penugonda S., Ladner D.P., Stosor V., Leventhal J., Friedewald J., Angarone M.P., Ison M.G. BK virus replication and nephropathy after alemtuzumab-induced kidney transplantation. *Am. J. Transpl. Off. J. Am. Soc. Transpl. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2013; 13: 197–206.
48. Binet I., Nicleleit V., Hirsch H. H. Polyomavirus infections in transplant recipients. *Current Opinion in organ transplantation.* 2000; 5(3): 210-216.
49. Gilis L., Morisset S., Billaud G., Ducastelle-Leprêtre S., Labussière-Wallet H., Nicolini F. E. et al. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation.* 2014; 49(5): 664-670.
50. Drovok M. YU., Vasil'yeva V. A., Klyasova G. A., Kuz'mina L. A., Parovichnikova Ye. N. i dr. Protokol diagnostiki i lecheniya gemoragicheskikh tsistitov. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevaniy sistemy krovi.* 2018: 1167-1178. (In Rus)
51. Sawinski D., Forde K. A., Trofe-Clark J., Patel P., Olivera B., Goral S., Bloom R. D. Persistent BK viremia does not increase intermediate-term graft loss but is associated with de novo donor-specific antibodies. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2015; 26(4): 966-975.
52. Nankivell B. J., Renthawa J., Sharma R. N., Kable K., O'Connell P. J., Chapman J. R. BK virus nephropathy: histological evolution by sequential pathology. *American Journal of Transplantation.* 2017; 17(8): 2065-2077.
53. Blume K. G., Forman S. J., Appelbaum F. R. Thomas' hematopoietic cell transplantation. *John Wiley & Sons.* 2008.
54. Lunde L.E., Dasaraju S., Cao Q., Cohn C.S., Reding M., Bejanyan N. et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transpl.* 2015; 50: 1432–1437.
55. Cesaro S., Tridello G., Pillon M., Calore E., Abate D., Tumino M. et al. A Prospective Study on the Predictive Value of Plasma BK Virus-DNA Load for Hemorrhagic Cystitis in Pediatric Patients after Stem Cell Transplantation. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 2015; 4: 134–142.
56. Jagannath S., Sachithanandham J., Ramalingam V. V., Demosthenes J. P., Abraham A. M., Zachariah A. et al. BK virus characterisation among HIV-1-Infected individuals and its association with immunosuppression. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2018; 36(2): 172-177.
57. Gorbatenko Ye.V., Momynaliyev K.T., Gribanov O.G., Babenko N.N., Kaabak M.M. Poliomavirus (BKV) u retsiptientov s transplantirovannoy pochkoy (obzor literatury). *Nefrologiya i dializ.* 2010; 12(3): 164-173. (In Rus)
58. de Assis P. G., de Souza Carvalho C. E., Soares da Mota e Silva M. et al. DNA detection of JC and BK virus in archival urine cytospin slides. *Journal of Medical Virology.* 2018; 90(3): 599-603.
59. Tan S. K., Huang C., Sahoo M. K., Weber J., Kurzer J., Stedman M. R. et al. Impact of pretransplant donor BK viruria in kidney transplant recipients. *The Journal of Infectious Diseases.* 2019; 220(3): 370-376.
60. Andrews C.A., Shah K.V., Daniel R.W. et al. A serological investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allografts. *J Infect Dis.* 1988; 158: 176–181.
61. Nicleleit V., Singh H. K., Randhawa P., Drachenberg C. B., Bhatnagar R., Bracamonte, E. et al. The Banff Working Group classification of definitive polyomavirus nephropathy: morphologic definitions and clinical correlations. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2018; 29(2): 680.
62. Nankivell B. J., Renthawa J., Shingde M., Khan A. et al. The importance of kidney medullary tissue for the accurate diagnosis of BK virus allograft nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology.* 2020; 15(7): 1015.
63. Dedyulya K.L., Amvros'yeva T.V., Poklonskaya N.V., Bogush Z.F., Zemlyanskiy V.A., Lozyuk S.K. Test-sistema dlya diagnostiki BK virusnoy infektsii cheloveka metodom polimeraznoy tsepnoy reaktsii v rezhime «real'nogo vremeni». *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye.* 2015; (3):58-60. (In Rus)
64. Amvros'yeva T. V., Khilo A. N., Poklonskaya N. V. i dr. Vektornaya konstruktsiya pBK-1, 2VT dlya ispol'zovaniya v kolichestvennoy genodiagnostike BK virusnoy infektsii. *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk.* 2014; 4: 14-19. (In Rus)
65. Matveyev A., Ragimov A., Kaabak M., Dashkova N., Salimov E., Babenko N., Matveyeva N. Monitoring VK-virusa u retsiptientov v techeniye 1-go goda posle allogennoy transplantatsii pochki. *Vrach.* 2018; (5): 84-87. (In Rus)
66. Dalianis T., Ljungman P. Full myeloablative conditioning and an unrelated HLA mismatched donor increase the risk for BK virus-positive hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplanted patients. *Anticancer research.* 2011; 31(3): 939-944.
67. Limaye A.P., Smith K.D., Cook L. et al. Polyoma virus nephropathy in native kidneys of non renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5: 614–620.
68. <https://www.nibsc.org/documents/ifu/14-212.pdf> (дата обращения 09.02.2023).

Авторский коллектив:

Прилепская Диана Ринатовна — научный сотрудник научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; тел.: 8(495) 974-96-46 доб. 2329, e-mail: prilepskaya.d@cmd.su

Домонова Эльвира Алексеевна — руководитель научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.б.н.; тел.: + 7(495) 974-96-46 доб. 1141, e-mail: elvira.domonova@pcr.ms