

Полиомавирус (ВКV) у реципиентов с трансплантированной почкой

(Обзор литературы)

Е.В. Горбатенко¹, К.Т. Момыналиев^{2,3}, О.Г. Грибанов³, Н.Н. Бабенко⁴, М.М. Каабак⁴

¹ НПФ «Литех», г. Москва, Россия

² Национальный центр биотехнологий РК, г. Астана, Республика Казахстан

³ НИИ физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, г. Москва

⁴ Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН, г. Москва

BK virus in renal transplant recipients

Review

E.V. Gorbatenko¹, K.T. Momynaliev^{2,3}, O.G. Gribanov³, N.N. Babenko⁴, M.M. Kaabak⁴

¹ Lytech Ltd, Moscow

² National Center for Biotechnology, Astana, Republic of Kazakhstan

³ Research Institute for Physical and Chemical medicine, Moscow, Russia

⁴ National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Ключевые слова: полиомавирус, трансплантация, нефропатия, иммуносупрессия, диагностика.

Трансплантация почки является методом лечения пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Выживаемость реципиентов и трансплантата в последнее время значительно увеличилась за счет разработки новых протоколов иммуносупрессии, которые позволяют снизить количество случаев острого отторжения трансплантированного органа, однако на этом фоне большое значение приобретают посттрансплантационные инфекции. Наибольшее значение в последнее время приобрел полиомавирус (ВКV), который ассоциирован с нефропатией (ВКVAN). Приблизительно у 30–60% пациентов с ВКV-нефропатией наблюдается потеря трансплантата. Диагноз ВК-инфекции базируется на комбинации показателей: обнаружения клеток с вирусными включениями («decoy cells») в моче, вируса в моче/крови и типичных гистологических изменений при интерстициальном нефрите. Лечение ВКV-нефропатии состоит в снижении доз иммуносупрессивной терапии и антивирусной терапии цидофовиром или лефлуномидом или их комбинацией. Раннее выявление полиомавируса и соответствующее снижение иммуносупрессивной терапии обеспечивает лучшую выживаемость почечного трансплантата.

Renal transplantation is the treatment of choice for patients with end-stage renal disease. Recipient and allograft survival have improved with better immunosuppressant protocols reducing acute allograft rejection. However post-transplant infections became more important and severe. An emerging problematic virus in the past decade is the polyoma virus BKV and BKV-associated nephropathy (BKVAN). From 30% to 60% of patients with BKVAN develop graft failure. The diagnosis of BKV infection is based on the combination of the presence of urinary decoy cells, virus in the urine/blood, and typical renal histological findings of interstitial nephritis. The treatment of BKVAN includes reduction in immunosuppression and antiviral therapy with cidofovir or leflunomide or a combination of both. The combinations of the early diagnosis with appropriate reduction in immunosuppressive therapy improves outcome.

Key words: polyoma virus BKV, transplantation, BKV-associated nephropathy, immunosuppression, diagnostic tools.

ВКV-ассоциированная нефропатия (ВКVAN), причиной которой является полиомавирус ВК (ВКV), – одно из существенных осложнений у пациентов с трансплантированной почкой. ВКVAN развивается у 1–10% реципиентов почки, что приводит к необратимой потере трансплантата у 45% реципиентов в течение 6 месяцев с момента установления ВКVAN [10, 14, 44].

Первичное инфицирование ВКV происходит в раннем возрасте с пиком 2–5 лет и сопровождается симптомами, характерными для инфекции верхних дыхательных путей. После исчезновения первичной инфекции вирус переходит в латентную фазу и перемещается в почечную ткань, прежде всего в клетки тубулярного эпителия и клетки эпителия

мочевого пузыря [13], а также уретру. Большинство детей становятся ВКV-серопозитивными примерно к 10 годам [2], а среди здорового взрослого населения ВКV-серопозитивные индивидуумы составляют от 60 до 80%. Основные пути передачи вируса – воздушно-капельный, орально-фекальный, вертикальная передача через плацентарный барьер и трансплантация органов. Асимптоматическая реактивация вируса может происходить в иммунокомпетентной популяции, при этом транзиторная ВК-вирурия обнаруживается у 15% [43, 68]. Напротив, у пациентов с почечным трансплантатом ВКV-реактивация ведет к системной инфекции с ВК-виремией и развитием тубулоинтерстициального нефрита. ВК-виремия достигает 20% в течение первого года

Адрес для переписки: 119435, Москва, Малая Пироговская, д. 1А. Горбатенко Елена Владимировна
E-mail: egorbatenko@gmail.com

после трансплантации [16], что выше, чем частота острых отторжений (13%), зафиксированных в 2003 г. [63].

В данном обзоре обсуждается патогенез, клинические особенности, терапия, а также методы диагностики BKV-инфекции.

Особенности BK-вируса

BK-вирус впервые был выделен Gardner и его коллегами в 1971 г. от пациента с трансплантированной почкой [31]. С тех пор в течение следующих 24 лет были только единичные сообщения об этом вирусе, пока Purigalla и его коллеги не описали первый случай BK-ассоциированной нефропатии в трансплантированной почке в 1995 г. [71]. Это исследование впоследствии вызвало всплеск случаев выявления BKV-нефропатий (BKVAN) в трансплантационных центрах США [3, 10, 39, 45, 61, 74]. Ключевой фактор, который мог бы объяснить увеличение количества BKVAN, остается неясным. Предполагается, что введение в практику иммуносупрессивных препаратов типа микофенолата мофетила (MMF) и такролимуса (Тас) могло спровоцировать увеличение случаев BKVAN [64, 65, 74]. Однако эта инфекция также была обнаружена у пациентов, которые никогда не получали MMF и Тас, так же как и у тех пациентов, которые получали сиролимус или стероидную терапию.

BKV принадлежит к семейству вирусов полиомавириды (polyomaviridae). Существуют два типа полиомавирусов человека: JC-вирус, который чаще всего проявляется как вирусная энцефалопатия, и BK, который манифестирует как вирусный нефрит (рис. 1). Обозначение JC и BK представляют инициалы пациентов, у которых они были первоначально обнаружены. Существуют и другие типы полиомавируса, например крысиный, известный как крысиный полиомавирус, и обезьянья форма, которая известна как обезьяньи вирус (SV) 40.

Геном вирусов семейства полиомавириды представлен кольцевой двухнитевой 5000 пар нуклеотидов (п.н.) ДНК, которая реплицируется в двух направлениях в ядре клеток хозяина (рис. 2) [77]. Гены полиомавируса кодируют ранние регуляторные белки – малый и большой Т-антиген – и поздние белки, которые включают капсидные белки – VP1, VP2 и VP3 и агнопротеин, который регулирует репликацию вируса и разрушение клеток хозяина [4, 50].

Оболочка вируса состоит из 72 VP1-пентамеров, каждый из которых связан с VP2- или VP3-белком. VP1 связывается с рецепторами клеточной поверхности, содержащими сиаловые кислоты [33]. Ганглиозиды GD1b, GT1b и α(2,3)-сиаловая кислота гликопротеина являются рецепторами для BKV [27, 58], тогда как α(2,6)-сиаловая кислота и серотониновый рецептор 5HT2A связывают JCV [29, 32]. После прикрепления BKV интернализируется в клетку за счет везикулярного эндоцитоза, тогда как JCV проникает в клетку за счет клатрин-опосредованного эндоцитоза [51, 67]. После попадания в клетку вирус проникает в ядро, в результате чего развивается латентная или литическая вирусная инфекция. Хотя JCV локализуется в уротелиуме и довольно часто реактивируется, однако он редко является причиной нефропатий [28, 94]. Поэтому дальнейшее обсуждение будет сфокусировано на BK-вирусе.

Патогенез BKV-инфекции

У пациентов с почечным трансплантатом реактивированный BKV может быть собственным или получен от донора. Часто реципиенты с BKV-инфекцией имеют тот же самый генотип вируса, как и донор, что свидетельствует о трансмиссии вируса от донора. У реципиентов, донор которых имел высокий титр антител к BKV, более вероятно развитие BKV-инфекции, чем при доноре с низкими титрами [12, 49]. Повреждение трансплантата в результате реперфузионной травмы, нарушения оттока мочи или перенесенного острого отторжения также может вызвать реактивацию вируса. Было обнаружено, что у реципиентов почечного трансплантата со стенозом мочеточника чаще встречается BKV-инфекция [92]. Остается непонятной взаимосвязь этих состояний – вирусная инфекция вызывает стеноз мочеточника или поврежденный повышенным давлением мочи уретерий способствует реактивации вируса. В случае отторжения также неясно, что в большей степени способствует развитию инфекции – повреждение почки в результате отторжения или увеличение иммуносупрессии, предпринятое для лечения отторжения [6]. У человека повреждение почки может быть следствием ишемии.

Потенциальными факторами, которые вносят вклад в

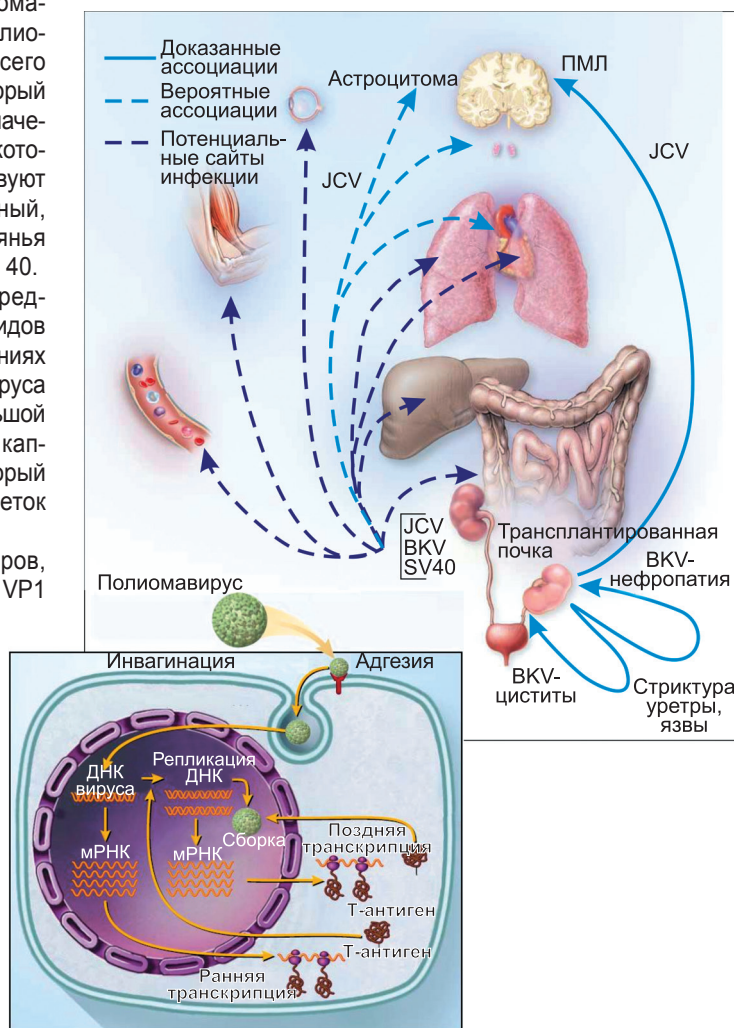


Рис. 1. Жизненный цикл BK-вируса и его локализация в различных органах

развитие BKVAN, могут быть комбинации (1) неэффективного иммунного контроля, опосредованного Т-лимфоцитами, (2) отсутствия гуморального иммунитета к BKV, (3) молекулярно-генетической вариабельности вируса и (4) аллоиммунной активации.

Выяснение роли клеточного иммунитета в развитии BKV-инфекции остается одной из наиболее важных задач в последнее время. Comoli и др. [23] показали, что, несмотря на значительный титр BKV-антител, рекуррентная BKV-виремия ассоциирована с низким уровнем INF-g-секретирующих лимфоцитов. Таким образом, полученные данные свиде-

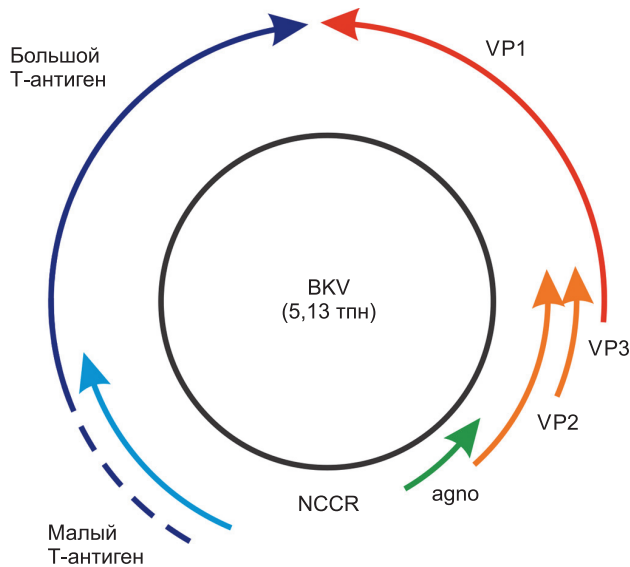


Рис. 2. Функциональная организация генома BK-вируса

тельствуют, что потеря протективного иммунитета против BKV обуславливает развитие активной BKV-инфекции и влияет на прогрессирование BKVAN. Prosser и др. [69] использовали IFN-g-ферментно-опосредованный иммуносорбентный метод (ELISPOT) для измерения клеточного иммунного ответа на Т-антиген BKV у пациентов с BKVAN во время и после полного исчезновения инфекции. В результате было зафиксировано, что полное исчезновение признаков вирусной инфекции сопровождалось увеличением на 400% активности INF-g, т. е. **восстановление клеточного иммунного ответа на Т-антиген** коррелировало с подавлением BKV-инфекции.

Вирусные белки большого Т-антигена и VP1 содержат эпитопы, которые ответственны за узнавание CD4⁺- и CD8⁺-клеток [70, 75]. Следует напомнить, что способность BKV к размножению определяется связыванием большого Т-антигена с продуктами опухоли-подавляющих генов, особенно p53, которые регулируют клеточный цикл. Provenzano и др. [70] изучили CD8⁺-Т-иммунный ответ на фрагмент большого Т-антигена, который связывает p53, в группе пациентов HLA-A*0201⁺. В результате было показано, что специфические сайты внутри большого Т-антигена, которые участвуют в связывании p53, действительно увеличивают CD8⁺-Т-иммунный ответ. Chen и др. [22] показали, что два эпитопа VP1-белка также отвечают за узнавание цитотоксических Т-лимфоцитов. Эти эпитопы достаточно

нестабильно узнаются цитотоксическими Т-лимфоцитами у здоровых индивидуумов по сравнению с реципиентами почечных трансплантатов. Было показано, что у пациентов с виремией и повышенным уровнем креатинина наблюдается значительное количество BKV-антител, но слабый цитотоксический Т-клеточный ответ. Однако у пациентов с низким уровнем антител, но со значительным Т-клеточным ответом виремия исчезает и креатинин снижается до значений, предшествовавших BKV-нефропатии.

Leuening и др. [54] предполагают, что вирусный агнопротеин также содержит эпитопы, которые способны снижать активность Т-клеток. Это предположение основано на том, что количество вирусного агнопротеина достигает наибольших значений после инфекции. С помощью ELISpot (*enzyme-linked immunospot*) была показана незначительная секреция INF-g как у здоровых индивидуумов, так и на агнопротеин вируса у пациентов с почечным трансплантатом, т. е. агнопротеин BKV, экспрессия которого достаточно значительна *in vivo*, плохо распознается иммунной системой.

Клеточный иммунный ответ может также вносить вклад в дисфункцию трансплантата. Manpon и др. [59] показали, что транскрипция генов, экспрессия которых повышается при фиброзе, таких как TGF- β , MMP2 и MMP9, так же как и маркеров эпителиально-мезенхимальной трансформации, была достоверно выше в группе пациентов с BKVAN по сравнению с группой пациентов, у которых наблюдалось острое отторжение трансплантата. Hammer и др. [35] показали, что у реципиентов с вирусной нагрузкой >250 000 копий/мл в периферической крови персистируют BKV-специфические CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетки. Кроме того, специфический Т-клеточный ответ был обнаружен в клетках, инфицирующих трансплантат.

Гуморальный иммунитет может играть существенную роль в патогенезе BKVAN. Хотя от 60 до 80% реципиентов являются BKV-серопозитивными перед трансплантацией, присутствие BKV-специфических антител не предотвращает развитие BKV-инфекции [16, 34]. BKV-серонегативность также является риск-фактором BKV-вирурии [34] и нефропатии [83] у детей. У взрослых в случае серопозитивного донора и серонегативного реципиента (BKV D⁺/R⁻) серологически подтвержденная BKV-инфекция развивается в 43% случаев [81]. Bohl и др. [12] показали, что у серопозитивных реципиентов, в случае если донор также был серопозитивным (BKV D⁺/R⁺), BKV-вирурия встречалась довольно часто (50%). В обоих исследованиях только у 10% серонегативных реципиентов в случае серонегативных доноров развивалась BKV-инфекция. Таким образом, BKV-антитела играют роль не только в иммунном ответе, но также могут быть индикаторами реактивации вируса.

Частота встречаемости BKVAN у реципиентов почечного трансплантата намного больше, чем у реципиентов печени и сердца, что свидетельствует об аллоиммунной активации в почечном трансплантате с BKV. Awadalla и др. [7] показали, что частота встречаемости BKVAN коррелирует со степенью HLA-несовместимости. Lee и др. [53] на модели мыши с трансплантатом и полиомавирусом показали, что полиомавирусный нефрит обнаруживается только при аллоиммунной активации. Таким образом, субклиническая аллоиммунная активация в почечном трансплантате может являться триггером репликации вируса и развития нефрита и таким образом объяснить, почему этот процесс специфичен для почечного трансплантата.

Интересно, что существует обратная связь между

уровнем HLA-совпадений (HLA match) и выживаемостью трансплантата у пациентов с BKVAN [26]. Пациенты со стабильной функцией трансплантата характеризовались значительно меньшей совместимостью HLA-антигенов (среднее значение 1,5) по сравнению с пациентами, потерявшими трансплантат (среднее значение 2,87, $p = 0,001$). Заметное снижение случаев потери трансплантата было отмечено для пациентов, которые вообще не имели HLA-совпадений, по сравнению с другими пациентами с любой степенью HLA-совпадений ($p = 0,003$). По мнению авторов, отсутствие HLA-совпадений влияет на способность хозяина поддерживать эффективный противовирусный цитотоксический иммунный ответ. В то же время адекватный противовирусный клеточный ответ в случае полного или частичного HLA-совпадения между трансплантированной почкой и реципиентом ведет к значительному повреждению почечной ткани и потере трансплантата вследствие значительного воспалительного ответа, даже если вирусная инфекция эффективно контролируется.

Таким образом, патогенез BKV-инфекции, вероятно, определяется состоянием клеточной и гуморальной иммунной системы, аллоиммунной активацией наряду с тропизмом BKV к почечным тубулярным эпителиальным клеткам.

Клинические особенности BKV-инфекции

Диагноз BKV-инфекции основывается на обнаружении цитопатических эффектов вируса (десоу клеток в моче), прямом обнаружении вируса в крови, моче, и/или почечной ткани, специфических антител к BKV и гистологических изменений (рис. 3). Возможности и ограничения каждого метода приведены в таблице.

Десоу клетки в моче – хороший диагностический скрининговый тест, но положительная предиктивная ценность метода 20%. Таким образом, обнаружение атипичных клеток может являться подтверждением присутствия BKV в уротелиуме, но не подтверждает диагноз BKVAN [41].

Циркулирование ДНК BKV в плазме было найдено у 10–40% реципиентов почки [16, 46]. Обнаружение вирусемии методом ПЦР – надежный тест на подтверждение нефрита, поскольку в 100% случаев BKVAN обнаруживается вирусемия. Однако положительная предиктивная ценность в диагностике BKVAN – только 60%. Вирусемия обнаруживается у 30–50% реципиентов почечных трансплантатов [41, 66]. Следует отметить, что, как правило, титр BKV в моче в 100 раз выше, чем в плазме. Аналогично обнаружению ДНК BKV в крови обнаружение ДНК BKV в моче имеет хорошую отрицательную прогнозирующую ценность, но низкую положительную ценность. Альтернативный подход состоит в том, чтобы амплифицировать мРНК VP1 вируса (mRNA) в моче для оценки степени активности вируса BKV [24], для которого положительная и отрицательная прогнозирующая ценность >90%; однако при этом необходимо подтверждение дальнейшими исследованиями. Уровень корреляции ДНК BKV в плазме с BKVAN остается спорным. Hirsch и др. [41] показали, что если количество копий ДНК BKV больше 7000, то тогда можно уверенно связать вирусемию с острым BKVAN. Однако BKVAN может наблюдаться при копийности вируса <1000 копий или вообще без детектируемой вирусемии [56]. Причина данного феномена остается неизвестной, но может быть связана с отсутствием стандартизированной оценки ДНК BKV, что и приводит к межлабораторным вариациям.

Золотым стандартом в диагностике BKVAN является

гистологическое исследование. Диагноз BKVAN устанавливается при наличии цитопатического эффекта вируса с выраженным воспалением. На ранних стадиях воспаление, вызванное вирусом, является фокальным. Преобладание фиброзных изменений с минимальными воспалительными изменениями отмечается на поздней стадии воспаления [25]. Обычно гистологическая картина представлена интерстициальным нефритом, а в инфильтратах присутствуют мононуклеарные клетки, плазмодциты, некротический тубулярный эпителий, гомогенные внутриядерные тельца включения [1]. Более подробно с картиной гистологических изменений при BK-инфекции можно ознакомиться в работе А.В. Суханова [1]. Следует отметить, что интерстициальное воспаление не всегда может быть четко дифференцировано от острого отторжения. Иммуногистохимическое окрашивание срезов с помощью SV40 используется как непрямой метод для подтверждения присутствия BKV в почечной ткани. Другой метод, который может использоваться для разграничения острого отторжения от BKVAN – иммуногистохимическое окрашивание биопсий анти-HLA-DR, обнаружение комплексов свидетельствует об остром отторжении [15, 20]. Обнаружение CD20⁺-лимфоцитов (В-лимфоциты) при исследовании гистологических срезов является подтверждением BKV-инфекции. Кроме того, степень воспалительного процесса или его хронизация может быть дифференцирована на основании выраженности воспалительного ответа и фиброза.

Высокая распространенность BKV-инфекции среди населения исключает обнаружение BKV с помощью антител как диагностического теста на BKVAN [5]. Диагностическая значимость иммуноглобулинов М (IgM) в диагностике острой BKVAN остается до конца не выясненной. В работе Nagihara и др. [37] была проведена оценка информативности BKV-специфических антител наряду с ДНК BKV среди пациентов с BKVAN. Пациенты с BKVAN имели очень высокий титр ДНК BKV и низкий титр BKV-специфических IgG. У выздоровевших пациентов вирусные копии не обнаруживались, тогда как уровень BKV-специфических IgG был значимым.



Рис. 3. Типы и частота встречаемости BKV-инфекции у реципиентов почечного трансплантата

Диагностика ВК-вирусных нефритов [36]

Тест	Детекция	Комментарий
Цитология мочи	Присутствие десоу клеток	Встречается у 40–60% реципиентов, хороший скрининговый тест, положительная предиктивная ценность ~ 20%
Виремия (ДНК ВКВ в плазме)	Копии >7000 на мл плазмы	Встречается у 10–20% реципиентов, хороший скрининговый тест, полож. предиктивная ценность ~ 60%
Вирурия (ДНК ВКВ в моче)	Кол-во копий в 100 раз выше, чем в плазме	Встречается у 30–50% реципиентов, хороший скрининговый тест, полож. предиктивная ценность ~40%
мРНК ВКВ в моче (активная форма)	Кол-во копий мРНК	Научно-исследовательский метод, требует подтверждения другими методами
ДНК ВКВ в биопсии почки	Детекция ДНК ВКВ в биопсии почки	Отрицательная предиктивная ценность 100%, позитивная ~ 70%
Гистология почки	Воспалительные изменения с цитопатическим эффектом, полож. иммунопероксидазная реакция с SV40, CD20-лимфатические инфильтраты	«Золотой» стандарт, инвазивная процедура, хронический процесс с минимальным цитопатическим эффектом, мимикрирует под острое отторжение
Специфические антитела к ВКВ	Диагностический уровень IgM и IgG?	Наблюдается в 80–90% общей популяции

Вероятно, что комбинация ВКВ-специфических антител и ДНК ВКВ может быть новым подходом в диагностике ВКВАН.

Естественная история развития ВКВАН изменяется от одного клинического случая к другому. Своевременная диагностика ВКВАН может быть отсрочена вследствие ошибочного диагноза острого отторжения, нехватки знаний об этой болезни до середины 1990-х и ограниченного использования диагностических тестов, таких, как детекция ДНК/РНК ВКВ и ВКВ-специфических антител. Между тем своевременное использование соответствующих диагностических методов типа ВКВ ДНК и ВКВ-специфических антител способно предотвратить подобные случаи, например за счет снижения доз иммуносупрессии.

ВК-вирус в посттрансплантационном периоде

Хотя в настоящее время происходит активное накопление экспериментальных данных относительно ВКВ-инфекции у реципиентов почечных трансплантатов, значение ВКВ-инфекции у детей после трансплантации почки выяснено не полностью. Ginevri и др. [34] провели ретроспективное исследование, в котором определяли вирусную нагрузку ВКВ в сыворотке и моче у 100 детей с почечными трансплантатами. ВКВ-вирурия была обнаружена у 26% реципиентов, а виремия только у 5%. Авторы также показали, что серонегативный статус реципиентов и использование микофенолата мофетила в качестве базовой терапии являются факторами, непосредственно ассоциированными с ВКВАН. В работе Smith и др. [83] была проведена оценка клинических и вирусологических особенностей ВКВ-инфекции у педиатрических реципиентов. Гистологически подтвержденная ВКВАН была обнаружена у 6 из 173 (3,5%) реципиентов, у которых она развивалась в среднем в течение 15 месяцев. У этих пациентов была выявлена вирурия ($6,1 \times 10^6$ копий/мл), виремия ($2,1 \times 10^4$ копий/мл). Авторы также показали, что у ВКВ-серонегативных реципиентов достоверно развивалась ВКВАН ($p = 0,01$).

Единственное педиатрическое исследование до настоящего времени, в котором проводился мониторинг JC- и ВК-полиомавирусов в крови и моче, было проведено среди 46 детей с трансплантированными почками [38]. В этом исследовании только у двоих пациентов была диагностирована ВКВАН, у 20% была найдена ВКВ-вирурия и у 17% JCV-вирурия без ассоциированных почечных нарушений.

Hirsch и др. [41] исследовали ассоциацию между ВКВ-репликацией и развитием ВКВАН (средний возраст пациентов 51 год). В результате в проспективном исследовании 78 пациентов, принимающих такролимус ($n = 37$) и MMF ($n = 41$), было показано, что ВКВ может являться вторичной инфекцией у большинства пациентов. Авторы оценивали появление десоу клеток в моче и количество ВКВ в моче и плазме на 3, 6, 9 и 12-й месяцы после трансплантации. Было найдено, что атипичные клетки в моче присутствовали у 20,5% пациентов в среднем на 16-й неделе после трансплантации, ВКВ-виремия у 12,8% пациентов в среднем на 23-й неделе и ВКВ-нефропатия с подтвержденной биопсией была найдена в 6,4% случаев (в среднем на 28-й неделе). Таким образом, скрининг мочи на присутствие атипичных клеток имел 100% чувствительность, но только 71% специфичности в диагностике ВКВ-нефропатии, а положительная прогнозирующая ценность метода составила 29%. Nickleleit и др. [66] получили схожие результаты в проведенном ретроспективном анализе 9 реципиентов с ВКВ-нефропатией по сравнению с 41 реципиентом с хорошей функцией трансплантата и 17 пациентами с ВИЧ-1 в стадии С3, которые являлись иммунокомпенсированной группой контроля. Все девять ВКВАН-пациентов были ДНК ВКВ-положительными по сравнению с двумя пациентами из группы с устойчивой функцией трансплантата и ни с одним из группы ВИЧ-1.

Интересна динамика вирусной нагрузки у реципиентов почечного трансплантата [8]. С помощью метода количественной ПЦР были проанализированы образцы мочи и крови на наличие ДНК ВКВ у 233 реципиентов спустя 0,5, 1, 2, 3, 6, 9 и 12 месяцев после трансплантации. В результате было обнаружено, что вирус появляется в моче в среднем на 5-й (2–41-й) неделе после трансплантации. Реактивация вируса в сыворотке обнаруживается в среднем на 10-й (5–51-й) неделе. У исследованной группы пациентов ВК-вирурия, как правило, наблюдалась за 6 (2–10) недель до виремии. Максимальный пик вирусной нагрузки $1,7 \times 10^8$ копий/мл мочи наблюдался в среднем на 10-й (4–42-й) неделе, за которой следовал пик $8,9 \times 10^5$ копий/мл в сыворотке на 24-й (1–52-й) неделе. У подавляющего большинства пациентов снижение титра вируса или избавление от него происходило после снижения иммуносупрессии в среднем на 21-й (3–52-й) неделе и 26-й (9–25-й) неделе в моче и сыворотке соответственно. Таким образом, в этой работе было подтверждено, что ВКВ-вирурия всегда пред-

шествует ВКВ-виремии [40].

Классические патологические изменения, которые требуются для постановки диагноза ВКВАН, связаны с включением (инклюзией) вируса в эпителиальные клетки почки, увеличением ядра и отделением клеток от базальной мембраны канальцев с ее обнажением, положительной иммуногистохимической реакцией большого Т-антигена в ядрах эпителиальных клеток канальцев с ВКВ-специфическими моноклональными антителами или антителами к SV40. Анализ 124 биопсий с ВКВАН показал достаточно широкий спектр почечных изменений [19]. В этом исследовании вирусный цитопатический эффект в париетальном эпителии боуеновой капсулы был найден в 17% биопсий, а иммуногистохимия показала инфекцию эпителия боуеновой капсулы дополнительно еще в 12% биопсий. Кроме того, клеточные изменения в виде полулуний были найдены в 12% образцов, расширение мезангиального матрикса в 23% биопсий, аневризматическое расширение клубочковых капилляров в 28%, ишемическая гломеруллопатия в 62%.

Tong и др. [88] проспективно исследовали 37 почечных реципиентов и оценивали роль герпес-вирусов (CMV, HHV-6 и HHV-7) и ВКВ в развитии хронической нефропатии трансплантата. Авторы показали, что CMV достоверно является причиной ранней дисфункции трансплантата (в среднем на 6-й месяц после трансплантации), тогда как хроническая нефропатия определяет позднюю недостаточность трансплантата (на 3-й год после трансплантации).

Ramos и др. [73] определяли эффективность повторной трансплантации в среднем через 13,3 месяца после потери первого трансплантата вследствие ВКВАН, оценивая результат повторной почечной трансплантации у 10 пациентов в пяти центрах. У семи из 10 пациентов была проведена нефрэктомия первого трансплантата и использована схожая схема иммуносупрессии. Рецидив ВКВАН произошел у одного пациента (10%), но почечную функцию удалось стабилизировать после сокращения иммуносупрессии и применения цидофовира в качестве поддерживающей терапии. Было высказано предположение, что риск рецидивов ВКВАН равен общему риску популяции с трансплантированными почками и особо не связан с нефрэктомией трансплантата или иммуносупрессивной терапией. Развитие ВКВ-нефропатии может произойти и в нативных почках у пациентов с непочечными трансплантатами [56]. Это было подтверждено и в исследовании 13 реципиентов с трансплантированным сердцем, у которых наблюдалось существенное ухудшение почечной функции [79]. Таким образом, необходимо принимать во внимание потенциальную роль ВКВАН в дифференциальном диагнозе почечной дисфункции у непочечных реципиентов.

Лечение ВКВ-инфекции

Цель терапии ВКВ-инфекции состоит в том, чтобы элиминировать вирус для сохранения почечной функции и предотвращения острого или хронического отторжения. Лечение ВКВ-инфекции заключается в изменении протокола иммуносупрессии с или без антивирусной терапии. При этом могут использоваться различные стратегии, включая снижение или отмену ингибиторов кальциневрина и/или адьювантную терапию, замену MMF на азатиоприн, сиролимус или лефлуномид или замену такролимуса на циклоспорин [3, 72, 78, 92]. Важно, что, по-видимому, ВКВАН развивается менее часто, когда используется нестероидный поддерживающий протокол [17, 60]. Следует отметить, если ВКВ-нефропатия

диагностируется в первые шесть месяцев после трансплантации и при этом уровень креатинина является стабильным, то выживаемость трансплантата значительно выше, чем когда диагноз ставится позднее или уровень креатинина увеличивается.

Снижение иммуносупрессии для освобождения от вируса балансирует с риском развития острого или хронического отторжения. Vreppan и др. [16] показали, что превентивное снижение иммуносупрессии после детекции виремии предотвращает ВКВАН без значительного увеличения риска отторжения. Виремия исчезала у 22 (96%) из 23 реципиентов, эпизод острого отторжения был зафиксирован только у одного пациента и был напрямую связан со снижением иммуносупрессии. Из 22 реципиентов, у которых исчезала виремия, в 32% случаев освобождение от вируса происходило до снижения иммуносупрессии, в остальных случаях исчезновение вируса происходило после снижения иммуносупрессии. Проспективный скрининг педиатрических реципиентов почки, проведенный Humes и Warshaw [47], показал, что виремия исчезала у 58% реципиентов после 50% снижения дозы микофенолата или сиролимуса и такролимуса. Интересно, что циклоспорин *in vitro*, но не такролимус *in vitro* способен ингибировать реактивацию ВКВ.

Следует отметить, что диагноз поздней ВКВАН (более шести месяцев после трансплантации) часто указывает на довольно серьезные гистологические изменения и, следовательно, функцию трансплантированной почки можно только стабилизировать или дисфункция может прогрессировать независимо от лечения. Значимость снижения или отмена одного или нескольких компонентов иммуносупрессии при поздней ВКВАН не совсем понятна. Ramos и др. [72] не нашли никаких достоверных различий в выживаемости трансплантата при снижении иммуносупрессии или ее продолжении или отмене такролимуса или MMF среди 67 пациентов, у которых был поставлен диагноз ВКВАН в среднем на $12,8 \pm 9,9$ месяц после трансплантации. Vasudev и др. [90] использовали эмпирический протокол иммуносупрессии и обнаружили, что улучшение функции почек после установления ВКВАН коррелирует больше со снижением дозы кальциневриновых ингибиторов, чем с общим снижением иммуносупрессии. В группу обследования входили пациенты, у которых был поставлен диагноз ВКВАН в среднем на 318-й день (48–1356). Также авторы обнаружили, что функция почек снижалась до 4,8 мл/мин/месяц перед установлением ВКВАН и затем до 0,7 мл/мин/месяц после 40% снижения иммуносупрессии. Восстановление или стабилизация почечной функции были отсрочены и происходили в среднем на 112-й день после диагноза ВКВАН. Однако у 46% реципиентов произошла потеря трансплантата. Снижение дозы адьювантов или ингибиторов кальциневрина у педиатрических пациентов, у которых была выявлена ВКВ-серопозитивность в среднем на 467-й день после трансплантации, не позволило добиться освобождения от виремии у 65% [47]. Снижение дозы адьювантов и ингибиторов кальциневрина у взрослых также не позволило добиться успеха в лечении тубулярной ВКВ-инфекции [18].

Антивирусная терапия лефлуномидом или цидофовиром может также использоваться наряду со снижением иммуносупрессии для лечения ВКВ-инфекции. Лефлуномид, оказывающий иммуносупрессирующее действие, используется в лечении ревматоидного артрита. Метаболит лефлуномида (A77 1726), как было показано, обладает антивирусными свойствами [42, 72]. Лечение этим препаратом позволяет

снизить количество циркулирующих вирусов, однако терапия более эффективна при отмене MMF и снижении дозы такролимуса [57]. Williams и др. [95] использовали левфлуноמיד в качестве антивирусной терапии у 17 пациентов с доказанной BKVAN. Все пациенты получали такролимус, преднизолон и микофенолата мофетил на момент диагноза BKVAN. После назначения левфлуномида MMF был отменен, иммуносупрессивная терапия поддерживалась такролимусом в пределах 4–6 нг/мл и преднизолоном без изменений дозировки. Начальные дозировки левфлуномида в первые пять дней составляли 100 мг/день, поддерживающая доза 20–60 мг/день для достижения уровня A77 1726 в крови 50–100 мкг/мл. В результате было показано, что A77 1726 в концентрации 40 мг/мл позволяет полностью избавиться или значительно снизить концентрацию вируса в крови и моче ($p < 0,001$). Необходимость поддержания левфлуномида в этих терапевтических дозах была подтверждена и в другом исследовании, в котором участвовали пациенты с BKVAN [86]. Однако остается неясным, является ли элиминация вируса результатом использования левфлуномида или же результатом снижения дозы иммуносупрессии. Следует отметить, что использование левфлуномида в клинической практике ограничено вследствие необходимости постоянного мониторинга функции печени для детекции токсического эффекта препарата и уровня A77 1726 для эффективного лечения BKV-инфекции.

Цидофовир – нуклеозидный аналог, который используется для лечения цитомегаловирусной инфекции, также обладает активностью против BKV. К сожалению, цидофовир обладает выраженным нефротоксическим эффектом, и поэтому его назначение всегда сопряжено с риском ухудшения почечной функции в перспективе [48, 52, 91]. Цидофовир может также назначаться в комбинации со сниженной иммуносупрессией, однако в этом случае судить о его эффективности достаточно затруднительно. В 2006 г. в Национальном институте аллергии и инфекционных заболеваний США начались проспективные, рандомизированные, контролируемые клинические исследования по изучению эффективности и безопасности использования цидофовира для лечения пациентов с BKVAN (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00138424>). Кроме того, эти исследования должны помочь определить максимальную дозу препарата, которую можно использовать для лечения BK-вирусной нефропатии. В исследование включены 48 пациентов (все старше 18 лет) с диагнозом BKVAN, установленным с помощью положительной ПЦР и биопсии трансплантата. Кроме того, у пациентов, включенных в исследование, снижение иммуносупрессии не имело успеха в лечении BK-инфекции. 32 пациента были сгруппированы случайным образом в три группы: 1-я группа получает цидофовир в дозе 0,25 мг/кг, 2-я группа – 0,5 мг/кг, третья группа – 1,0 мг/кг. Остальные 12 пациентов составляют группу плацебо. Следует отметить, что все дозы цидофовира меньше на 10–20% терапевтических доз, используемых для лечения цитомегаловирусной инфекции.

Перспективным в лечении пациентов с BKVAN может быть использование ритуксимаба, химерного моноклонального антитела мыши/человека, которое специ-

фически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Было показано, что в группе пациентов с BKVAN, которые получали ритуксимаб, не было никаких потерь трансплантата в течение 17 месяцев, в то время как в контрольной группе потери наблюдались у 46% реципиентов [9]. Внутривенное введение Ig (IVIg) с параллельным снижением дозы иммуносупрессии является достаточно успешным, однако эффективность IVIG остается непонятной, так как введение происходит на фоне снижения иммуносупрессии [80]. Wadei и др. [93] сообщили о своем опыте использования цидофовира и IVIG у пациентов с BKVAN. Они показали, что нет никаких преимуществ в переходе от такролимуса к циклоспорину, использовании цидофовира или IVIG-терапии у таких пациентов.

Хинолоны, ингибиторы ДНК-гираз, могут взаимодействовать с большим Т-антигеном [84] и оказывают антивирусное действие *in vitro* и *in vivo* против BKV [55, 76]. Через два месяца после 10-дневного курса гатифлоксацином у семи из 19 реципиентов с активной репликацией BKV наблюдалось снижение виремии [21]. Однако Thamboo и др. [87] не обнаружили никаких улучшений после 10-дневного курса ципрофлоксацина.

Заключение

Неясный патогенез BKV-инфекции, а также отсутствие безопасной и эффективной противовирусной терапии является указанием для разработки превентивных подходов для лечения этого заболевания. Превентивная стратегия включает идентификацию этого заболевания на основе ДНК BKV в крови и моче и упреждающее снижение иммуносупрессии у пациентов, у которых обнаружена виремия или вирурия. Высокая распространенность вирурии в противоположность виремии и отсутствие хорошей корреляции вирурии с BKVAN побуждают исследователей использовать виремию как маркер для превентивного снижения иммуносупрессивной терапии. Medipalli и др. показали, что посттрансплантационный скрининг и превентивное снижение иммуносупрессии позволяют остановить заболевание на ранней стадии и значительно увеличить выживаемость трансплантата у пациентов с BKVAN [62].

Большинство исследователей рекомендуют использовать комплексный подход в скрининге BKV-инфекции. Hirsch и др. [40] рекомендуют исследовать цитологию мочи (desou клетки), определять вирурию или оценивать количество

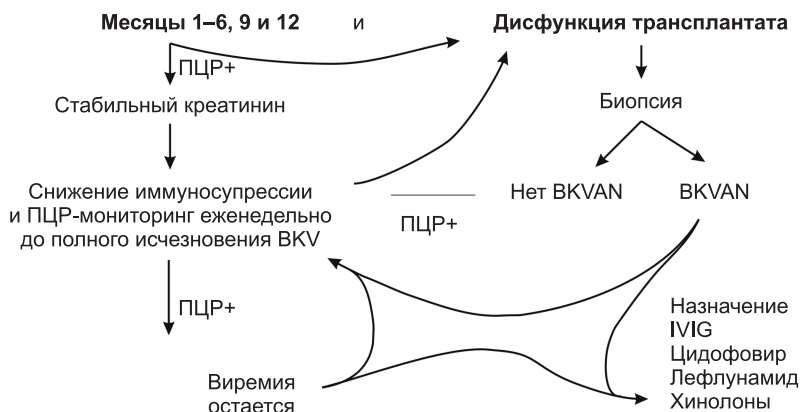


Рис. 4. Протокол скрининга ДНК BKV методом ПЦР в плазме

мРНК VP-1 в моче в течение первых двух лет с интервалом в 3 месяца после трансплантации или задокументированной дисфункции почки. Положительный тест при скрининге является указанием для проведения количественной оценки ДНК в моче (порог $>10^7$ копий/мл), мРНК VP-1 в моче (порог $6,5 \times 10^5$ копий/нг общей РНК) или нагрузки ДНК-вируса в плазме (порог $>10^4$ копий/мл). Если один из этих тестов превышает порог, необходимо провести биопсию трансплантата. Освобождение от BKV после терапевтического вмешательства происходит на 6–17-й день, что свидетельствует о том, что мониторинг вирусной нагрузки каждые 2–4 недели является достаточным [30]. Количественный скрининг ДНК BKV в плазме на 1, 3, 6, 12 и 24-й месяцы после трансплантации также является эффективным методом ранней диагностики нефрита [62, 91]. Альтернативная стратегия заключается во взятии биопсии, если клетки десоу обнаруживаются в моче более 3 месяцев [89]. Интересна стратегия, используемая Bohl и др. [11] для предотвращения BKVAN (рис. 4). В клинике исследователи проводят скрининг плазмы каждый месяц в течение первых 6 месяцев и затем на 9-й и 12-й месяцы после трансплантации, а также во время взятия биопсии или после изменения иммуносупрессии. При виремии и стабильной функции трансплантата иммуносупрессия подбирается эмпирически и затем проводится мониторинг до тех пор, пока уровень вирусной нагрузки не упадет или полностью не будет снижен (1–6 мес.). Биопсия трансплантата проводится при дисфункции трансплантата или при очень высокой виремии. Данная стратегия позволила снизить количество случаев BKVAN до одного из 700 при наблюдении в течение 5 лет.

Таким образом, скрининг BKV-инфекции с помощью цитологии мочи, ДНК BKV в моче или плазме или почечная биопсия являются эффективными в ранней диагностике BKVAN. Стратегия превентивного снижения иммуносупрессии основана на том, что вирурия предшествует виремии, которая в свою очередь предшествует обнаружению клинических признаков и гистологических подтверждений BKVAN. Детекция начальной фазы заболевания и модификация иммуносупрессии являются на сегодняшний день самым эффективным способом лечения BKV-инфекции.

Литература

1. Суханов А.В. Полиомавирусная нефропатия трансплантата // Нефрология и диализ. 2001. Т. 3. № 4.
2. Acott P.D. Polyoma virus in pediatric renal transplantation // *Pediatr Transplant*. 2006. Vol. 10. P. 856–860.
3. Ahuja M., Cohen E.P., Dayer A.M. et al. Polyoma virus infection after renal transplantation. Use of immunostaining as a guide to diagnosis // *Transplantation*. 2001. Vol. 71. P. 896–899.
4. Akan I., Sariyer I.K., Biffi R. et al. Human polyomavirus JC virus late leader peptide region contains important regulatory elements // *Virology*. 2006. Vol. 349. P. 66–78.
5. 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. Vol. 158. P. 176–181.
6. Atencio I.A., Shadan F.F., Zhou X.J. et al. Adult mouse kidneys become permissive to acute polyomavirus infection and reactivate persistent infections in response to cellular damage and regeneration // *J Virol*. 1993. Vol. 67. P. 1424–1432.
7. Awadalla Y., Randhawa P., Ruppert K. et al. HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients // *Am J Transplant*. 2004. Vol. 4. P. 1691–1696.
8. Babel N., Fendt J., Karavanov S., Bold G. et al. Sustained BK viruria as an early marker for the development of BKV-associated nephropathy: analysis of 4128 urine and serum samples // *Transplantation*. 2009. Vol. 88. P. 89–95.
9. Babel N., Hammer M.H., Stele L. et al. Anti CD 20-mAb (rituximab) may prevent the progression of BKV-associated nephropathy in renal transplant recipients // *Am J Transplant*. 2007. Vol. 7 [Suppl 2]. P. 541.
10. Binet I., Nickleleit V., Hirsch H.H. et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss // *Transplantation*. 1999. Vol. 67. P. 918–922.
11. Bohl D.L., Brennan D.C. BK virus nephropathy and kidney transplantation // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007. Vol. 2. Suppl 1. S36–46.
12. Bohl D.L., Storch G.A., Ryschewitsch C. et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia // *Am J Transplant*. 2005. Vol. 5. P. 2213–2221.
13. Boldorini R., Veggiani C., Barco D. et al. Kidney and urinary tract polyoma virus infection and distribution: molecular biology investigation of 10 consecutive autopsies // *Arch Pathol Lab Med*. 2005. Vol. 129. P. 69–73.
14. Bonvoisin C., Weekers L., Xhignesse P. et al. Polyomavirus in renal transplantation: A hot problem // *Transplantation*. 2008. Vol. 85. (7 suppl). S42.
15. Boratynska M., Dubinski B., Rybka K. et al. Immunocytological urinalysis and monocyte chemoattractant peptide-1 in renal transplant recipients with polyomavirus replication // *Transplant Proc*. 2006. Vol. 38. P. 151–154.
16. Brennan D.C., Agha I., Bohl D.L. et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction // *Am J Transplant*. 2005. Vol. 5. P. 582–594.
17. Bressollette-Bodin C., Coste-Burel M., Hourmant M. et al. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients // *Am J Transplant*. 2005. Vol. 5. P. 1926–1933.
18. Buehrig C.K., Lager D.J., Stegall M.D. et al. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy // *Kidney Int*. 2003. Vol. 64. P. 665–673.
19. Celik B., Randhawa P.S. Glomerular changes in BK virus nephropathy // *Hum Pathol*. 2004. Vol. 35. P. 367–370.
20. Celik B., Shapiro R., Vats A. et al. Polyomavirus allograft nephropathy: Sequential assessment of histologic viral load, tubulitis, and graft function following changes in immunosuppression // *Am J Transplant*. 2003. Vol. 3. P. 1378–1382.
21. Chandraker A., Ali S., Drachenberg C.B. et al. Use of fluoroquinolones to treat BK infection in renal transplant recipients // *Am J Transplant*. 2004. Vol. 4. P. 587.
22. Chen Y., Trofe J., Gordon J. et al. Interplay of cellular and humoral immune responses against BK virus in kidney transplant recipients with polyomavirus nephropathy // *J Virol*. 2006. Vol. 80. P. 3495–3505.
23. Comoli P., Azzi A., Maccario R. et al. Polyomavirus BK-specific immunity after kidney transplantation // *Transplantation*. 2004. Vol. 78. P. 1229–1232.
24. Ding R., Medeiros M., Dadhania D. et al. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine // *Transplantation*. 2002. Vol. 74. P. 987–994.
25. Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C., Hirsch H.H. et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load // *Am J Transplant*. 2004. Vol. 4. P. 2082–2092.
26. Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C., Mann D. et al. Negative impact of human leukocyte antigen matching in the outcome of polyomavirus nephropathy // *Transplantation*. 2005. Vol. 80. P. 276–278.
27. Dugan A.S., Eash S., Atwood W.J. An N-linked glycoprotein with alpha(2,3)-linked sialic acid is a receptor for BK virus // *J Virol*. 2005. Vol. 79. P. 14 442–14 445.
28. Eash S., Querbes W., Atwood W.J. Infection of vero cells by BK virus is dependent on caveolae // *J Virol*. 2004. Vol. 78. P. 11 583–11 590.
29. Elphick G.F., Querbes W., Jordan J.A. et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells // *Science*. 2004. Vol. 306. P. 1380–1383.
30. Funk G.A., Steiger J., Hans H.H. Rapid dynamics of polyomavirus type BK in renal transplant recipients // *J Infect Dis*. 2006. Vol. 193. P. 80–87.
31. Gardner S.D., Field A.M., Coleman D.V. et al. New human polyomavirus (BK) isolated from urine after transplantation // *Lancet*. 1971. Vol. 1. P. 1253–1257.
32. Gee G.V., Dugan A.S., Tsomaia N. et al. The role of sialic acid in human polyomavirus infections // *Glycoconj J*. 2006. Vol. 23 (1–2). P. 19–26.
33. Gee G.V., Tsomaia N., Mierke D.F. et al. Modeling a sialic acid binding pocket in the external loops of JC virus VP1 // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279. P. 49 172–49 176.
34. Ginevri F., De Santis R., Comoli P. et al. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: A single center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches // *Transplantation*. 2003. Vol. 75. P. 1266–1270.
35. Hammer M.H., Brestrich G., Andree H. et al. HLA type-independent method to monitor polyoma BK virus-specific CD4 and CD8 T-cell immunity // *Am J Transplant*. 2006. Vol. 6. P. 625–631.

36. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation // *Kidney Int*. 2006. Vol. 69 (4). P. 655–662.
37. Hariharan S., Cohen E.P., Vasudev B. et al. BKV specific antibodies and BKV DNA in renal transplant recipients with BKV nephritis // *Am J Transplant*. 2005. Vol. 5. P. 2719–2724.
38. Herman J., Van Ranst M., Snoeck R. et al. Polyomavirus infection in pediatric renal transplant recipients: evaluation using a quantitative real-time PCR technique // *Pediatr Transplant*. 2004. Vol. 8. P. 485–492.
39. Hirsch H.H. Polyomavirus BK nephropathy: a (re-)emerging complication in renal transplantation // *Am J Transplant*. 2002. Vol. 2. P. 25–30.
40. Hirsch H.H., Brennan D.C., Drachenberg C.B. et al. Polyoma-virus associated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations // *Transplantation*. 2005. Vol. 79. P. 1277–1286.
41. Hirsch H.H., Knowles W., Dickenmann M. et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients // *N Engl J Med*. 2002. Vol. 347. P. 488–496.
42. Hirsch H.H., 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*. 2001. Vol. 184. P. 1494–1495.
43. Hirsch H.H., Steiger J. Polyomavirus BK // *Lancet Infect Dis*. 2003. Vol. 3. P. 611–623.
44. Howell D.N., Smith S.R., Buttery D.W. et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients // *Transplantation*. 1999. Vol. 68 (9). P. 1279–1288.
45. Hussain S., Bresnahan B.A., Cohen E.P. et al. Rapid kidney allograft failure in patients with polyoma virus nephritis with prior treatment with antilymphocyte agents // *Clin Transplant*. 2002. Vol. 16. P. 43–47.
46. Hussain S., Orentas R., Walczak J. et al. Prevention of BKV nephritis by monitoring BK viremia in renal transplant recipients: a prospective study // *Graft*. 2004. Vol. 7. P. 28–30.
47. Hymes L.C., Warshaw B.L. Polyomavirus (BK) in pediatric renal transplants: Evaluation of viremic patients with and without BK associated nephritis // *Pediatr Transplant*. 2006. Vol. 10. P. 920–922.
48. Kadambi P.V., Josephson M.A., Williams J. et al. Treatment of refractory BK virus-associated nephropathy with cidofovir // *Am J Transplant*. 2003. Vol. 3. P. 186–191.
49. Kazory A., Ducloux D., Chalopin J.M. et al. The first case of JC virus allograft nephropathy // *Transplantation*. 2003. Vol. 76. P. 1653–1655.
50. Khalili K., White M.K., Sawa H. et al. The agnoprotein of polyomaviruses: A multifunctional auxiliary protein // *J Cell Physiol*. 2005. Vol. 204. P. 1–7.
51. Komagome R., Sawa H., Suzuki T. et al. Oligosaccharides as receptors for JC virus // *J Virol*. 2002. Vol. 76. P. 12 992–13 000.
52. Kuypers D.R., Vandooren A.K., Lerut E. et al. Adjuvant lowdose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients // *Am J Transplant*. 2005. Vol. 5. P. 1997–2004.
53. Lee E.D.H., Wang J., Dong Y. et al. Inability to clear polyoma virus in MHC disparate murine kidney transplant model results in accelerated graft rejection // *Am J Kidney Dis*. 2004. Vol. 4 [Suppl 8]. P. 599.
54. Leuenberger D., Andresen P.A., Gosert R. et al. Human polyomavirus type 1 (BK virus) agnoprotein is abundantly expressed but immunologically ignored // *Clin Vaccine Immunol*. 2007. Vol. 14. P. 959–968.
55. Leung A.Y., Chan M.T., Yuen K.Y. et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Clin Infect Dis*. 2005. Vol. 40. P. 528–537.
56. 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. Vol. 5. P. 614–620.
57. Lipshutz G.S., Flechner S.M., Govani M.V. et al. BK nephropathy in kidney transplant recipients treated with a calcineurin inhibitor-free immunosuppression regimen // *Am J Transplant*. 2004. Vol. 4. P. 2132–2134.
58. Low J.A., Magnuson B., Tsai B. et al. Identification of gangliosides GD1b and GT1b as receptors for BK virus // *J Virol*. 2006. Vol. 80. P. 1361–1366.
59. Mannon R.B., Hoffmann S.C., Kampen R.L. et al. Molecular evaluation of BK polyomavirus nephropathy // *Am J Transplant*. 2005. Vol. 5. P. 2883–2893.
60. Matas A.J., Kandaswamy R., Humar A. et al. Long-term immunosuppression, without maintenance prednisone, after kidney transplantation // *Ann Surg*. 2004. Vol. 240. P. 510–516.
61. Mathur V.S., Olson J.L., Darragh T.M. et al. Polyomavirus-induced interstitial nephritis in two renal transplant recipients: case reports and review of the literature // *Am J Kidney Dis*. 1997. Vol. 29. P. 754–758.
62. Medipalli R., Vasudev B., Zhu Y. et al. Improved outcomes of BKVN: Impact on BK virus surveillance protocol // *Am J Transplant*. 2007. Vol. 7 [Suppl 2]. P. 150.
63. Meier-Kriesche H.U., Li S., Gruessner R.W. et al. Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994–2004 // *Am J Transplant*. 2006. Vol. 6. P. 1111–1131.
64. Mengel M., Marwedel M., Radermacher J. et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: Influence of modern immunosuppressive drugs // *Nephrol Dial Transplant*. 2003. Vol. 18. P. 1190–1196.
65. Nickleleit V., Hirsch H.H., Binet I.F. et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: From latent infection to manifest disease // *J Am Soc Nephrol*. 1999. Vol. 10. P. 1080–1089.
66. Nickleleit V., Klimkait T., Binet I.F. et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 342. P. 1309–1315.
67. Pho M.T., Ashok A., Atwood W.J. JC virus enters human glial cells by clathrin-dependent receptor-mediated endocytosis // *J Virol*. 2000. Vol. 74. P. 2288–2292.
68. Polo C., Perez J.L., Mielnichuck A. et al. Prevalence and patterns of polyomavirus urinary excretion in immunocompetent adults and children // *Clin Microbiol Infect*. 2004. Vol. 10. P. 640–644.
69. Prosser S.E., Orentas R.J., Jurgens L. et al. Recovery of BK virus large T-antigen-specific cellular immune response correlates with resolution of BK virus nephritis // *Transplantation*. 2008. Vol. 85. P. 185–192.
70. Provenzano M., Bracci L., Wyler S. et al. Characterization of highly frequent epitope-specific CD45RA/CCR7⁺ T lymphocyte responses against p53-binding domains of the human polyomavirus BK large tumor antigen in HLA-A*0201 BKV-seropositive donors // *J Transpl Med*. 2006. Vol. 4. P. 47–62.
71. Purighalla R., Shapiro R., McCauley J. et al. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy // *Am J Kidney Dis*. 1995. Vol. 26. P. 671–673.
72. Ramos E., Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C. et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients // *J Am Soc Nephrol*. 2002. Vol. 13. P. 2145–2151.
73. Ramos E., Vincenti F., Lu W.X. et al. Retransplantation in patients with graft loss caused by polyoma virus nephropathy // *Transplantation*. 2004. Vol. 77. P. 131–133.
74. Randhawa P.S., Finkelstein S., Scantlebury V. et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney // *Transplantation*. 1999. Vol. 67. P. 103–109.
75. Randhawa P.S., Popescu I., Macedo C. et al. Detection of CD8 T-cells sensitized to BK virus large T antigen in healthy volunteers and kidney transplant recipients // *Hum Immunol*. 2006. Vol. 67. P. 298–302.
76. Randhawa P.S. Anti-BK virus activity of ciprofloxacin and related antibiotics // *Clin Infect Dis*. 2005. Vol. 41. P. 1366–1367.
77. Replogue M.D., Storch G.A., Clifford D.B. BK virus: a clinical review // *Clin Infect Dis*. 2001. Vol. 33. P. 191–202.
78. Rocha P.N., Plumb T.J., Miller S.E. et al. Risk factors for BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients // *Clin Transplant*. 2004. Vol. 18. P. 456–462.
79. Schmid H., Burg M., Kretzler M. et al. BK virus associated nephropathy in native kidneys of a heart allograft recipient // *Am J Transplant*. 2005. Vol. 5. P. 1562–1568.
80. Sener A., House A.A., Jevnikar A.M. et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: One-year follow-up of renal allograft recipients // *Transplantation*. 2006. Vol. 81. P. 117–120.
81. Shah K.V. Human polyomavirus BKV and renal disease // *Nephrol Dial Transplant*. 2000. Vol. 15. P. 754–755.
82. Shah K.V., Daniel R.W., Warszawski R.M. High prevalence of antibodies to BK virus, an SV40-related papovavirus, in residents of Maryland // *J Infect Dis*. 1973. Vol. 128. P. 784–787.
83. Smith J.M., McDonald R.A., Finn L.S. et al. Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients // *Am J Transplant*. 2004. Vol. 4. P. 2109–2117.
84. Stenlund A. Initiation of DNA replication: Lessons from viral initiator proteins // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003. Vol. 4. P. 777–785.
85. Suzuki T., Okada Y., Semba S. et al. 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*. 2005. Vol. 280. P. 24 948–24 956.
86. Teschner S., Geyer M., Wilpert J. et al. Remission of polyomavirus-induced graft nephropathy treated with low-dose leflunomide // *Nephrol Dial Transplant*. 2006. Vol. 21. P. 2039–2040.
87. Thamboo T.P., Jeffery K.J., Friend P.J. et al. Urine cytology screening for polyoma virus infection following renal transplantation: The Oxford experience // *J Clin Pathol*. 2006. Vol. 60. P. 927–930.
88. Tong C.Y.W., Bakran A., Peiris J.S.M. et al. The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation // *Transplantation*. 2002. Vol. 74. P. 576–578.
89. Trofe J., Gaber L.W., Stratta R.J. et al. Polyomavirus in kidney and

kidney-pancreas transplant recipients // *Transpl Infect Dis.* 2003. Vol. 5. P. 21–28.

90. *Vasudev B., Hariharan S., Hussain S.A.* et al. BK virus nephritis: Risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. P. 1834–1839.

91. *Vats A., Shapiro R., Singh Randhawa P.* et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. P. 105–112.

92. *Vera-Sempere F.J., Rubio L., Felipe-Ponce V.* et al. Renal donor implication in the origin of BK infection: Analysis of genomic viral subtypes // *Transplant Proc.* 2006. Vol. 38. P. 2378–2381.

93. *Wadei H.M., Rule A.D., Lewin M.* et al. Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN) // *Am J Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 1025–1032.

94. *Wen M.C., Wang C.L., Wang M.* et al. Association of JC virus with tubulointerstitial nephritis in a renal allograft recipient // *J Med Virol.* 2004. Vol. 72. P. 675–678.

95. *Williams J.W., Javaid B., Kadambi P.V.* et al. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy // *N Engl J Med.* 2005. Vol. 352. P. 1157–1158.

Получено 07.11.2009 – принято к печати 03.08.2010