

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-124-133

## ВК-ВИРУСНАЯ НЕФРОПАТИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Попов<sup>1, 2</sup>, Р.Г. Гусейнов<sup>1, 3</sup>, К.В. Сивак<sup>1, 4</sup>, И.Н. Исакова-Сивак<sup>1</sup>, В.В. Перепелица<sup>1</sup>,  
Т.А. Леявина<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье представлен обзор литературы, посвященной актуальной проблеме современной трансплантологии – ВК-вирусной нефропатии после нефротрансплантации. Отражены факторы риска реактивации ВК-вируса у иммунокомпрометированных пациентов. Рассмотрены вопросы скрининга и диагностики ВК-вирусной инфекции у лиц с трансплантированной почкой. Подчеркивается роль ВК-вирусной нефропатии в утрате почечного трансплантата. Обсуждены клинические проявления и стратегии лечения ВК-вирусной нефропатии при трансплантации почки.

*Ключевые слова:* ВК-вирус, полиомавирус, трансплантация почки, ВК-вирусная нефропатия, диагностика, лечение.

## BK VIRUS NEPHROPATHY IN KIDNEY TRANSPLANTATION (LITERATURE REVIEW)

S.V. Popov<sup>1, 2</sup>, R.G. Huseynov<sup>1, 3</sup>, K.V. Sivak<sup>1, 4</sup>, I.N. Isakova-Sivak<sup>1</sup>, V.V. Perepelitsa<sup>1</sup>,  
T.A. Lelyavina<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup> St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

The article presents a review of the literature on the current problem of modern transplantology – BK viral nephropathy after nephrotransplantation. Risk factors for BK virus reactivation in immunocompromised patients are reflected. The issues of screening and diagnosis of BK viral infection in people with a transplanted kidney are considered. The role of BK viral nephropathy in renal graft loss is emphasized. The clinical manifestations and treatment strategies of BK viral nephropathy in kidney transplantation are discussed.

*Keywords:* BKV, polyomavirus, kidney transplantation, BK viral nephropathy, diagnosis, treatment.

### ВВЕДЕНИЕ

ВК-вирус (полиомавирус) представляет собой небольшой безоболочечный вирус с двухцепочечной ДНК, принадлежит к семейству *Polyomaviridae*,

штаммы которого подразделяются на шесть генотипов в соответствии с полиморфизмом VP1 и NCCR. Четыре классифицированных генотипа ВК-вируса приводят к преимущественно бессимптомным ин-

Для корреспонденции: Леявина Татьяна Александровна. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел. (911) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

Corresponding author: Tatyana Lelyavina. Address: 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation. Phone: (911) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

фекциям в детском возрасте [1, 2]. Вирусный агнопротеин играет ключевую роль в инфекционном цикле ВКВ – в сборке, морфогенезе и высвобождении вирионов. Около 80–90% населения серопозитивны в отношении ВК-вируса. Основными путями передачи вируса являются контакт со слизистыми оболочками, включая ротовую полость, желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути [3]. После первичной виремии ВК-вирус остается в почках и уроэпителиальных клетках, главным образом в париетальном эпителии капсулы Боумена, эпителии почечных канальцев и переходном эпителии, в которых он сохраняется в течение длительного времени [4, 5]. ВКВ способен формировать внутриядерные тельца, включения размером 40–45 нм в нефроэпителиальных клетках канальцев нефронов. Другие локализации латентной ВК-инфекции включают простату, яички, семенные канальцы, шейку матки, вульву и гематолимфоидные ткани (моноклеарные клетки периферической крови и миндаины) [6].

Вирус периодически реактивируется и выделяется с мочой, но инфекция остается бессимптомной у иммунокомпетентных пациентов. Латентная ВК-инфекция может стать активной при снижении функциональной активности клеточного иммунитета на фоне иммуносупрессивной терапии или при иммунодефицитных состояниях. В последние несколько десятилетий ВК-инфекция стала вызывать растущий интерес, главным образом из-за ВК-вирус-ассоциированной нефропатии (тубулоинтерстициального нефрита), возникающей вследствие глубоко ослабленного иммунитета [5, 7, 8]. Вирус ВК был впервые обнаружен в 1971 году у реципиента почечного трансплантата, у которого возникла стриктура мочеточника, а в 1993 году был описан первый подтвержденный биопсией случай ВК-вирусной нефропатии. Спорным остается вопрос о том, было ли увеличение заболеваемости ВК-вирусом в последующие годы результатом увеличения доступности надежных методов тестирования этой инфекции или следствием применения более мощных режимов иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. Практическая значимость изучения особенностей ВК-вирус-ассоциированной нефропатии заключается в том, что нередко она становится причиной отторжения трансплантата у реципиентов. Заключительная стадия поражения почки ВК-вирусом характеризуется интерстициальным фиброзом и канальцевой атрофией, сопровождающейся прогрессирующей гибелью нефронов, нарушением функции почечного трансплантата и снижением его выживаемости [9].

В первые годы после описания ВК-вирусная нефропатия приводила к отторжению трансплантата в 50–100% случаев, однако в дальнейшем параллельно с признанием роли ВК-вируса в развитии посттрансплантационных осложнений существенно снизилась

частота связанной с ВК-вирусным поражением патологии трансплантата – до 1–10%, хотя частота утраты трансплантата в течение 1 года составляет от 30 до 65% [10–12]. Согласно недавнему исследованию A. Thorndyke et al. (2023), частота ВК-вирусной нефропатии у пациентов после трансплантации почки составила 17,6%, при этом в 8,8% случаев отмечалась коинфекция с цитомегаловирусом [13]. Хотя ВК-вирусная нефропатия в основном наблюдается при трансплантации почек, описаны случаи возникновения этой патологии в собственных почках пациентов с глубоким иммунодефицитом [14, 15].

**Цель исследования:** провести анализ современных источников литературы и обобщение информации о нефротоксических эффектах иммуносупрессивной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В поисковых базах Pubmed, Elsevier, Springer, Elibrary выполнен поиск литературных источников на русском и английском языках, посвященных вопросам ВК-вирусной нефропатии после нефротрансплантации. Глубина поиска – 2017–2023 гг. Поиск проведен по следующим ключевым словам: ВК-вирус, полиомавирус, трансплантация почки, ВК-вирусная нефропатия, диагностика, лечение, ВК-virus, polyomavirus, kidney transplantation, ВК-viral nephropathy, diagnosis, treatment. В обзор включались ретроспективные, проспективные, аналитические, описательные исследования, клинические рекомендации, диссертационные работы, систематические обзоры и метаанализы, предоставляющие информацию о принципах ведения контингента пациентов с ВК-вирусной нефропатией трансплантированной почки. Критерии исключения из обзора: тезисы конференций, письма в редакцию журналов; работы, опубликованные до 2017 г. В настоящий анализ включены 77 публикаций.

## ФАКТОРЫ РИСКА РЕПЛИКАЦИИ ВК-ВИРУСА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Поскольку в результате индукционной терапии клеточный иммунитет наиболее подавлен в первый год после трансплантации, именно в этот период повышен риск репликации ВК-вируса [16], причем в 54% случаев – в течение первых 2–6 месяцев после трансплантации [13, 17].

По данным систематического обзора и метаанализа 34 публикаций, представленного B. Demey et al. (2018), наиболее значимыми факторами риска ВК-вирусной нефропатии являются применение такролимуса, умерший донор, мужчина-реципиент, история предыдущей трансплантации, возраст пациента на момент трансплантации, использование мочеточникового стента, снижение функции трансплантата и эпизоды острого отторжения [18].

Схожие данные получены в исследовании M. Alonso et al. (2022), которые выявили, что мужской пол (отношение шансов (ОШ) 4,226; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,660–10,758,  $p = 0,002$ ), возраст (ОШ 1,047; 95% ДИ 1,008–1,088;  $p = 0,018$ ) и повторная трансплантация почки (ОШ 4,162; 95% ДИ 1,018–17,015;  $p = 0,047$ ) являются независимыми предикторами ВК-вирусной нефропатии [19].

В другом исследовании при анализе клинических и лабораторных данных 195 реципиентов почечного трансплантата показано, что факторами риска активации ВК-инфекции являются умерший донор, снижение уровня прямого билирубина и нейтрофилов крови [20].

Интенсивность иммунодепрессии считается ключевым фактором, связанным с репликацией ВК-вируса у реципиентов почечного трансплантата [16, 21, 22]. Известно, что иммунодепрессивные препараты отличаются по степени иммуносупрессии. Исследования свидетельствуют, что применение такролимуса связано с более высоким риском реактивации ВК-вируса, чем назначение циклоспорина и ингибиторов mTOR у млекопитающих [18, 23, 24]. На фоне такой терапии вирус может реактивироваться, индуцировать лизис канальцевых эпителиальных клеток и выделение вирионов ВКВ в кровоток, вызывая различные канальцевые и интерстициальные повреждения с последующими серьезными осложнениями.

К характеристикам реципиента, повышающим риск ВК-вирус-индуцированной нефропатии, относят пожилой возраст, наличие сахарного диабета, специфические аллели HLA-C [18, 22]. В то же время, по данным J. McCaffrey et al. (2021), ВК-инфекция была связана с более молодым возрастом пациента до трансплантации наряду с отрицательным серостатусом реципиента в отношении цитомегаловируса [21].

С стороны донора такие факторы, как снижение иммунного ответа на ВК-вирус и ВК-вирурию до трансплантации, способствуют реактивации вируса [25].

Взаимодействие «донор–реципиент»: серологический статус высокого риска у донора-положительного и реципиента-отрицательного по ВК-вирусу, несовместимость по системе АВ0, несоответствие HLA, снижение функции трансплантата, отторжение или ишемия трансплантированной почки и установка стента мочеточника повышают риск ВК-вирусной нефропатии трансплантированной почки [26].

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей также могут быть фактором риска ВК-вирусной нефропатии. Так, по данным B. Avci et al. (2022), среди детей с трансплантацией почки в возрасте 0–18 лет частота врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей составила 30,3 и 66,6% у лиц без ВК-инфекции и с ней соответственно ( $p < 0,05$ ) [27].

Кроме того, у пациентов с положительным результатом на ВК-вирус отмечена значительно более высокая частота заражения цитомегаловирусом по сравнению с группой без инфекции ( $p < 0,05$ ).

Патогенез ВК-вирусной инфекции представлен на рисунке.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВК-ВИРУСНОЙ НЕФРОПАТИИ

Клинически значимое ВК-инфицирование возникает у реципиентов почечного трансплантата вследствие реактивации латентной инфекции или передачи новой инфекции от донорской почки [28, 29]. Стадии ВК-инфекции включают вирурию, виремию и нефропатию аллотрансплантата [26]. Устойчивая вирурия у иммунокомпетентных лиц может прогрессировать до виремии, которая вначале протекает бессимптомно [30]. Отмечено, что виремия является лучшим предиктором прогрессирования ВК-вирусной нефропатии по сравнению с вирурией [31, 32].

Распространенность виремии составляет 10–15%, а ВК-вирус-ассоциированной нефропатии – 3–5% [33]. По другим данным, вирурия и виремия выявляются примерно у 30 и 12% реципиентов почечного трансплантата соответственно [1, 31]. Согласно C.S. Bicalho et al. (2018), при анализе 326 трансплантаций с включением 246 пациентов распространенность вирурии составила 36,9%, виремии – 22,3% и нефропатии – 3,2% [34]. После появления вирурии почти у половины реципиентов почечного трансплантата виремия развивается в течение 2–6 недель, при этом у такой же доли пациентов с виремией за тот же период времени формируется ВК-вирусная нефропатия [31, 35]. Имеются сведения, что виремия присутствует у 10–30% реципиентов в первые 6 месяцев после трансплантации и у 5–10% реципиентов в дальнейшем [32, 36].

ВК-вирусная нефропатия обычно возникает после периода устойчивой, прогрессивно нарастающей виремии, проявляющейся снижением функции почек с нарушениями мочеиспускания или без них. Другие проявления ВК-вируса включают стеноз мочеточника и геморрагический цистит, хотя они реже встречаются у реципиентов почечного трансплантата [37].

Обсуждается вопрос возможной связи ВК-вируса со злокачественными новообразованиями мочеполовой системы у реципиентов почечных трансплантатов, особенно с учетом его длительной персистенции в эпителии мочеполового тракта [38]. Исследования на животных и *in vitro* демонстрируют индуцированный ВК-вирусом онкогенез и трансформацию клеток [39]. Однако эти данные неоднозначны, поскольку у пациентов, у которых развивается ВК-вирусная нефропатия, снижен клеточный иммунитет,

что само по себе является фактором риска развития злокачественных новообразований.

## ВОЗМОЖНОСТИ СКРИНИНГА И ДИАГНОСТИКИ ВК-ВИРУСА

Скрининг реципиентов почек на ВК-вирусную инфекцию и на нарушение функции почек, выполненный через 1, 3, 6, 9, 12 мес. после трансплантации почки, позволяет снизить иммунодепрессивную терапию и своевременно оценить риск развития ВК-вирусного поражения трансплантата [28, 33, 40]. В рекомендациях международных сообществ предлагается проводить ежемесячный скрининг в течение первых 6 месяцев после трансплантации, а затем каждые 3 месяца в течение следующих 18 месяцев [1, 22, 41]. Следует отметить, что подобная тактика скрининга является экономически выгодной. По сравнению с отсутствием скрининга дополнительные преимущества скрининга составили 0,294 сохраненных года жизни и 0,232 сохраненных года жизни с поправкой на качество, а общая экономия от скрининга составляет 6986 австралийских долларов (5057 долларов США) [42].

После снижения дозы иммунодепрессанта необходимо контролировать функцию почек, уровень лекарственного препарата и вирусную нагрузку. Показано, что высокий уровень ВК-виремии связан

не только с более высокой частотой ВК-вирусной нефропатии, но и с повышенной частотой острого отторжения и в целом худшей выживаемостью трансплантата (ОШ 1,988; 95% ДИ 1,012–3,907;  $p = 0,046$ ) [19]. Однако при таком изменении схемы терапии следует учитывать увеличение риска иммунного отторжения почки.

Вирусную нагрузку ВК-вируса измеряют с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). При этом на результаты анализа влияют различия в методах экстракции ДНК, тип/источник образца, последовательности праймеров и зондов, а также вариативность генотипа ВК-вируса [43–45]. Указанные факторы могут привести к разночтению результатов анализов, выполненных в различных лабораториях [46].

Предположить диагноз ВК-вирусной нефропатии следует при ВК-вирусной нагрузке в плазме  $\geq 10\,000$  копий/мл. По данным C.S. Bicalho et al. (2018), пороговое значение виремии, которое лучше всего позволяет отличить прогрессирование до устойчивой виремии и ВК-вирусной нефропатии, составляет 37 488 и 44 956 копий/мл соответственно [34]. E. Brochot et al. (2019) на основе анализа 393 образцов мочи и плазмы пациентов после трансплантации почки определили порог вирурии 6,71 log<sub>10</sub> копий/мл как наиболее оптимальный для диагностики ВК-вирусной нефропатии – чувстви-

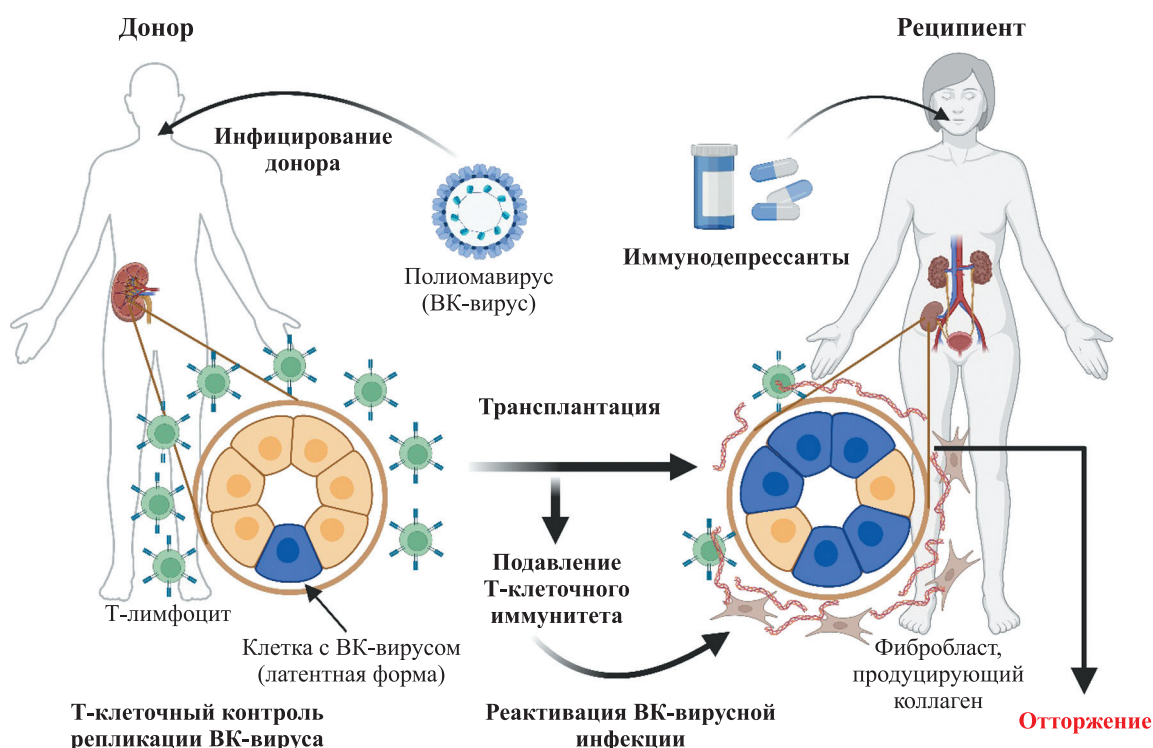


Рис. Патогенез ВК-вирусной инфекции и индуцированной им нефропатологии у реципиентов почки. Рисунок подготовлен с использованием online-программы BioRender ([www.biorender.com](http://www.biorender.com))

Fig. Pathogenesis of BK virus infection and its induced nephropathology in kidney recipients. The figure was prepared using online program BioRender ([www.biorender.com](http://www.biorender.com))

тельность 90,9% (95% ДИ 86,5–95), специфичность 90,3% (95% ДИ 86,3–94,3) [47].

Наибольшей специфичностью и простотой исполнения обладает цитологическое изучение мочевых осадков. Типичные инфицированные ВК-вирусом клетки, которые обнаруживаются при цитологическом исследовании мочи, называются клетками-ловушками (*decoy-cells*) из-за их сходства с клетками карциномы почки, что может привести к трудностям дифференциальной диагностики [48]. Это трубчатые эпителиальные или уротелиальные клетки с ядерными включениями типа «матовое стекло», окруженными конденсированным ободком хроматина. Они также могут иметь включения «совиного глаза», многоядерность или слипшийся хроматин. Хотя клетки-ловушки являются маркером репликации ВК-вируса, они не обязательно указывают на ВК-вирусную инфекцию, так как возможны ложноположительные результаты у пациентов, перенесших трансплантацию [49]. Тем не менее отсутствие клеток-ловушек при цитологическом исследовании мочи имеет высокую отрицательную прогностическую ценность для диагностики ВК-инфекции [50].

Неинвазивным маркером ВК-инфекции являются цилиндроподобные агрегаты зрелых вирионов и белка Тамма–Хорсфалла (уромодулина), которые могут быть выявлены в образцах мочи, например, с помощью электронной микроскопии с отрицательным окрашиванием [51]. Их наличие или отсутствие имеет чрезвычайно высокую положительную и отрицательную прогностическую ценность для диагностики ВК-вирусной нефропатии, а количество выделений ВК-Науфен достоверно коррелирует с тяжестью заболевания, степенью лизиса эпителиальных клеток канальцев, а также с наличием в моче клеток-ловушек, вирусией и виремией [52].

S. Kant et al. (2020, 2021, 2022) оценили связь бесклеточной ДНК донорского происхождения (*dd-cfDNA*), ВК-вирусной нагрузки в плазме реципиента с результатами биопсии [53–55]. Как известно, *dd-cfDNA* циркулирует в кровотоке реципиента и может быть оценена количественно посредством капельной цифровой ПЦР после целенаправленной мультиплексной предварительной амплификации. Показано, что более высокие уровни *dd-cfDNA* коррелировали с более высокой ВК-вирусной нагрузкой, а также гистологическими изменениями, диагностированными при биопсии и отвечающими критериям Банфа для отторжения, опосредованного Т-клетками. Авторы сделали вывод, что уровень *dd-cfDNA* может быть информативным неинвазивным тестом для оценки прогрессирования ВК-вирусной инфекции в ВК-вирус-ассоциированную нефропатию.

Биопсия аллотрансплантата почки с подтверждением наличия интерстициального нефрита и цитопатических изменений, вызванных вирусом, на

сегодняшний день является «золотым стандартом» диагностики ВК-вирусной нефропатии, которая позволяет не только диагностировать данную патологию, но и оценить тяжесть вирусного поражения и наличие других сопутствующих поражений [1, 22]. Биопсия проводится при наличии устойчивой виремии – две или более виремии выше 10 000 копий/мл [34].

Вместе с тем гистологическое подтверждение наличия ВК-вируса может оказаться затруднительным. Случайный и очаговый характер инфекции, особенно на ранних стадиях, может привести к ложноотрицательным результатам при отборе проб из непораженной паренхимы почек. Поскольку ВК-вирус тропен к мозговому веществу почки, необходимо, чтобы в биоптате присутствовало мозговое вещество для минимизации вероятности ошибки при отборе проб [56, 57]. По некоторым данным, при неправильном отборе проб для биопсии ВК-вирусная нефропатия не диагностируется почти в 30% случаев. Если первоначальная биопсия не подтверждает наличие ВК-вирусной нефропатии, но имеются клинические проявления заболевания, целесообразна повторная биопсия.

Дополнительную трудность в своевременной диагностике ВК-вирусной нефропатии создает схожесть гистологической картины с острым отторжением трансплантата. В обоих случаях ключевыми гистологическими проявлениями являются повреждение канальцев, тубулит и интерстициальное воспаление, которые при отсутствии других морфологических или иммуногистохимических признаков ВК-инфекции расцениваются как острое клеточное отторжение [58]. За редкими исключениями признаки сосудистого повреждения, такие как эндартериит, артериальный фибриноидный некроз, гломерулит или окрашивание на С4d перитубулярных капилляров, в большей степени соответствуют острому отторжению, чем полиомавирусной инфекции [58]. По мнению D. Yang et al. (2022), для дифференциальной диагностики ВК-вирусной нефропатии и отторжения почечного трансплантата может быть применено высокочастотное ультразвуковое исследование: в пользу наличия ВК-вирусной нефропатии будет свидетельствовать наличие эксцентрического гидронефроза и субкапсулярных гипоехогенных областей [59]. Несомненно, гистологические данные следует соотносить с анамнезом заболевания и результатами дополнительных лабораторных исследований, прежде всего ВК-вирусной нагрузкой и наличием донор-специфических антител.

Для повышения точности диагностики ВК-вирусной инфекции в биоптатах возможно проведение вспомогательных тестов, таких как иммуногистохимическое окрашивание или гибридизация *in situ* [57, 60]. Иммуногистохимическое окрашивание позволяет определить ВК-вирус на ранних стадиях инфек-

ции, еще до развития характерных цитопатических изменений при обычном окрашивании, а также позволяет дифференцировать ВК-вирус от других вирусных нефропатий, наблюдаемых у иммунокомпетентных пациентов (аденовирусная, цитомегаловирусная инфекция и др.). Обнаружение большого Т-антигена вируса SV40 (гомологичный ВК-вирусу полиомавирус Simian virus 40) свидетельствует об активной репликации ВК-вируса, количество которого отражает вирусную нагрузку. При оценке окрашивания антителами против SV40-Т интенсивность реакции выражается в баллах (0–3), также учитываются процент канальцев с окрашиванием клеток ( $<1\%$ ,  $\geq 1\%$  и  $\leq 10\%$ ,  $>10\%$ ) и процент окрашенных тубулярных клеток [57].

Для оценки выраженности ВК-вирусной инфекции предложено несколько систем оценки, среди которых особой популярностью пользуются предложенные рабочей группой Банфа [57, 61]. Система классификации полиомавирусной нефропатии рабочей группы Банфа представляет собой трехуровневый подход, который учитывает степень морфологических признаков ВК-инфекции, интенсивность интерстициального фиброза, степень вирусной нагрузки (табл.).

Наиболее страдает функция почечного трансплантата у пациентов, имеющих класс III, и прогноз для них достоверно хуже.

Таким образом, для окончательного диагноза «ВК-вирус-индуцированной нефропатии трансплантационной почки» должны присутствовать характерные цитопатические изменения и положительные иммуногистохимические тесты с использованием антител, специфически направленных против ВК-вируса или против перекрестно реагирующего большого Т-антигена SV40 [62]. Представляется целесообразным проведение исследований в области разработки биомаркеров ВК-вирус-индуцированной нефропатии трансплантационной почки.

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ВК-ВИРУСНОЙ НЕФРОПАТИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Снижение интенсивности иммуносупрессии на фоне мониторинга вирусной нагрузки в моче и/или крови является основополагающим принципом лечения ВК-вириемии и ВК-вирус-ассоциированной нефропатии, хотя связано с риском острого отторжения после лечения [22, 63, 64]. Предлагается следующий подход к снижению иммуносупрессии [16].

1. Снижение дозы иммунодепрессанта вдвое на фоне прежних доз ингибитора кальциневрина и/или преднизолон, при этом контролируются уровни креатинина сыворотки и вирусной нагруз-

Таблица

### Система гистологической классификации полиомавирусной нефропатии рабочей группы Банфа [61]

#### Banff Working Group Histological Classification for polyomavirus nephropathy [61]

| Классы полиомавирусной нефропатии |                |          |                |           |                |
|-----------------------------------|----------------|----------|----------------|-----------|----------------|
| Класс I                           |                | Класс II |                | Класс III |                |
| pvl                               | Banff Ci score | pvl      | Banff Ci score | pvl       | Banff Ci score |
| 1                                 | 0–1            | 1        | 2–3            | –         | –              |
| –                                 | –              | 2        | 0–3            | –         | –              |
| –                                 | –              | 3        | 0–1            | 3         | 2–3            |

*Примечание.* pvl – уровень репликации/нагрузки полиомавируса (polyomavirus replication/load level), рассчитывается следующим образом: pvl1 –  $\leq 1\%$  всех канальцев/протоков с репликацией вируса; pvl2 – от  $>1$  до  $\leq 10\%$  всех канальцев/протоков с репликацией вируса; pvl3 –  $>10\%$  всех канальцев/протоков с репликацией вируса; Ci – интерстициальный фиброз (interstitial fibrosis): Ci0 – интерстициальный фиброз в  $\leq 5\%$  площади коры; Ci1 – интерстициальный фиброз  $>5\%$  и  $\leq 25\%$  площади коры; Ci2 – интерстициальный фиброз  $>25\%$  и  $\leq 50\%$  площади коры; Ci3 – интерстициальный фиброз  $>50\%$  площади коры.

*Note.* pvl denotes the polyomavirus replication/load level, calculated as follows: pvl1 –  $\leq 1\%$  of all tubules/ducts with polyomavirus replication; pvl2 – from  $>1$  to  $\leq 10\%$  of all tubules/ducts with polyomavirus replication; pvl3 –  $>10\%$  of all tubules/ducts with polyomavirus replication; Ci denotes interstitial fibrosis: Ci0 – interstitial fibrosis in  $\leq 5\%$  of the cortex; Ci1 denotes interstitial fibrosis in  $>5\%$  and  $\leq 25\%$  of the cortex; Ci2 denotes interstitial fibrosis in  $>25\%$  and  $\leq 50\%$  of the cortex; Ci3 denotes interstitial fibrosis in  $>50\%$  of the cortex.

ки по данным ПЦР в плазме в одной и той же лаборатории каждые 2 недели.

2. В случае когда ВК-вирусная нагрузка продолжает оставаться на том же уровне или увеличивается, следует полностью прекратить прием иммунодепрессантов.
3. Если вирусная нагрузка не снижается в течение 4 недель, несмотря на прекращение приема иммунодепрессанта (4–6 нг/мл для такролимуса и 50–100 нг/л для циклоспорина), рекомендуется уменьшение целевых значений ингибитора кальциневрина.

Среди дополнительных методов лечения ВК-вирусной инфекции рассматриваются хинолоны, цидофовир, лефлуномид и внутривенный иммуноглобулин [16]. Следует отметить, что среди перечисленных препаратов только внутривенный иммуноглобулин обладает доказательной базой в отношении эффективности против ВК-вирусной инфекции [65–67].

Внутривенный иммуноглобулин используется при отсутствии ответа на максимальное снижение иммуносупрессии [65]. Обоснованием такой тактики

лечения является наличие в препаратах внутривенного иммуноглобулина ВК-вирус-нейтрализующих антител [68]. По данным D. Mohammad et al. (2022), в педиатрической популяции пациентов с пересаженной почкой на фоне введения внутривенного иммуноглобулина нейтрализация вируса была достигнута в 70% случаев, при этом не было отмечено различий в расчетной скорости клубочковой фильтрации между пациентами с ВК-инфекцией и без нее ( $p = 0,438$ ), эпизодов отторжения не было, а выживаемость трансплантата составила 100% при медиане наблюдения 3 года [69].

Несмотря на демонстрацию противовирусных свойств хинолонов (ципро- и левофлоксацин) *in vitro*, убедительных доказательств эффективности этих препаратов в профилактике и лечении ВК-вирусной инфекции после трансплантации не получено [70].

Нуклеотидный аналог цитозина цидофовир продемонстрировал активность против полиомавирусов *in vitro* [71], однако последующие исследования не показали никакой пользы от использования цидофовира. Более того, применение цидофовира было ассоциировано с протеинурией, дисфункцией проксимальных канальцев и ухудшением функции почек [72].

Лефлуномид представляет собой пролекарство, которое превращается в активный метаболит терифлуномид (A771726), обладающий как иммуносупрессивными, так и противовирусными свойствами. Несмотря на первоначальный энтузиазм по поводу его использования при ВК-вирусной инфекции [73], эффективность лефлуномида при ВК-вирусной нефропатии остается спорным вопросом [74].

На фоне отсутствия разработанных и внедренных противовирусных средств, обладающих активностью в отношении ВКВ, следует рассмотреть возможность применения индивидуально подобранных фитотерапевтических средств с противовирусными свойствами. Так, в работе Сань-Юань Чена и соавт. (2017) было установлено, что экстракты корневища с корнями *Rhodiola Kirilowii* и плодов *Crataegus pinnatifida* ингибировали инфицирование клеток ВКВ, о чем свидетельствовало снижение экспрессии вирусных белков VP1 в ВКВ-инфицированных клетках почечного эпителия линии НК-2. Рассчитанные 50% эффективные дозы против ВКВ составили 21,68 мкг/мл для экстракта *Rhodiola Kirilowii* и 65,54 мкг/мл для экстракта *Crataegus pinnatifida*. Исследование цитотоксичности показало, что в концентрациях 300 мкг/мл изученные экстракты не повреждали клетки почек [75].

Пациентам с утратой трансплантата вследствие ВК-вирусной нефропатии следует рассматривать возможность повторной трансплантации, учитывая многочисленные доказательства ее успеха [76, 77]. Выживаемость аллотрансплантата у пациентов с

ВК-вирусной нефропатией, получивших повторную трансплантацию, составляет 91% в течение года после операции [76].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВК-вирусная инфекция продолжает оставаться одной из наиболее распространенных клинических проблем в трансплантологии. Факторы риска реактивации ВК-вирусной инфекции многочисленны. Основной профилактики развития ВК-вирусной нефропатии является посттрансплантационный мониторинг реактивации ВК-вируса, который должен включать поиск клеток-ловушек в моче и оценку виремии методом ПЦР. Лечение ВК-вирусной нефропатии остается нерешенной проблемой, поскольку ключевым аспектом является снижение иммуносупрессии, что может привести к иммунному отторжению трансплантата. В настоящее время в медицинскую практику не внедрены противовирусные препараты, нацеленные именно на уничтожение ВК-вируса.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hirsch HH, Mengel M, Kamar N. BK Polyomavirus Consensus. *Clin Infect Dis*. 2022; 75 (11): 2046–2047. doi: 10.1093/cid/ciac594.
2. Blackard JT, Davies SM, Laskin BL. BK polyomavirus diversity-Why viral variation matters. *Rev Med Virol*. 2020; 30 (4): e2102. doi: 10.1002/rmv.2102.
3. Solis M, Gallais F, Velay A, Fafi-Kremer S. Le virus BK et physiopathologie des maladies associées [BK-virus and pathophysiology of associated diseases]. *Virologie (Montrouge)*. 2019; 23 (1): 7–22. French. doi: 10.1684/vir.2019.0757.
4. Kotla SK, Kadambi PV, Hendricks AR, Rojas R. BK polyomavirus-pathogen, paradigm and puzzle. *Nephrol Dial Transplant*. 202; 36 (4): 587–593. doi: 10.1093/ndt/gfz273.
5. Masset C, Le Turnier P, Bressollette-Bodin C, Renaudin K, Raffi F, Dantal J. Virus-Associated Nephropathies: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (19): 12014. doi: 10.3390/ijms231912014.
6. Krajewski W, Kamińska D, Poterek A, Malkiewicz B, Kłak J, Zdrojowy R et al. Pathogenicity of BK virus on the urinary system. *Cent European J Urol*. 2020; 73 (1): 94–103. doi: 10.5173/ceju.2020.0034.
7. Prezioso C, Pietropaolo V. BK Virus and Transplantation. *Viruses*. 2021; 13 (5): 733. doi: 10.3390/v13050733.
8. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022; 17 (2): 286–295. doi: 10.2215/CJN.15971020.
9. Chen X-T, Yang S-C, Chen W-F, Li J, Deng S-X, Qiu J et al. Glomerular Parietal Epithelial Cells Infection Is Associated With Poor Graft Outcome in Kidney Trans-

- plant Recipients With BK Polyomavirus-Associated Nephropathy. *J Infect Dis.* 2019; 219: 1879–1886. doi: 10.1093/infdis/jiz022.
10. Raupp FVV, Meinerz G, da Silva CK, Bianco PCD, Goldani JC, Pegas KL et al. BK Polyomavirus-associated nephropathy managed by screening policy in a real-life setting. *Transpl Infect Dis.* 2020; 22 (1): e13213. doi: 10.1111/tid.13213.
  11. Ji J, Feng S, Jiang Y, Wang W, Zhang X. Prevalence and Risk Factors of BK Viremia and Clinical Impact of BK Virus Surveillance on Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Exp Clin Transplant.* 2019; 17 (6): 727–731. doi: 10.6002/ect.2018.0262.
  12. Zakaria ZE, Elokely AM, Ghorab AA, Bakr AI, Halim MA, Gheith OA et al. Screening for BK Viremia/Viruria and the Impact of Management of BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2019; 17 (Suppl 1): 83–91. doi: 10.6002/ect.MESOT2018.O17.
  13. Thorndyke A, Joyce C, Samra M, Cotiguala L, Trotter C, Aguirre O et al. Risk Factors for CMV and BK Infections in an Elderly Veteran Population Following Kidney Transplantation: Implications for Immunosuppression Induction and Management. *Biomedicines.* 2023; 11 (11): 3060. doi: 10.3390/biomedicines11113060.
  14. Munjal RS, Munjal J, Gandhi P, Gupta N. BK Polyomavirus-Induced Nephropathy in Native Kidney. *Cureus.* 2023; 15 (1): e34410. doi: 10.7759/cureus.34410.
  15. Shah A, Kumar V, Palmer MB, Trofe-Clark J, Laskin B, Sawinski D et al. Native Kidney BK Virus Nephropathy, a Systematic Review. *Transpl Infect Dis.* 2019; 21: e13083. doi: 10.1111/tid.13083.
  16. Kant S, Dasgupta A, Bagnasco S, Brennan DC. BK Virus Nephropathy in Kidney Transplantation: A State-of-the-Art Review. *Viruses.* 2022; 14 (8): 1616. doi: 10.3390/v14081616.
  17. Imlay H, Whitaker K, Fisher CE, Limaye AP. Clinical characteristics and outcomes of late-onset BK virus nephropathy in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20: e12928. doi: 10.1111/tid.12928.
  18. Demey B, Tinez C, François C, Helle F, Choukroun G, Duverlie G et al. Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review. *J Clin Virol.* 2018; 109: 6–12. doi: 10.1016/j.jcv.2018.10.002.
  19. Alonso M, Villanego F, Orellana C, Vigara LA, Montiel N, Aguilera A et al. Impact of BK Polyomavirus Plasma Viral Load in Kidney Transplant Outcomes. *Transplant Proc.* 2022; 54 (9): 2457–2461. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.10.012.
  20. Wang J, Li J, Chen Z, Xu M, Yang C, Rong R et al. A Nomogram for Predicting BK Virus Activation in Kidney Transplantation Recipients Using Clinical Risk Factors. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 770699. doi: 10.3389/fmed.2022.770699.
  21. McCaffrey J, Bhute VJ, Shenoy M. BK virus infection and outcome following kidney transplantation in childhood. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 2468. doi: 10.1038/s41598-021-82160-0.
  22. Hirsch HH, Randhawa PS. AST Infectious Diseases Community of Practice BK polyomavirus in solid organ transplantation – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33: e13528. doi: 10.1111/ctr.13528.
  23. Van Gelder T. How cyclosporine reduces mycophenolic acid exposure by 40% while other calcineurin inhibitors do not. *Kidney Int.* 2021; 100: 1185–1189. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.036.
  24. Turgut D, Sayin B, Soy EA, Topcu Dİ, Ozdemir BH, Haberal M. Tacrolimus inpatient variability in BK virus nephropathy and chronic calcineurin toxicity in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2021; 32 (2): 348–354. doi: 10.4103/1319-2442.335446.
  25. Tan SK, Huang C, Sahoo MK, Weber J, Kurzer J, Stedman MR et al. Impact of Pretransplant Donor BK Viruria in Kidney Transplant Recipients. *J Infect Dis.* 2019; 220: 370–376. doi: 10.1093/infdis/jiz114.
  26. Chong S, Antoni M, Macdonald A, Reeves M, Harber M, Magee CN. BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Rev Med Virol.* 2019; 29: e2044. doi: 10.1002/rmv.2044.
  27. Avcı B, Baskın E, Gülleroğlu K, Ecevit Z, Ayvazoğlu Soy E, Moray G et al. BK Polyomavirus Infection and Risk Factors in Pediatric Patients Undergoing Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2022; 20 (Suppl 3): 105–111. doi: 10.6002/ect.PediatricSymp2022.O34.
  28. Ramaswamy K, Madariaga HM, Zheng L, Thomas B, Lerma EV. Donor derived infections in kidney transplant. *Dis Mon.* 2022; 68 (12): 101330. doi: 10.1016/j.disamonth.2022.101330.
  29. Hall IE, Reese PP, Mansour SG, Mohan S, Jia Y, Thiesen-Philbrook HR et al. Deceased-Donor Acute Kidney Injury and BK Polyomavirus in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16 (5): 765–775. doi: 10.2215/CJN.18101120.
  30. Матвеев А, Рагимов А, Каабак М, Дашкова Н, Салимов Э, Бабенко Н, Матвеева Н. Мониторинг ВК-вируса у реципиентов в течение 1-го года после аллогенной трансплантации почки. *Врач.* 2018; 29 (5): 84–87. Matveev A, Ragimov A, Kaabak M, Dashkova N, Salimov E, Babenko N, Matveeva N. Monitoring of BK virus in recipients within one year after allogeneic kidney transplantation. *Vrach.* 2018; 29 (5): 84–86. doi: 10.29296/25877305-2018-05-20. [In Russ, English abstract].
  31. Sánchez DM, García LJ, Jiménez IL, Luján IS, Soriano MG, Viñas SL et al. Renal Function Impairment in Kidney Transplantation: Importance of Early BK Virus Detection. *Transplant Proc.* 2018; 51: 350–352. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.12.016.
  32. Madden K, Janitell C, Sower D, Yang S. Prediction of BK viremia by urine viral load in renal transplant patients: An analysis of BK viral load results in paired urine and plasma samples. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20: e12952. doi: 10.1111/tid.12952.

33. Myint TM, Chong CHY, Wyld M, Nankivell B, Kable K, Wong G. Polyoma BK Virus in Kidney Transplant Recipients: Screening, Monitoring, and Management. *Transplantation*. 2022; 106 (1): e76–e89. doi: 10.1097/TP.0000000000003801.
34. Bicalho CS, Oliveira RDR, David DR, Fink MCDS, Agena F, Castro MC et al. Determination of viremia cut-off for risk to develop BKPyV-associated nephropathy among kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2018; 20: e12969. doi: 10.1111/tid.12969.
35. Höcker B, Schneble L, Murer L, Carraro A, Pape L, Kranz B et al. Epidemiology of and Risk Factors for BK Polyomavirus Replication and Nephropathy in Pediatric Renal Transplant Recipients: An International CERTAIN Registry Study. *Transplantation*. 2019; 103: 1224–1233. doi: 10.1097/TP.0000000000002414.
36. Elfadawy N, Flechner SM. Retransplantation after nonadherence-related kidney allograft failure – forgive or forget? *Transpl Int*. 2019; 32 (12): 1241–1243. doi: 10.1111/tri.13531.
37. Alcendor DJ. BK Polyomavirus Virus Glomerular Tropism: Implications for Virus Reactivation from Latency and Amplification during Immunosuppression. *J Clin Med*. 2019; 8 (9): 1477. doi: 10.3390/jcm8091477.
38. Sirohi D, Vaske C, Sanborn Z, Smith SC, Don MD, Lindsey KG et al. Polyoma virus-associated carcinomas of the urologic tract: A clinicopathologic and molecular study. *Mod Pathol*. 2018; 31: 1429–1441. doi: 10.1038/s41379-018-0065-z.
39. Zhou X, Zhu C, Li H. BK polyomavirus: latency, reactivation, diseases and tumorigenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1263983. doi: 10.3389/fcimb.2023.1263983.
40. Ahlenstiel-Grunow T, Pape L. Diagnostics, treatment, and immune response in BK polyomavirus infection after pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35 (3): 375–382. doi: 10.1007/s00467-018-4164-3.
41. Cho MH. Monitoring BK virus infection in pediatric kidney transplant recipients. *Korean J Pediatr*. 2019; 62 (11): 414–415. doi: 10.3345/kjp.2019.01123.
42. Wong G, Myint TM, Lee YJ, Craig JC, Axelrod D, Kiberd B. Economic Evaluation of Screening for Polyomavirus Infection in Kidney Transplant Recipients: A Cost-Utility Analysis. *Transplant Direct*. 2022; 8 (5): e1318. doi: 10.1097/TXD.0000000000001318.
43. 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. doi: 10.3390/v13081502.
44. Wang Y, Strassl R, Helanterä I, Aberle SW, Bond G, Hedman K et al. Multiplex analysis of Human Polyomavirus diversity in kidney transplant recipients with BK virus replication. *J Clin Virol*. 2019; 120: 6–11. doi: 10.1016/j.jcv.2019.08.012.
45. Mineeva-Sangwo O, Martí-Carreras J, Cleenders E, Kuypers D, Maes P, Andrei G et al. Polyomavirus BK Genome Comparison Shows High Genetic Diversity in Kidney Transplant Recipients Three Months after Transplantation. *Viruses*. 2022; 14 (7): 1533. doi: 10.3390/v14071533.
46. Govind S, Hockley J, Morris C, Almond N. The development and establishment of the 1st WHO BKV International Standard for nucleic acid based techniques. *Biologicals*. 2019; 60: 75–84. doi: 10.1016/j.biologicals.2019.04.004.
47. Brochot E, Descamps V, Handala L, Faucher J, Choukroun G, Helle F et al. BK polyomavirus in the urine for follow-up of kidney transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25 (1): 112.e1–112.e5. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.027.
48. Sekito T, Araki M, Yoshinaga K, Maruyama Y, Sadahira T, Nishimura S et al. Presence of decoy cells for 6 months on urine cytology efficiently predicts BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Int J Urol*. 2021; 28 (12): 1240–1246. doi: 10.1111/iju.14679.
49. D'Alessandro M, Poli L, Lai Q, Gaeta A, Nazzari C, Garofalo M et al. Automated Intelligent Microscopy for the Recognition of Decoy Cells in Urine Samples of Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc*. 2019; 51 (1): 157–159. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.05.030.
50. Funahashi Y. Editorial Comment to Presence of decoy cells for 6 months on urine cytology efficiently predicts BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Int J Urol*. 2021; 28 (12): 1246. doi: 10.1111/iju.14699.
51. Procaro MC, Sexton JZ, Halligan BS, Imperiale MJ. Single-Cell, High-Content Microscopy Analysis of BK Polyomavirus Infection. *Microbiol Spectr*. 2023; 11 (3): e0087323. doi: 10.1128/spectrum.00873-23.
52. Nিকেলেইট V, Davis VG, Thompson B, Singh HK. The Urinary Polyomavirus-Haufen Test: A Highly Predictive Non-Invasive Biomarker to Distinguish «Presumptive» from «Definitive» Polyomavirus Nephropathy: How to Use It-When to Use It-How Does It Compare to PCR Based Assays? *Viruses*. 2021; 13 (1): 135. doi: 10.3390/v13010135.
53. Kant S, Bromberg J, Haas M, Brennan D. Donor-derived Cell-free DNA and the Prediction of BK Virus-associated Nephropathy. *Transplant Direct*. 2020; 6: e622. doi: 10.1097/TXD.0000000000001061.
54. Kant S, Brennan DC. Donor Derived Cell Free DNA in Kidney Transplantation: The Circa 2020–2021 Update. *Transpl Int*. 2022; 35: 115. doi: 10.3389/ti.2022.10448.
55. Kant S, Brennan D. Donor-Derived Cell-Free DNA in Kidney Transplantation: Origins, Present and a Look to the Future. *Medicina*. 2021; 57: 482. doi: 10.3390/medicina57050482.
56. Nankivell BJ, Renthawa J, Shingde M, Khan A. The Importance of Kidney Medullary Tissue for the Accurate Diagnosis of BK Virus Allograft Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15: 1015–1023. doi: 10.2215/CJN.13611119.
57. Nিকেলেইট V, Singh HK, Randhawa P, Drachenberg CB, Bhatnagar R, Bracamonte E et al. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 680–693. doi: 10.1681/ASN.2017050477.

58. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell – mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant.* 2018; 18: 293–307. doi: 10.1111/ajt.14625.
59. Yang D, Zhuang B, Wang Y, Huang G, Xu M, Lin M et al. High-Frequency US for BK Polyomavirus-associated Nephropathy after Kidney Transplant. *Radiology.* 2022; 304 (2): 333–341. doi: 10.1148/radiol.211855.
60. Costigliolo F, Lombardo K, Arend LJ, Rosenberg AZ, Matoso A, Carter-Monroe N et al. BK Virus RNA in Renal Allograft Biopsies. *J Histochem Cytochem.* 2020; 68 (5): 319–325. doi: 10.1369/0022155420922604.
61. Nickeleit V, Singh HK, Dadhania D, Cornea V, El-Husseini A, Castellanos A et al. The 2018 Banff Working Group classification of definitive polyomavirus nephropathy: A multicenter validation study in the modern era. *Am J Transplant.* 2021; 21 (2): 669–680. doi: 10.1111/ajt.16189.
62. Kaur A, Wilhelm M, Wilk S, Hirsch HH. BK polyomavirus-specific antibody and T-cell responses in kidney transplantation: update. *Curr Opin Infect Dis.* 2019; 32 (6): 575–583. doi: 10.1097/QCO.0000000000000602.
63. Cheungpasitporn W, Kremers WK, Lorenz E, Amer H, Cosio FG, Stegall MD et al. De Novo Donor-Specific Antibody Following BK Nephropathy: The Incidence and Association with Antibody-Mediated Rejection. *Clin Transpl.* 2018; 32: e13194. doi: 10.1111/ctr.13194.
64. Sharma R, Zachariah M. BK Virus Nephropathy: Prevalence, Impact and Management Strategies. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020; 13: 187–192. doi: 10.2147/IJNRD.S236556.
65. Matsumura S, Kato T, Taniguchi A, Kawamura M, Nakazawa S, Namba-Hamano T et al. Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin for BK Polyomavirus-Associated Nephropathy After Living Kidney Transplantation. *Ther Clin Risk Manag.* 2020; 16: 947–952. doi: 10.2147/TCRM.S273388.
66. Velay A, Solis M, Benotmane I, Gantner P, Soulier E, Moulin B et al. Intravenous Immunoglobulin Administration Significantly Increases BKPyV Genotype-Specific Neutralizing Antibody Titers in Kidney Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 (8): e00393-19. doi: 10.1128/AAC.00393-19.
67. Rasaei N, Malekmakan L, Gholamabbas G, Abdizadeh P. Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Leflunomide Combination Therapy With Intravenous Immunoglobulin Single Therapy in Kidney Transplant Patients With BK Virus Infection: Single-Center Clinical Trial. *Exp Clin Transplant.* 2023; 21 (10): 814–819. doi: 10.6002/ect.2023.0071.
68. Benotmane I, Solis M, Velay A, Cognard N, Olagne J, Vargas GG et al. Intravenous immunoglobulin as a preventive strategy against BK virus viremia and BKV-associated nephropathy in kidney transplant recipients – Results from a proof-of-concept study. *Am J Transplant.* 2021; 21: 329–337. doi: 10.1111/ajt.16233.
69. Mohammad D, Kim DY, Baracco R, Kapur G, Jain A. Treatment of BK virus with a stepwise immunosuppression reduction and intravenous immunoglobulin in pediatric kidney transplant. *Pediatr Transplant.* 2022; 26 (4): e14241. doi: 10.1111/ptr.14241.
70. Patel SJ, Knight RJ, Kuten SA, Graviss EA, Nguyen DT, Moore LW et al. Ciprofloxacin for BK viremia prophylaxis in kidney transplant recipients: Results of a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2019; 19: 1831–1837. doi: 10.1111/ajt.15328.
71. Mühlbacher T, Beck R, Nadalin S, Heyne N, Guthoff M. Low-dose cidofovir and conversion to mTOR-based immunosuppression in polyomavirus-associated nephropathy. *Transpl Infect Dis.* 2020; 22 (2): e13228. doi: 10.1111/tid.13228.
72. Velioglu A, Erdogan E, Tigen E, Ozgen Z, Tuglular S. Topical cidofovir-related acute kidney injury in a kidney transplant recipient. *Clin Transplant.* 2022; 36 (11): e14824. doi: 10.1111/ctr.14824.
73. Yamazaki T, Shirai H, Tojimbara T. Use of Leflunomide as an Antiviral Agent with Everolimus for BK Virus Nephropathy Patients After Kidney Transplantation: A Case Series. *Am J Case Rep.* 2020; 21: e927367. doi: 10.12659/AJCR.927367.
74. Schneidewind L, Neumann T, Dräger DL, Kranz J, Hakenberg OW. Leflunomide in the treatment of BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplanted patients – A systematic review. *Transplant Rev (Orlando).* 2020; 34 (4): 100565. doi: 10.1016/j.tre.2020.100565.
75. Chen SY, Teng RH, Wang M, Chen PL, Lin MC, Shen CH et al. Rhodiola Kiriowii Radix et Rhizoma and Crataegus pinnatifida Fructus Extracts Effectively Inhibit BK Virus and JC Virus Infection of Host Cells. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017; 2017: 5620867. doi: 10.1155/2017/5620867.
76. Leeaphorn N, Thongprayoon C, Chon WJ, Cummings LS, Mao MA, Cheungpasitporn W. Outcomes of kidney retransplantation after graft loss as a result of BK virus nephropathy in the era of newer immunosuppressant agents. *Am J Transplant.* 2019; 20: 1334–1340. doi: 10.1111/ajt.15723.
77. Nguyen K, Diamond A, Carlo AD, Karhadkar S. Characterization of Kidney Retransplantation Following Graft Failure Due to BK Virus Nephropathy. *J Surg Res.* 2022; 269: 110–118. doi: 10.1016/j.jss.2021.07.047.

Статья поступила в редакцию 09.01.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 09.01.2024