

© А.Б.Чухловин, Ю.А.Эйсмонт, В.А.Добронравов, М.В.Буш, В.Л.Эмануэль, А.В.Смирнов, 2014  
УДК 616.61-089.843-06:576.858.6

*А.Б. Чухловин<sup>1</sup>, Ю.А. Эйсмонт<sup>1</sup>, В.А. Добронравов<sup>3</sup>, М.В. Буш<sup>3</sup>,  
В.Л. Эмануэль<sup>2</sup>, А.В. Смирнов<sup>3</sup>*

## ЧАСТОТА И ДИНАМИКА ПОЛИОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК

*A.B. Chukhlovin, Yu.A. Eismont, V.A. Dobronravov, M.V. Busch, V.L. Emanuel,  
A.V. Smirnov*

## FREQUENCY AND TIME DYNAMICS OF POLYOMAVIRUS INFECTION FOLLOWING RENAL TRANSPLANTATION

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; <sup>2</sup> кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; <sup>3</sup> Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Определение частоты детекции полиомавирусов ВК и JC в моче и крови у больных после трансплантации почки (ТП) в зависимости от возраста и сроков после трансплантации. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 52 больных после ТП, в том числе 23 – с хроническим гломерулонефритом/нефросклерозом, 14 – с диабетической нефропатией, 8 – с IgA-нефропатией. Все больные получали стандартную иммуносупрессивную терапию. ДНК выделяли из клеток мочевого осадка и лейкоцитов периферической крови. Наличие вирусов ВК и JC определяли методом геноспецифической ПЦР. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота выявления полиомавирусов в клетках мочи составила, соответственно, 25 и 14% для вирусов ВК и JC. Полиомавирусы в периферической крови обнаружены в 33% (вирус ВК) и 28% проб (вирус JC). Вирурия и виремия для каждого типа полиомавирусов не были связаны друг с другом при отчетливой тенденции к сочетанному выявлению вирусов ВК и JC и в клетках мочи, и в лейкоцитах крови. Отмечена тенденция к повышению JC-позитивности в моче у больных старше 50 лет. Ко-инфекция вирусами ВК и JC определяется в 8% образцов мочи и 13% проб лейкоцитов. Частота JC-позитивных образцов мочи у больных с исходной диабетической нефропатией была достоверно выше, чем у остальных пациентов (33 против 23%,  $p=0,04$ ), будучи особенно выраженной на 2-м году после ТП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные указывают на относительно высокую частоту выявления вирусов ВК и JC, включая ко-инфекцию, в клетках мочи и лейкоцитах крови и ее вероятную связь с возрастом, сроками после ТП и диабетом. Уточнение клинического и биологического значения полученных данных требует проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, иммуносупрессия, полиомавирус, вирус ВК, вирус JC, моча, кровь, ПЦР-диагностика.

### ABSTRACT

**AIM OF THE STUDY** was to determine the detection rates for BK and JC polyomaviruses in urine sediment and blood leucocytes of patients after kidney transplantation (Tx), dependent on patients' age and duration of post-transplant follow-up. **PATIENTS AND METHODS.** The study involved 52 patients (pts) after Tx, including those with chronic glomerulonephritis/nephropathies ( $n=38$ ), diabetic nephropathy ( $n=14$ ). All patients received immunosuppression based on calcineurin inhibitors, MMF and prednisone. DNA was isolated from urinary sediments and peripheral blood leukocytes. BK and JC DNA were determined by means of gene-specific polymerase chain reaction (PCR). **RESULTS.** Incidence of polyomaviruses in urine was 25% and 14% for BK and JC, respectively. Blood samples were PCR-positive for BK (33% of samples), and JC (28%). Viruria and viremia were not significantly associated, while a distinct correlation was found between BK- and JC-positivity either in urine sediment or in blood leucocytes. BK/JC co-infection was found in 8% of urinary specimens, and 13% of blood specimens. Urine JC positivity in patients with diabetic nephropathy increased, as compared to other groups (33% vs 23%,  $p=0,04$ ), being especially high during 2nd year post-Tx. **CONCLUSION.** Our data are indicative for rather high BK and JC positivity, including co-infection (BK+JC), both in urinary and blood cells. Age, post-Tx period and diabetes are suggested to be a potential confounders. Clinical and biological value of the data obtained requires further studies.

**Key words:** kidney transplantation, immune suppression, polyomavirus, BK virus, JC virus, urine, blood, PCR-diagnostics.

Чухловин А.Б. 197089, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П.Павлова. E-mail: alexei.chukh@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Пересадка почки и последующая иммуносупрессивная терапия могут сопровождаться реактивацией латентных вирусных инфекций, включая полиомавирусы (ПВ). Вирусы ВК и JC – наиболее известные в семействе полиомавирусов [1]. ДНК ВК-вируса находят в моче и периферической крови у 80% больных после ТП, и у 10% из них в дальнейшем развивается полиомавирусная инфекция (ПВИ) с высокой вероятностью потери трансплантата из-за развития ВК-полиомавирусной нефропатии (ВК-Н) [2–5]. Морфологически ВК-Н представляет собой вариант тубулоинтерстициального нефрита с некробиотическими изменениями на фоне репликации вируса в эпителии канальцев [6], приводя к ухудшению функции и гибели трансплантата, что определяет клиническую значимость ВК-инфекции после ТП [7–10].

В то же время роль вируса JC, как фактора инфекционных процессов, до сих пор недостаточно изучена, в частности – после трансплантации почек. Этот вирус является плейотропным и может выявляться в головном мозге, лимфатических узлах, селезенке, костном мозге и почках [11]. Достаточно хорошо известна связь JC с развитием демиелинизирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [12]. Однако у больных после ТП, в отличие от ВК-вируса, роль JC-вируса не совсем ясна в отношении прогноза функции трансплантата. В частности, есть предположения о конкурентных взаимоотношениях ВК- и JC-вирусов после ТП [13].

Интерференция отдельных видов полиомавирусов может быть связана с перекрестной иммуногенностью вирусных антигенов. Так, высокие уровни ВК-вируса в крови и моче у реципиентов почечных трансплантатов сопровождаются резким повышением титров специфических IgG, IgA и IgM [14].

Целью представляемой работы было исследование частоты выявления полиомавирусов ВК и JC в моче и крови у больных после ТП в зависимости от возраста, сроков после ТП и наличия сахарного диабета.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 52 больных после трансплантации почек (ТП), в том числе 23 пациента с неverified морфологически хроническим гломерулонефритом/нефросклерозом, 14 случаев диабетической нефропатии, 8 пациентов с IgA-нефропатией, 5 пациентов с поликистозом или пороками развития почек и 2 случая синдрома Альпорта.

Все больные после ТП получали индукционную терапию моноклональными антителами к CD25 (базиликсимаб) и поддерживающую терапию кортикостероидами [в/в на 1–3-й день, затем per os от 100 мг/сут, со снижением до поддерживающих доз (5–7,5 мг/сут) в течение 1 мес], препаратами микофеноловой кислоты (1–3 г/сут) и ингибиторами кальцинейрина (циклоsporин или такролимусом). При наличии признаков отторжения применяли пульс-терапию кортикостероидами, введение антитимоцитарного глобулина или антител к CD20 (ритуксимаба).

ДНК для диагностики полиомавирусов выделяли из лейкоцитов периферической крови (0,5 мл) или из клеток мочевого осадка. Выделение ДНК проводили с помощью стандартного набора «ДНК-Сорб» (Интерлабсервис, Москва).

Наличие ВК (ген VP1) определяли методом геноспецифической ПЦР ДНК по методике [15]. Были использованы следующие праймеры: 5'- aat tcc att tta tct aat ata tg -3' и 5'-ggc tta aag gag cat ga-3' (длина ампликона – 372 п.о.). Выявление ДНК вируса JC проводилось на основе тест-системы, использованной ранее [16], с применением следующих праймеров: смыслового – 5'-tattc-caccagattccattc-3' и антисмыслового 5'-gttcttg-gagacaccsctaca-3' (длина ампликона – 150 п.о.) (производство фирмы «Синтол», Москва). Амплификацию ДНК вирусов проводили в стандартной среде с ПЦР-буфером («Интерлабсервис», Москва) с применением амплификатора «Терцик».

Идентификацию продуктов ПЦР производили с помощью электрофореза в 2% агарозном геле, регистрацию и фотографирование специфических ампликонов, окрашенных этидием бромидом, осуществляли с помощью системы видеодокументации фирмы «Био-Рад».

Определение вирусных ДНК проводили в сроки от 6 мес до 4 лет после ТП. Чувствительность методик составляла, соответственно, 100 и 200 генокопий/мл пробы для ВК- и JC-вирусов по данным контрольных количественных определений.

Сравнительный межгрупповой анализ проводили с применением критерия  $\chi^2$  и t-критерия. Достоверными считали различия при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выявления полиомавирусов в осадках мочи составила 25 и 14% для вирусов ВК и JC соответственно. Положительный результат ПЦР-теста периферической крови обнаружили в 33% случаев для вируса ВК и в 28% – для вируса JC. При анализе парных проб и в случае ВК-вируса, и

Таблица 1

**Взаимосвязь между ВК- и JC-позитивностью изученных  
клинических образцов у больных после трансплантации почек**

| Типы биоматериала                       | Лейкоциты крови |               | Клетки мочевого осадка |               |
|---|-----------------|---------------|------------------------|---------------|
|   | ВК(-)-образцы   | ВК(+)-образцы | ВК(-)-образцы          | ВК(+)-образцы |
| Доля тестов, позитивных по вирусу JC, % | 22,2%           | 39,6%         | 12,6%                  | 32,4%         |
| Число анализов                          | 44/198          | 36/91         | 25/198                 | 23/71         |
| p                                       | <0,002          |               | <0,0002                |               |

Таблица 2

**Доля случаев выявления ДНК вирусов ВК и JC у больных различных возрастных групп  
после трансплантации почек (суммарные результаты 3-летнего мониторинга,  
указаны M±m, n=328)**

| Вирусы в клинических пробах | Возрастные группы |            |            |               |            |
|-----------------------------|-------------------|------------|------------|---------------|------------|
|                             | <30 лет           | 31–40 лет  | 41–50 лет  | Старше 50 лет | Всего      |
| ВК в крови                  | 0,35± 0,04        | 0,22± 0,05 | 0,23± 0,05 | 0,35± 0,05    | 0,31± 0,02 |
| ВК в моче                   | 0,27± 0,04        | 0,27± 0,08 | 0,26± 0,06 | 0,24± 0,05    | 0,26± 0,02 |
| JC в крови                  | 0,30± 0,04        | 0,27± 0,06 | 0,23± 0,06 | 0,27± 0,06    | 0,28± 0,03 |
| JC в моче                   | 0,16± 0,04        | 0,18± 0,06 | 0,12± 0,05 | 0,26± 0,06*   | 0,18± 0,02 |
| n больных                   | 22                | 12         | 9          | 9             | 52         |
| n проб                      | 159               | 79         | 61         | 89            | 386        |

\* Различие против возрастной группы <30 лет достоверно при p<0,02.

в случае JC-вируса не было выявлено достоверных связей между их выявлением в лейкоцитах крови и клетках мочи. В то же время, показана высокодостоверная ассоциация между одновременным присутствием вирусов ВК и JC в моче и лейкоцитах крови. Частота JC-позитивности в обоих типах биологического материала была значительно выше в ВК-положительных, нежели в ВК-негативных образцах (табл. 1).

Не выявлено достоверных различий по частоте выявления вируса ВК у трансплантированных больных разных возрастов (табл. 2). В то же время, отмечена тенденция к повышению частоты вируса JC в моче у больных в возрасте старше 50 лет (p=0,09).

В общей группе больных мы выявили повышение частоты выявления JC-вируса в моче по мере увеличения сроков посттрансплантационного периода (табл. 3).

В 8% образцов мочи (21/252) и 13% проб крови (35/270) обнаружены одновременно оба вида полиомавирусов. Не было отмечено достоверных изменений частот коинфекции ВК/JC при различных сроках после ТП, а также в различных возрастных группах.

В группе больных с сахарным диабетом частота JC-позитивности образцов мочи была достоверно выше, чем у пациентов без сахарного диабета (33% против 23%, p=0,04). Эти различия были более выражены на втором году после трансплантации (p=0,001, табл. 4).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Современная диагностика полиомавирусных инфекций включает в себя комплексное лабораторное обследование: иммуногистохимическое и морфологическое изучение почечных биоптатов, в особенности – выявление вирусных антигенов в

Таблица 3

**Частота выявления ДНК вирусов ВК и JC у больных в различные сроки после  
трансплантации почек (суммарные результаты 4-летнего мониторинга, M±m)**

| Виды полиомавирусов | Сроки после трансплантации, года |            |            |             |
|---------------------|----------------------------------|------------|------------|-------------|
|                     | 1                                | 2          | 3          | 4           |
| ВК в крови          | 0,37± 0,05                       | 0,30± 0,04 | 0,29± 0,05 | 0,24± 0,05  |
| ВК в моче           | 0,28± 0,04                       | 0,27± 0,04 | 0,23± 0,05 | 0,24± 0,05  |
| JC в крови          | 0,30± 0,05                       | 0,22± 0,04 | 0,30± 0,07 | 0,31± 0,07  |
| JC в моче           | 0,10± 0,03                       | 0,21± 0,04 | 0,19± 0,06 | 0,24± 0,07* |
| n больных           | 38                               | 43         | 32         | 29          |
| n проб              | 110                              | 111        | 83         | 84          |

Примечание. Различие против срока 1 год после ТП достоверно при p<0,04.

**Частота выявления в моче ДНК вируса JC у больных с сахарным диабетом и без него в различные сроки после трансплантации почек (суммарные результаты 4-летнего мониторинга, указаны  $M \pm m$ )**

| Группы больных        | Сроки после трансплантации, года |            |            |            |
|-----------------------|----------------------------------|------------|------------|------------|
|                       | 1                                | 2          | 3          | 4          |
| Без сахарного диабета | 0,08± 0,04                       | 0,10± 0,04 | 0,14± 0,06 | 0,23± 0,08 |
| Число исследований    | 53                               | 58         | 35         | 30         |
| С сахарным диабетом   | 0,15± 0,07                       | 0,40± 0,09 | 0,31± 0,13 | 0,30± 0,15 |
| Число исследований    | 26                               | 30         | 13         | 10         |
| p                     | 0,28                             | 0,001      | 0,19       | 0,68       |

тканевых препаратах [11, 17]. В частности, цитологическое исследование мочи позволяет выявить так называемые клетки-мишени (desou cells), в которых видны увеличенные ядра с базофильными включениями. Более чувствительным диагностическим методом, подтверждающим репликативную активность вирусов ВК и JC, является поиск специфических вирусных ДНК в образцах мочи и/или крови с помощью ПЦР [18].

Полученные нами данные подтверждают результаты других наблюдений о возможности обнаружения обоих видов полиомавируса в биообразцах крови и мочи [3, 19, 20]. Появление вирусной ДНК в моче, а затем и в сыворотке/плазме крови может означать развитие и прогрессирование поражения почечного эпителия на фоне иммуносупрессии с последующим выходом вируса в циркуляцию вследствие лизиса клеток.

В отличие от большинства других работ, мы проводили ПЦР-исследование ДНК вирусов в клетках крови и мочи. Известно, что клетки крови могут служить резервуаром для различных типов ПВ [21–23]. В то же время, клиническое и биологическое значение выявления ДНК ВК и JC в лейкоцитах крови и клетках мочи остается неизвестным. Можно предполагать, что выявление ПВ в клетках является более ранним событием по отношению к клеточному повреждению, указывая на активацию процессов репликации вируса. Кроме того, не исключено, что клетки «белой крови» могут служить существенным источником распространения вируса. Например, кажется вероятным, что при ТП перенос вируса может осуществляться активированными иммунными клетками (моноцитами, макрофагами, лимфоцитами), мигрирующими в скомпрометированный повреждением орган.

По нашим данным, распространенность ВК-вирурии (25%) была сопоставима с данными других исследований (16–35%) [24–26]. В то же время, распространенность ВК-виремии у больных после ТП составила, в среднем,

33%, была достаточно высокой по сравнению с другими исследованиями, в которых изучали сыворотку крови (11–27%) [19, 27]. Подобные рассуждения также касаются и JC-вируса. В обследованной группе больных после аллогенной ТП выявляемость JC в моче (14%) оставалась сопоставимой с данными других исследований (3,4–27,2%), но частота виремии была выше (28% против 0–24%) [8, 28–36]). При этом следует учитывать, что на частоту выявления ПВ могут оказывать влияние объем и интенсивность иммуносупрессии [28, 34]. Возможно, такие различия в отношении выявления виремии объясняются большей чувствительностью метода ПЦР при анализе вирусной ДНК в клетках крови в сравнении с исследованием плазмы или сыворотки, поскольку расчетное число клеток в пробах крови (2–4 млн лейкоцитов) значительно превышает таковое в образцах мочи (десятки–сотни тысяч клеток). С этой же точки зрения можно объяснить различия в частоте в обследованной группе в сравнении с ранее опубликованными данными.

В цитируемых исследованиях, посвященных JC, в сыворотке крови здоровых лиц ДНК вируса не выявлена, но при исследовании ДНК JC в лейкоцитах периферической крови составила 7,8% [37], что косвенно подтверждает высказываемую точку зрения о различной чувствительности применения ПРЦ для анализа сыворотки/плазмы и клеток крови. Похожие данные представлены и в отношении ВК-виремии при исследовании клеток крови у здоровых лиц [38].

Неоднозначен вопрос о том, насколько взаимосвязаны признаки полиомавирусной инфекции в крови (виремия) и моче (вирурия). Такая связь при исследовании образцов цельной мочи и плазмы крови очевидна для клинических ситуаций, проявляющихся типичными морфологическими признаками повреждения почечного эпителия. Первоначальное появление ДНК в моче, а затем и

в сыворотке/плазме крови связано с поражением почечного эпителия с выходом вируса в циркуляцию из-за некробиотических процессов [3, 19, 20]. В этом плане кажется очевидным увеличение частоты выявления ВК- и JC-вирусов при целевой ПЦР-диагностике мочи и крови у больных, выделяющих клетки с вирусными включениями (deso cells). Вирурия ВК, JC или обоих вирусов составила, соответственно, 56,3, 27,2, 16,5% и тесно коррелировала с виремией [20].

Вместе с тем, нами при исследовании ДНК вируса в клетках не было выявлено достоверной связи между ВК/JC-позитивностью крови и мочи в парных пробах. Можно предположить, что это связано не только с разной чувствительностью метода ПЦР, но и с различной клинической и биологической значимостью выявления ДНК изучаемых вирусов в моче и клетках периферической крови. Увеличение содержания вирусной нуклеиновой кислоты в моче скорее отражает локальную репликацию ПВ в эпителии мочевыделительной системы, а выявление виремии может указывать на системную активацию вирусной репликации, причем данные события могут не совпадать во времени. Выявление же ВК/JC-виремии при исследовании клеток периферической крови в отсутствие явной вирурии может указывать на латентную инфекцию, а одновременное выявление ВК/JC в клетках крови и мочи на вероятность и системной активации вируса и специфического поражения эпителия мочевыводящих путей. Вместе с тем, проверка подобных теоретических предположений требует проведения дополнительных исследований.

Одновременное выявление вирусов ВК и JC в периферической крови и других тканях подтверждено рядом работ, в частности большим мультицентровым исследованием, в котором сравнивали частоту выявления этих вирусов при различных органных трансплантациях [39]. С помощью количественной ПЦР показана относительно высокая частота сочетанной инфекции ВК и JC при исследовании периферической крови и у больных после ТП [39]. Вопрос о клинической значимости этого события остается открытым и подлежит дальнейшему изучению.

Полученные нами предварительные данные о повышении частоты JC-вирурии в возрастной группе старше 50 лет согласуются с недавно проведенным исследованием, в котором было обнаружено постепенное повышение в моче уровней JC, но не ВК с возрастом [40]. У больных с сахарным диабетом было обнаружено достоверное повышение частоты JC-позитивных проб мочи, наиболее

отчетливое на втором году после ТП. Ранее эта особенность JC-инфекции при ТП не упоминалась в литературе, за исключением косвенных данных об усиленной экскреции полиомавирусов с мочой после ТП у больных с сахарным диабетом [41], что заслуживает дальнейшего изучения на более представительных группах трансплантированных больных.

Таким образом, в данном исследовании продемонстрировано, что частота выявления ВК, и JC полиомавирусов в лейкоцитах периферической крови и клетках мочевого осадка у больных после трансплантации почек достаточно высока и составляет, в среднем, 15–33%, при этом вирурия и виремия для каждого типа полиомавирусов не связаны друг с другом. Полученные данные также указывают на отчетливую тенденцию к развитию ко-инфекции (ВК+JC), а также временное увеличение частоты JC-вирурии у трансплантированных больных с сахарным диабетом. Уточнение клинического и биологического значения полученных данных требует проведения дальнейших исследований.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dalanis T, Hirsch HH. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology* 2013; 437(2) :63-72
2. Binet I, Nicleleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, Mihatsch MJ, Thiel G., Mihatsch MJ. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999;67(6):918-922
3. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, Steiger J. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *New Engl J Med* 2002; 347(7):488-496
4. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, Sebille V, Andre-Garnier E, Imbert-Marcille BM. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5(8):1926-1933
5. Egli A, Binggeli S, Bodaghi S, Dumoulin A, Funk GA, Khanna N, Leuenberger D, Gosert R, Hirsch HH. Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 8]: viii72-viii82
6. Nicleleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. *Transpl Int* 2006; 19(12): 960-973
7. Jiang M, Abend JR, Johnson SF, Imperiale MJ. The role of polyomaviruses in human disease. *Virology*. 2009 20; 384(2): 266–273
8. Husseiny MI, Anastasi B, Singer J, Lacey SF. A comparative study of Merkel cell, BK and JC polyomavirus infections in renal transplant recipients and healthy subjects. *J Clin Virol* 2010; 49(2): 137–140
9. Суханов АВ. Полиомавирусная нефропатия трансплантата. *Нефрология и диализ*, 2001, 3(4): 411–414
10. Горбатенко ЕВ, Момыналиев КТ, Грибанов ОГ и др. Полиомавирус (ВКВ) у реципиентов с трансплантированной почкой (обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2010, 12(3): 164-173
11. Tan CS, Ellis LC, Wuethrich C, Ngo L, Broge Th A, Jr, Saint-Aubyn J, Miller JS, Koralnik IJ. JC Virus latency in the brain and extraneural organs of patients with and without progressive

- multifocal leukoencephalopathy. *J Virol* 2010; 84(18):9200–9209
12. Bellizzi A, Nardis C, Anzivino E, Rod o D, Fioriti D, Mischitelli M, Chiarini F, Pietropaolo V. Human polyomavirus JC reactivation and pathogenetic mechanisms of progressive multifocal leukoencephalopathy and cancer in the era of monoclonal antibody therapies. *J Neurovirol* 2012;18(1):1-11
  13. Cheng XS, Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Major EO, Randhawa P, Hardinger KL., Brennan DC. Inhibitory interactions between BK and JC virus among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 825–831
  14. Randhawa PS., Gupta G, Vats A, Shapiro R, Viscidi RP. Immunoglobulin G, A, and M responses to BK virus in renal transplantation *Clinical and Vaccine Immunol* 2006; 13(9): 1057–1063
  15. Holman CJ, van Burik JAH, Hinrichs SH, Balfour HH, Jr. Specific detection of human BK polyomavirus in urine samples of immunocompromised patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10(1): 66–69
  16. Shin SK, Li MS, Fuerst F, Hotchkiss E, Meyer R, Kim TI, Goel A, Boland CR. Oncogenic T-antigen of JC virus is present frequently in human gastric cancers. *Cancer* 2006; 107:481–488
  17. Seemayer CA., Seemayer NH, Duermueller U, Gudat F, Schaub S, Hirsch HH, Mihatsch MJ. BK virus large T and VP-1 expression in infected human renal allografts. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3752–3761
  18. Bechert CJ, Schnadig VJ, Payne DA, Dong J. Monitoring of BK viral load in renal allograft recipients by real-time PCR assays. *Am J Clin Pathol* 2010;133:242-250
  19. Drachenberg CB, Hirsch HH, Papadimitriou JC, et al. Polyomavirus BK versus JC replication and nephropathy in renal transplant recipients: a prospective evaluation. *Transplantation*. 2007; 84(3):323–330
  20. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, et al. Management and outcome of BK viremia in renal transplant recipients: a prospective single center study. *Transplantation* 2012;94:814-821
  21. Chatterjee M, Weyandt TB, Frisque RJ. Identification of archetype and rearranged forms of BK virus in leukocytes from healthy individuals. *J. Med. Virol.* 2000; 60:353–362
  22. Dörries K, Sbiere S, Drews K, Arendt G, Eggers C, Dörries R. Association of human polyomavirus JC with peripheral blood of immunocompromised and healthy individuals. *Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:81-87
  23. Mertz KD, Junt T, Schmid M, Pfaltz M, Kempf W. Inflammatory monocytes are a reservoir for Merkel cell polyomavirus. *J Invest Dermatol.* 2010 Apr;130(4):1146-51
  24. Brennan DC, Agha I, Schnitzler MA, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005;5:582-594
  25. Koukoulaki M, Grispou E, Pistolas D, et al. Prospective monitoring of BK virus replication in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009;11:1-10
  26. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, et al. Polyomavirus BK replication in *de novo* kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013;13:136-145
  27. Almeras C, Vetromile F, Garrigue V, et al. Monthly screening for BK viremia is an effective strategy to prevent BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2011;13:101-108
  28. López V, Gutiérrez C, Burgos D, et al. Prospective study of infection and nephropathy due to BK and JC polyomavirus in 76 kidney transplant recipients. *Transplantation Proceedings.* 2008;40(9):2927–2929
  29. Helanterä I, Ortiz F, Auvinen E, et al. Polyomavirus BK and JC infections in well matched Finnish kidney transplant recipients. *Transplant International.* 2009;22(7):688–693
  30. Yin WY, Lu MC, Lee MC, Liu SC, Lin TY, Lai NS. A correlation between polyomavirus JC virus quantification and genotypes in renal transplantation. *American Journal of Surgery.* 2010;200(1):53–58
  31. Lopez V, Gutierrez C, Sola E, et al. Does JC polyomavirus cause nephropathy in renal transplant patients? *Transplantation Proceedings.* 2010;42(8):2889–2891
  32. Hu JH, Zhao H, Huang YP, et al. Opportunistic posttransplantation virus infections in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings.* 2011;43(10):3715–3719
  33. Pires EP, Bernardino-Vallinoto CV, Alves DM, et al. Prevalence of infection by JC and BK polyomaviruses in kidney transplant recipients and patients with chronic renal disease. *Transplant Infectious Disease.* 2011;13(6):633–637
  34. Mengelle C, Kamar N, Mansuy JM, et al. JC virus DNA in the peripheral blood of renal transplant patients: a 1-year prospective follow-up in France. *Journal of Medical Virology.* 2011;83(1):132–136
  35. Taheri S, Kafizadeh F, Shafa M, et al. Comparison of polyomavirus (BK virus and JC viruses) viremia in renal transplant recipients with and without kidney dysfunction. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2011;16(7):916–922
  36. Saundh BK, Tibble S, Baker R, Sasnauskas K, Harris M, Hale A. Different patterns of BK and JC polyomavirus reactivation following renal transplantation. *Journal of Clinical Pathology.* 2010;63(8):714–718
  37. Gu ZY, Li Q, Si YL, Li X, Hao HJ, Song HJ. Prevalence of BK virus and JC virus in peripheral blood leukocytes and normal arterial walls in healthy individuals in China. *J Med Virol* 2003; 70(4):600-605
  38. Delbue S, Tremolada S, Elia F, Carloni C, Amico S, Tavazzi E, Marchioni E, Novati S, Maserati R, Ferrante P. Lymphotropic polyomavirus is detected in peripheral blood from immunocompromised and healthy subjects. *J Clin Virol* 2010;47(2): 156. doi:10.1016/j.jcv.2009.11.029
  39. Razonable RR, Brown RA, Humar A, Covington E, Alecock E, Paya CV. A longitudinal molecular surveillance study of human polyomavirus viremia in heart, kidney, liver, and pancreas transplant patients. *J Infect Dis* 2005; 192:1349–1354
  40. Zhong S, Zheng HY, Suzuki M, Chen Q, Ikegaya H, Aoki N, Usuku S, Kobayashi N, Nukuzuma S, Yasuda Y, Kuniyoshi N, Yogo Y, Kitamura T. Age-related urinary excretion of BK polyomavirus by nonimmunocompromised individuals. *J Clin Microbiol* 2007; 45(1): 193–198
  41. Hogan TF, Borden EC, McBain JA, Padgett BL, Walker DL. Human polyomavirus infections with JC virus and BK virus in renal transplant patients. *Ann Intern Med* 1980; 92(3):373-378

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.02.2014 г.  
Принята в печать: 29.05.2014 г.