

# Легочные инфекции у реципиентов ренального аллотрансплантата

(Результаты одноцентрового исследования)

*Е.И. Прокопенко, Е.О. Щербакова, А.В. Ватазин, Е.В. Русанова, С.Ю. Гулимова, А.Г. Янковой, Н.М. Фоминых*  
 ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

## Lung infections in renal transplant recipients

*Data of single-center study*

*E.I. Prokopenko, E.O. Scherbakova, A.V. Vatazin, E.V. Rusanova, S.U. Gulimova, A.G. Yankovoy, N.M. Fominyh*  
 Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow

**Ключевые слова:** трансплантация почки, иммуносупрессия, инфекционные осложнения, легочные инфекции, факторы риска, микозы, пневмоцистоз, туберкулез.

У 204 реципиентов ренального трансплантата (РТ), оперированных в Центре трансплантации и диализа МОНКИ в январе 2005 г. – июне 2010 г., были изучены частота развития, этиология, клинические и рентгенологические особенности, факторы риска и исходы легочных инфекций (ЛИ). Пневмонии развились у 31 больного (14,2%). Бактериальные пневмонии составили 19,3% всех ЛИ, вирусно-бактериальные – 19,3%, туберкулез – 16,2%, пневмонии смешанной этиологии (3–4 возбудителя) – 45,2%. Наиболее частыми клиническими признаками ЛИ были повышение температуры тела (100%), одышка (61,3%) и общая слабость (54,8%). При рентгеновской компьютерной томографии чаще всего выявлялись очаги и фокусы уплотнения легочной ткани (74,4%), симптом «матового стекла» (72,7%), участки пневмофиброза (45,5%) и лимфаденопатия средостения (45,5%). Общая летальность составила 35,5%. Наиболее высокая летальность наблюдалась в группе больных с ЛИ смешанной этиологии. Пневмонии оказывали значимое негативное влияние на выживаемость реципиентов и РТ. Достоверными факторами риска развития ЛИ после трансплантации почки были отсроченная функция РТ (OR 3,31;  $p = 0,014$ ), хроническая дисфункция трансплантата (OR 3,48;  $p = 0,002$ ), острое отторжение (OR 3,72;  $p = 0,004$ ), применение антилимфоцитарных антител (OR 2,96;  $p = 0,011$ ), хирургические осложнения (OR 3,04;  $p = 0,013$ ), ЦМВ-инфекция (OR 4,39;  $p = 0,0002$ ), ЭБВ-инфекция (OR 3,49;  $p = 0,009$ ) и лейкопения (OR 5,76;  $p = 0,0002$ ). Для уменьшения частоты тяжелых ЛИ и снижения летальности реципиентов РТ необходимы выявление больных повышенного риска развития легочных инфекционных осложнений, тщательный клинический мониторинг этой группы пациентов, посттрансплантационная профилактика инфекций валганцикловиром и триметопримом/сульфаметоксазолом, своевременная диагностика и раннее начало лечения пневмоний.

We evaluated the incidence, aetiology, clinical and radiological features, the risk factors and outcome of pulmonary infections (PI) in 204 patients who received renal transplant (RT) from January 2005 to June 2010 in our centre. Pneumonia developed in 31 RT recipients (14,2%). Among all patients with PI, 19,3% had bacterial infection, 19,3% had viral and bacterial infection, 45,2% had polyaetiological infection (3–4 microorganisms) and 16,2% had pulmonary tuberculosis. The most common clinical signs of PI were fever (100%), dyspnoea (61,3%), and general fatigue (54,8%). Chest CT scan most often revealed consolidation (74,4%), ground-glass opacity (72,7%), local pneumofibrosis (45,4%) and mediastinal lymphadenopathy (45,5%). Overall mortality rate was 35,5%. The highest mortality was observed in patients with severe polyaetiological pneumonia. PI had a great negative impact on recipients and RT survival. Significant risk factors for PI were delayed graft function (OR 3,31,  $p = 0,014$ ), chronic graft dysfunction (OR 3,48,  $p = 0,002$ ), acute rejection of RT (OR 3,72,  $p = 0,004$ ), treatment with antilymphocytic antibodies (OR 2,96,  $p = 0,011$ ), CMV infection (OR 4,39,  $p = 0,0002$ ), EBV infection (OR 3,49,  $p = 0,009$ ) and leukopenia (OR 5,76,  $p = 0,0002$ ). Identifying patients with risk factors and careful clinical monitoring, posttransplant chemoprophylaxis with valganciclovir and trimethoprim-sulphamethoxazole, early diagnosis and early treatment are necessary to decrease the incidence of severe pneumonia and mortality from PI in RT recipients.

**Key words:** kidney transplantation, immunosuppression, infectious complications, lung infections, risk factors, mycoses, pneumocystosis, tuberculosis.

Адрес для переписки: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2  
 Телефон: (495) 684-57-91. Прокопенко Елена Ивановна  
 E-mail: renalnephron@gmail.com

## Введение

Существенное улучшение однолетней выживаемости ренальных трансплантатов (РТ) за последние два десятилетия не сопровождалось значимыми изменениями выживаемости трансплантированных органов после первого года наблюдения [19]. Основными причинами потерь РТ в отдаленном послеоперационном периоде являлись его хроническая дисфункция и смерть пациентов с функционирующим трансплантатом, при этом главными этиологическими факторами смерти реципиентов на протяжении многих лет остаются сердечно-сосудистые и инфекционные осложнения [20]. Легочные инфекции (ЛИ) занимают важное место в структуре инфекционных осложнений, поскольку нередко ассоциированы с трудностями этиологической диагностики и, соответственно, с задержкой направленной антимикробной терапии, отличаются тяжелым течением на фоне иммуносупрессивной терапии, а летальность при тяжелых пневмониях высока [15]. По данным испанских авторов, инфекционная летальность у реципиентов РТ за последнее десятилетие не снизилась, при этом среди инфекционных причин смерти бактериальные пневмонии составляли 18%, инвазивные вирусные инфекции (в том числе с поражением легких) – 24%, а инвазивные грибковые – 18% [12].

В крупнейшем когортном исследовании (46 471 реципиент первичного РТ) было показано, что пневмонии были главной причиной госпитализации больных во второй и третий год наблюдения после трансплантации почки (ТП), а в первый посттрансплантационный год занимали второе место после инфекций мочевыводящих путей [16]. Частота развития ЛИ после ТП в различных странах составляет от 7 до 19% [7, 21, 24].

Целью исследования было изучение частоты, этиологии, клинических особенностей и факторов риска ЛИ у реципиентов РТ, наблюдаемых в нашем центре.

## Материалы и методы

**Пациенты.** В исследование включено 204 больных (120 мужчин и 84 женщины), оперированных в центре трансплантации и диализа ГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» в 2005–2010 гг. Средний возраст на момент ТП –  $38,5 \pm 11,0$  года. Причинами терминальной ХПН были хронический гломерулонефрит у 127 (62,2%) больных, аномалии развития почек и мочевыводящих путей – у 22 (17,3%), поликистоз почек – у 16 (7,8%), тубулоинтерстициальный нефрит (в том числе пиелонефрит) – у 10 (4,9%), синдром Альпорта – у 4 (2,0%), опухоли мочевыделительной системы – у 3 (1,5%), гипертонический нефросклероз – у 3 (1,5%), другие заболевания – у 5 пациентов (2,5%). До ТП пациенты получали следующие виды заместительной почечной терапии (ЗПТ): 131 (64,2%) пациент – гемодиализ, 57 (27,9%) больных – перитонеальный диализ, 13 (6,4%) – перитонеальный диализ, а затем гемодиализ, трем (1,5%) пациентам ТП выполнена без предшествующей ЗПТ. Медиана продолжительности ЗПТ составила 30,9 мес. (минимум 0 мес., максимум 185,8 мес.). Все больные после ТП получали трехкомпонентную базисную иммуносупрессию, включающую ингибитор кальциневрина (такролимус или микроэмульсию ЦсА) под контролем концентрации препарата в крови, микофенолаты (микофенолата мофетил или натрия микофенолат) в стандартной начальной дозе, преднизолон в стартовой дозе 0,5 мг/кг

с постепенным снижением дозы. ЦсА *de novo* получали 127 больных, такролимус – 77 пациентов. Больным, получавшим такролимус, доза микофенолатов через 10–14 дней снижалась в 2 раза. Всем реципиентам проводилась индукционная терапия базиликсимабом или даклизумабом по стандартному протоколу. Все больные получали противовирусную профилактику валганцикловиром не менее 3 мес., профилактика пневмоцистоза бисептолом назначалась избирательно.

**Обследование.** Всем пациентам с лихорадкой и/или респираторными симптомами проводилась стандартная рентгенография. Больным с тяжелыми ЛИ выполнялась рентгеновская компьютерная томография на 16-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе.

Взятие проб клинического материала для микробиологического исследования проводили согласно нормативам и методическим документам Госсанэпиднадзора [1], первичный посев и идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялись общепринятыми методами с учетом Приказа Министерства здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Диагностика вирусных инфекций проводилась путем определением ДНК вирусов в крови с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также определения в динамике титра антител к вирусам в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). У части больных проводилось определение вирусов в культуре клеток и антигенов вирусов в клетках крови и БАЛЖ с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ), исследования выполнялись в лаборатории оппортунистических инфекций ГУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», возглавляемой профессором, д. б. н. Н.В. Каражас. В этой же лаборатории выполнялось обследование на пневмоцистоз – наличие пневмоцист в мокроте и БАЛЖ определялось с помощью НРИФ.

Растворимые антигены грибов рода *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* определялись в крови с помощью полуколичественной латексной диагностики. При подозрении на туберкулез мокрота (БАЛЖ) пациентов исследовалась с помощью стандартной окраски на кислотоустойчивые бактерии, люминесцентной микроскопии, посева на специальные среды, ПЦР для выявления ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ), в крови определялись антитела к МБТ с помощью ИФА. Исследования выполнялись в лабораториях НИИ фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

**Лечение.** Всем больным с пневмонией обычно снижалась доза микофенолатов, при тяжелом течении пневмонии, развитии лейкопении микофенолаты полностью отменялись. Доза ингибиторов кальциневрина (ЦсА или такролимуса) корректировалась по концентрации в крови. Доза кортикостероидов не снижалась, а в некоторых случаях повышалась.

Пациенты с бактериальной пневмонией получали при поступлении эмпирически цефалоспорины III поколения и профилактические дозы противогрибковых препаратов – обычно флюконазола. Больные, получавшие профилактику валганцикловиром, продолжали прием этого препарата. В случае подозрения на активную ЦМВ-инфекцию (до получения результата ПЦР) назначался ганцикловир в/в в соответствии с функцией почечного трансплантата (СКФ). При получении результатов посева мокроты антибактериальная

терапия корректировалась в соответствии с чувствительностью выделенных микроорганизмов.

При вирусно-бактериальной пневмонии реципиентам РТ назначался ганцикловир в/в капельно не менее 10–14 дней с последующим переходом на валганцикловир перорально, антибиотики с учетом чувствительности бактериальных возбудителей, профилактические дозы антимикотиков. При выявлении ДНК микоплазм большие дополнительно принимали макролиды или азитромицин. При тяжелом течении вирусно-бактериальной пневмонии и отрицательных результатах обследования на пневмоцистоз назначались также профилактические дозы триметоприма-сульфаметоксазола (ТМП-СМК).

Больные с пневмонией смешанного генеза получали ганцикловир, антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые препараты в/в – липид-ассоциированный амфотерицин В или каспофунгин (преимущественно при инвазивном кандидозе) или вориконазол (преимущественно при аспергиллезе). Больным с подтвержденной лабораторно инфекцией *Pneumocystis jirovecii* или клиническим диагнозом «пневмоцистоз» назначались лечебные дозы ТМП-СМК – 6–10 мг/кг/сут в пересчете по ТМП. Все пациенты с микст-пневмонией получали в/в иммуноглобулин, больные с лейкопенией – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Больные с пневмоцистной пневмонией получали дополнительные дозы кортикостероидов – метилпреднизолон по 125 мг/сут в/в капельно. При тяжелой дыхательной недостаточности проводилась ИВЛ, при нарастающей дисфункции ренального трансплантата – сеансы продленной гемодиализации, при сердечной недостаточности – инотропная поддержка.

Больным с туберкулезом легких до установления диагноза проводилась противовирусная, антибактериальная и противогрибковая терапия (у части пациентов выявлена активная репликация вирусов). После установления диагноза назначалась комплексная противотуберкулезная терапия – в большинстве случаев изониазид, пиперазин, стрептомицин или этамбутол и офлоксацин (моксифлоксацин) на срок не менее двух месяцев. В дальнейшем препараты постепенно отменялись, при этом общая продолжительность терапии составляла не менее 18 месяцев.

**Статистическая обработка данных.** Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение); показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались при помощи медианы и диапазона колебаний; качественные показатели – в долях (процентах) либо в абсолютных значениях. Межгрупповой анализ данных проводился с помощью критерия Манна-Уитни. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовался точный критерий Фишера (для двух параметров) и  $\chi^2$ -критерий (для трех и более параметров). Оценка факторов риска проводилась с помощью определения отношения шансов (OR). Сравнение выживаемости в группах больных проводилось с помощью метода Каплана-Майера. В качестве критического уровня достоверности различий в сравнениях групп был принят уровень 0,05.

## Результаты

В процессе наблюдения развитие ЛИ наблюдалось у 31 реципиента РТ из 204. Общая частота пневмоний (не-

зависимо от этиологии) составила 14,2%. Наблюдалось 0,0058 пневмоний/пациенто-месяц или 0,069 пневмоний/пациенто-год, что примерно соответствует возникновению заболевания у одного из 14 пациентов в течение года.

Этиологически структура ЛИ была следующей: бактериальные пневмонии наблюдались у 6 (19,3%) больных, вирусно-бактериальные – также у 6 (19,3%), микст-пневмонии (вирусно-бактериально-грибковые, или вирусно-бактериально-пневмоцистные, или вирусно-бактериально-грибково-пневмоцистные) – у 14 (45,2%), туберкулез – у 5 (16,2%) реципиентов (рис. 1).

Медиана сроков возникновения симптоматики легочной инфекции (с момента ТП) для всех заболевших составила 1,03 мес. (минимум 0,03, максимум 55,4). Для бактериальных пневмоний медиана равнялась 0,93 мес. (минимум 0,03, максимум 13,57); вирусно-бактериальных – 1,36 мес. (0,77; 2,7); туберкулеза – 1,93 мес. (0,77, 55,4); микст-пневмоний – 3,1 мес. (0,13, 37,4) (табл. 1). Достоверных различий по срокам возникновения для пневмоний различной этиологии не выявлено.

Медиана продолжительности пневмонии (для всех пациентов) – 35,5 сут (минимум 3, максимум 78). Следует подчеркнуть, что термином «продолжительность пневмонии» обозначается не срок от появления симптомов до полного клинико-рентгенологического выздоровления, а интервал от дебюта пневмонии до наступления существенной клинической, лабораторной и рентгенологической динамики, позволяющей в большинстве случаев продолжить лечение амбулаторно. Оказалось, что продолжительность заболевания зависела от этиологии легочной инфекции (табл. 1). Микст-пневмонии отмечались статистически достоверным более продолжительным течением по сравнению с бактериальными ( $p < 0,001$ ) и вирусно-бактериальными пневмониями ( $p = 0,011$ ). При туберкулезе легких срок наступления существенного улучшения также был значимо больше, чем при бактериальных ( $p = 0,010$ ) и при вирусно-бактериальных ( $p = 0,011$ ) пневмониях. Медиана продолжительности течения микст-пневмонии была несколько меньше по сравнению с соответствующим показателем при туберкулезной инфекции (40,5 и 46 сут соответственно), но статистически незначимо –  $p = 0,313$ .

Самым частым клиническим симптомом ЛИ у реципиентов РТ, встречавшимся у 100% заболевших независимо от этиологии заболевания, было повышение температуры тела (табл. 2). Этот клинический признак был также одним из самых ранних, возникающим у большинства больных до появления респираторной симптоматики. Более чем у половины пациентов уже в начале заболевания наблюдалась общая слабость и дыхательный дискомфорт, который постепенно нарастал до выраженной одышки. При аускультации у части пациентов выслушивалось жесткое (41,9%) дыхание, у некоторых пациентов (35,5%) – ослабленное дыхание. Даже в развернутой стадии болезни кашель отмечался менее чем у половины больных, причем у 32,3% пациентов кашель был непродуктивным. Иногда дыхательный дискомфорт приводил к тому, что у реципиентов РТ с начинающейся интерстициальной пневмонией появлялся своеобразный симптом – ощущение инородного тела в верхних дыхательных путях. При осмотре ЛОР-органов патологических изменений не обнаруживалось. Этот симптом мы наблюдали у 5 из 31 (16,1%) больного с легочной инфекцией.

Из лабораторных симптомов наиболее часто встречались повышение СОЭ (100% больных), повышение СРБ

Таблица 1

## Сроки после ТП и продолжительность течения легочных инфекций в зависимости от этиологии

Показатель	Этиология	Бактериальная пневмония	Вирусно-бактериальная	Микст-пневмония	Туберкулез	p для всех групп
Срок развития после ТП, медиана (мин., макс.), мес.		0,93 (0,03; 13,57)	1,36 (0,77; 2,70)	3,10 (0,13; 37,40)	1,93 (0,77; 55,40)	1,000
Продолжительность заболевания, медиана (мин., макс.), сут		15 (3; 19)	26,5 (12; 35)	40,5 (17; 78)	46 (39; 78)	p < 0,001

Примечание. Продолжительность заболевания – интервал от появления первых клинических симптомов до наступления существенной положительной клинической и рентгенологической динамики.

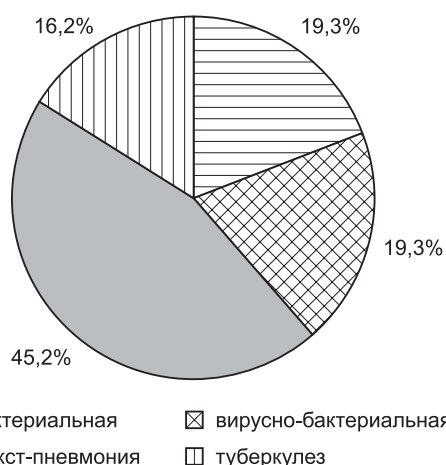


Рис. 1. Этиологическая структура легочных инфекций у больных с почечным трансплантатом

(96,8%) и быстрое снижение гемоглобина (87,1%). Лейкоцитоз наблюдался у 41,9% больных пневмонией, несколько реже отмечалась лейкопения (29%). Почти у половины реципиентов (45,2%) на фоне ЛИ отмечалось ухудшение функции трансплантата (табл. 2).

Основными методами, подтверждающими поражение дыхательной системы, были рентгенологические. Одиннадцати больным с тяжелым течением пневмонии, неудовлетворительными данными стандартной рентгенографии была выполнена также мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ): 7 больным с микст-пневмониями и 4 больным с подтвержденным впоследствии туберкулезом. Компьютерная томография позволила уточнить характер и распространенность поражений легочной ткани.

Наиболее часто встречающимися рентгено-томографическими симптомами были очаги и фокусы уплотнения легочной ткани – у 74,4% обследованных больных, и изменения по типу «матового стекла» – у 72,7% (табл. 3). Почти у половины пациентов наблюдались участки пневмофиброза и лимфаденопатия средостения.

Характерный признак интерстициальной пневмонии – изменения по типу «матового стекла» – очень часто встречается при пневмоцистной пневмонии (рис. 2, 3). Однако он наблюдался и при другой этиологии легочной инфекции, в том числе при туберкулезе. В то же время кальцинаты в легочной ткани и очаг в верхней доле с дорожкой к корню обнаруживались у пациентов с доказанной нетуберкулезной этиологией активного легочного процесса. По-видимому, эти изменения были следствием перенесенного в прошлом

Таблица 2

## Клинические и лабораторные симптомы легочных инфекций у реципиентов ренального трансплантата

Симптом	Число больных	Доля больных, %
Повышение Т тела	31	100
Одышка	19	61,3
Общая слабость	17	54,8
Жесткое дыхание	13	41,9
Ослабление дыхания	11	35,5
Сухой кашель	10	32,3
Потребность в ИВЛ	10	32,3
Хрипы (сухие и/или влажные)	9	29,0
Кашель с мокротой	5	16,1
Ощущение инородного тела в верхних дыхательных путях	5	16,1
Боли в грудной клетке	3	9,7
Повышение СОЭ	31	100
Повышение СРБ	30	96,8
Снижение гемоглобина на фоне пневмонии	27	87,1
Ухудшение функции трансплантата на фоне пневмонии	14	45,2
Лейкоцитоз	13	41,9
Лейкопения	9	29,0
Тромбоцитопения	5	16,1

туберкулеза. Безусловно, такое «наложение» рентгенологической симптоматики затрудняет этиологическую дифференциальную диагностику.

У реципиентов РТ с ЛИ обнаруживались самые различные микроорганизмы, послужившие этиологическими факторами поражения легочной ткани (табл. 4). У 14 больных выявлена ДНК вирусов в крови. Отметим, что у части больных (6 пациентов) вирусный характер пневмонии предполагался, несмотря на отрицательный результат ПЦР, а именно в случае взятия проб крови на ПЦР после начала противовирусной терапии при положительном клиническом ответе на ганцикловир и росте титра антител к вирусу в динамике.

Всего случаев выявления ДНК (положительных ПЦР-проб) – 26: ДНК ЦМВ – 10 (38,5%), Эпштейна–Барр (ЭБВ) – 6 (23,1%), HSV-1 – 4 (15,4%), HSV-2 – 3 (11,5%), HHV-7 – 3 (11,5%). Фоновые вирусные инфекции – вирусные гепатиты В и С у 6 больных – 7 положительных ПЦР-проб (обнаружена РНК HCV у 3 больных и ДНК HBV – у 4 больных).

У 10 пациентов была подтверждена грибковая инфекция, при этом ни у одного из этих больных не было чисто грибковой пневмонии. У 7 больных, как отмечено ранее, рост грибов *Candida* выявлен при посеве мокроты. У 2 пациентов выявлен растворимый антиген *Candida* в крови; у 6 больных обнаружена в крови и/или бронхоальвеолярном лаваже диагностическая концентрация галактоманна – антигена аспергилл. Только кандидоз диагностирован у 4 из 10 больных (40% среди больных с грибковыми возбудителями), у 2 больных (20%) – только аспергиллез, у 4 больных (40%) получено лабораторное подтверждение и кандидоза, и аспергиллеза.

Пневмоцистоз констатирован у 6 из 14 больных с микст-пневмонией (42,9%), что составило 19,3% всех легочных инфекций. При этом только у 2 больных удалось подтвердить пневмоцистоз лабораторно; у остальных 4 пациентов установлен предположительный диагноз пневмоцистной пневмонии на основании клинической симптоматики, характерной рентгено-томографической картины и четкой положительной динамики легочного процесса после присоединения к лечению бисептола.

Активная инфекция, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*, выявлена только у 3 из 31 больного (9,7%). Микобактерии туберкулеза не удалось высеять ни у одного из 5 пациентов с клиническим диагнозом «туберкулез легких». Подтверждением диагноза служил четкий клинический ответ на специфическое противотуберкулезное лечение при

неэффективности других видов антимикробной терапии.

В микробиологических посевах рост получен только у 8 пациентов из 31 (25,8%), всего было 12 посевов с ростом. Среди высеванных из мокроты микроорганизмов преобладали грамположительные кокки – 47,8% – и грибы *Candida* – 30,4% (табл. 5). Несколько меньше было грамотрицательных палочек – 21,7%. Обращает на себя внимание высокая высеваемость энтерококка – у 4 из 11 больных, в мокроте которых получен рост грамположительных кокков.

Общая летальность при пневмониях была высокой –



Рис. 2. Картина пневмоцистной пневмонии после трансплантации почки у больного М. до начала лечения: распространенные изменения легочной ткани по типу «матового стекла» (МСКТ)



Рис. 3. Пневмоцистная пневмония у больного М.: положительная динамика на фоне специфического лечения бисептолом (МСКТ)

Таблица 3

Рентгенологические симптомы пневмонии у реципиентов ренального трансплантата (по данным МСКТ)

Симптом	Число больных с данным симптомом	Доля больных, %
Очаги и фокусы уплотнения легочной ткани	9	74,4
Изменения по типу «матового стекла»	8	72,7
Участки пневмофиброза	5	45,5
Лимфаденопатия средостения	5	45,5
Жидкость в плевральных полостях	3	27,3
Кальцинаты в легочной ткани	3	27,3
Очаги в верхней доле с «дорожкой» к корню	2	18,2
Буллезные изменения	2	18,2
Расширение корней	2	18,2
Уплотнение плевры	2	18,2
Милиарные изменения	1	9,1
Мелкие полости деструкции	1	9,1

35,5%, что объясняется как тяжестью течения заболевания у ряда больных, особенно при участии в патогенезе нескольких возбудителей, так и несвоевременным обращением пациентов за специализированной медицинской помощью при появлении лихорадки и легочной симптоматики. При анализе летальности в группах больных с различной этиологией ЛИ обнаружены существенные различия. При бактериальных пневмониях летальность составила 16,7%, при вирусно-бактериальных – также 16,7%, при туберкулезе – 0%. Наиболее высоким этот показатель был в группе больных с микст-пневмониями – 64,3%. Различия в летальности при сравнении всех групп больных были статистически достоверными –  $p = 0,028$ . Различия между группами пациентов с туберкулезом и микст-пневмониями были также значимыми ( $p = 0,033$ ), а между группами больных с бактериальными ЛИ и пневмониями смешанной этиологии не достигали статистической достоверности ( $p = 0,141$ ), вероятно, из-за небольшого числа пациентов в группах.

Пневмонии оказались важнейшей причиной смерти больных с функционирующим РТ. Из 204 больных, вошедших в исследование, за время наблюдения 11 пациентов погибли с функционирующим трансплантатом, из них 7 (63,6%) – от тяжелой пневмонии. Легочные инфекции оказывали достоверное негативное влияние как на выживаемость реципиентов, так и на выживаемость почечных трансплантатов (рис. 4, 5).

Мы проанализировали показатели, которые могли способствовать развитию ЛИ. Такие факторы, как пол пациентов, возраст, основной диагноз (причина терминальной ХПН), вид заместительной почечной терапии, группа крови, число HLA-несовпадений фенотипа донора и реципиента, сроки консервации донорского органа, базисный иммуносупрессивный препарат (ЦсА или такролимус), урологические осложнения после ТП, другие бактериальные инфекции (не

легочные), наличие посттрансплантационного сахарного диабета, хронические вирусные гепатиты, не оказывали статистически значимого влияния на развитие ЛИ в целом (и микст-пневмоний в том числе) у больных с почечным трансплантатом.

Достоверными факторами риска развития ЛИ и наиболее тяжелой их разновидности – пневмоний смешанной этиологии – были отсроченная функция РТ (отсутствие немедленной функции после пересадки), хроническая дисфункция трансплантата, острое отторжение, применение антилимфоцитарных антител для индукции иммуносупрессии или лечения криза отторжения, ЦМВ-инфекция, ЭБВ-инфекция и лейкопения (табл. 6). Кроме того, риск ЛИ (но не микст-пневмоний как отдельной группы) повышался при наличии хирургических осложнений, имелась также тенденция к повышению частоты пневмоний при продолжительности послеоперационного острого канальцевого некроза более 10 дней и суммарной дозе метилпреднизолона  $\geq 2$  г.

Факторами риска смерти от ЛИ и от микст-пневмонии являлись отсроченная функция трансплантата, ЦМВ-инфекция, ЭБВ-инфекция и лейкопения. Наиболее мощным фактором риска погибнуть от пневмонии была потребность в ИВЛ. Наблюдалась также тенденция к повышению риска летальности у больных женского пола, молодого возраста ( $\leq 35$  лет) и при хронической дисфункции РТ (табл. 7).

### Обсуждение результатов

ЛИ являются одной из важнейших причин заболеваемости и летальности реципиентов РТ. Частота развития инфекционных поражений легких, в нашем исследовании – 14,2%, сравнима с частотой пневмоний после ТП, описываемой другими авторами [7, 21]. Существуют определенные слож-

Таблица 4

Частота выявления различных микроорганизмов (по данным лабораторных исследований) у реципиентов РТ с легочными инфекциями

Микроорганизмы	Число больных, у которых выявлены микроорганизмы	Доля больных, %
Вирусы	14	45,2
– ЦМВ	10	32,3
– ЭБВ	6	19,3
– HSV-1	4	12,9
– HSV-2	3	9,7
– HHV-7	3	9,7
Грамположительные кокки	3	9,7
Грамотрицательные палочки	4	12,9
Микоплазмы	3	9,7
Грибы:	10	32,3
– <i>Candida</i>	8	25,8
– <i>Aspergillus</i>	6	19,3
Пневмоцисты	2	6,4

Таблица 5

Микроорганизмы, выделенные при посеве мокроты реципиентов РТ с легочными инфекциями

Микроорганизмы	Число выделенных микроорганизмов	Доля, %
<b>Грамположительные кокки</b>	<b>11</b>	<b>47,8</b>
– <i>Staph. (rem+)</i>	1	
– <i>S. haemolyticus</i>	4	
– <i>S. группы D</i>	1	
– <i>S. группы viridans</i>	1	
– <i>Enterococcus faecium</i>	4	
<b>Грамотрицательные палочки</b>	<b>5</b>	<b>21,7</b>
– НГОБ	1	
– <i>Enterobacter spp.</i>	1	
– <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	
– <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	
– <i>Acinetobacter baumannii</i>	1	
<b>Грибы</b>	<b>7</b>	<b>30,4</b>
– <i>Candida</i>	7	

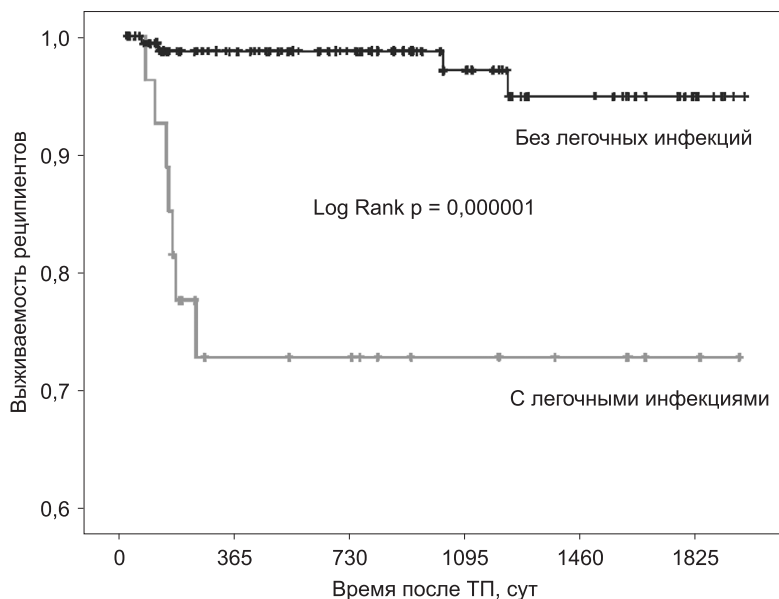


Рис. 4. Кривые выживаемости реципиентов РТ без легочных осложнений и с легочными инфекциями

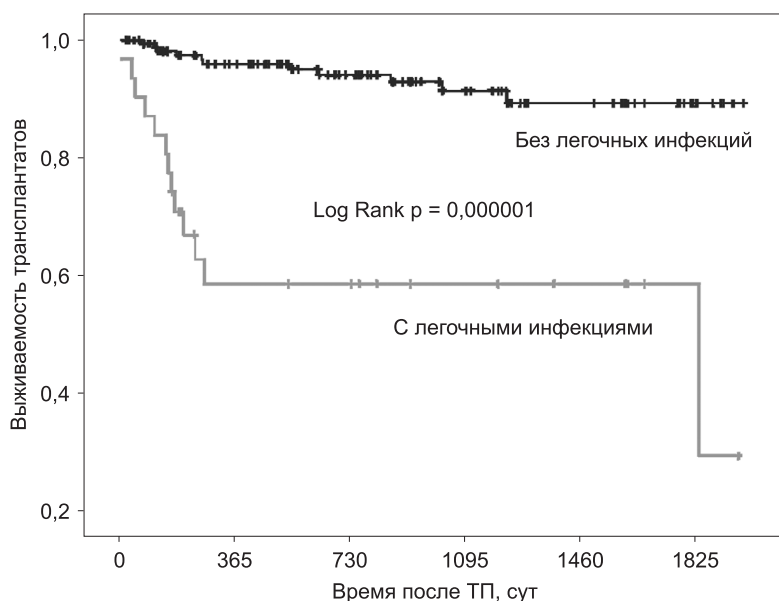


Рис. 5. Кривые выживаемости ренальных трансплантатов у реципиентов без легочных осложнений и с легочными инфекциями

ности клинической диагностики интерстициальной пневмонии у реципиентов РТ, особенно в ранней стадии. Первым симптомом, встречающимся абсолютно у всех пациентов с пневмонией, является повышение температуры тела. Но ярко выраженных респираторных симптомов не наблюдается: поначалу их может вообще не быть, затем появляется небольшая одышка, которая постепенно нарастает. Одышка заставляет исключать также острые поражения миокарда и тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА). Но микробная пневмония может быть и осложнением ТЭЛА. Так, у одного из наших пациентов через несколько дней после успешной (с полным регрессом симптоматики) тромболитической терапии тромбоз эмболии мелких ветвей ЛА появилась лихорадка, снова возникла нарастающая дыхательная не-

достаточность. У больного диагностирована вирусно-бактериально-пневмоцистная пневмония, и положительный эффект получен на фоне лечения ганцикловиром, антибиотиками широкого спектра и бисептолом.

Задача дифференциальной диагностики не облегчается тем, что в начальной стадии заболевания при рентгенографии обнаруживается только диффузное усиление легочного рисунка, и лишь при прогрессировании пневмонии в легочной ткани с обеих сторон появляются множественные сливающиеся тени, напоминающие «снежную бурю». Рентгенологами, не имеющими опыта диагностики интерстициальной пневмонии и данных анамнеза пациента, такая картина расценивается как проявление отека легких – уремического или кардиогенного.

Этиологические факторы пневмоний у больных после ТП безусловно отличаются от таковых в общей популяции. В нашем исследовании обращает на себя внимание большая доля полимикробных (микст-) пневмоний в этиологической структуре легочных инфекций – 45,2%. Ранее описывалась низкая частота ЛИ смешанной этиологии после ТП [3], однако в недавнем исследовании китайских авторов доля микст-пневмоний составила более 32% всех легочных инфекций [24]. Риском предположить, что данные различия могут объясняться несколькими причинами – географическими различиями и, соответственно, различным эпидемиологическим окружением, эволюцией иммуносупрессивной терапии и протоколов обследования больных при развитии инфекционных осложнений, используемых в разных центрах трансплантации, а также неодинаковыми режимами посттрансплантационной антимикробной профилактики.

С введением в клиническую практику трансплантации почки противовирусной профилактики частота вирусных инфекций (прежде всего – ЦМВ-инфекции) начала снижаться [16]. У наших больных с тяжелыми пневмониями смешанной этиологии не у всех пациентов (только у 8 из 14 – 57,1%) удалось выявить лабораторные признаки активной вирусной инфекции. В то же время возрастает

роль микозов и пневмоцистоза. Проблема заключается в том, что не всегда удается подтвердить пневмоцистную и/или грибковую природу поражения легочной ткани. Для выявления легочного микоза целесообразно использовать не только культуральные методы, но и определение антигенов грибов в крови, мокроте и БАЛЖ. Специальные методы выявления пневмоцист в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже (например, окраска калькофлюором белым или по Grocott-Gomori, методы прямой и непрямой иммунофлуоресценции) доступны в единичных центрах нашей страны, в основном в крупных научных институтах. Описано использование ПЦР для диагностики пневмоцистоза, но этот метод не стандартизирован и в широкой клинической практике пока не используется. Бронхоскопия с бронхоальвеоляр-

Таблица 6

**Факторы риска легочных инфекций в целом и пневмонии смешанного генеза у реципиентов ренального трансплантата**

Фактор риска	Все легочные инфекции		Микст-пневмонии	
	OR	p	OR	p
Отсроченная функция трансплантата	3,31 (1,22–9,02)	0,014	7,47 (0,96–58,08)	0,026
Хроническая дисфункция трансплантата	3,48 (1,55–7,81)	0,002	9,0 (2,62–30,89)	0,00005
Острое отторжение	3,72 (1,47–9,41)	0,004	4,47 (1,38–14,47)	0,007
Применение антилимфоцитарных антител	2,96 (1,24–7,04)	0,011	3,14 (0,99–9,91)	0,042
Хирургические осложнения	3,04 (1,23–7,52)	0,013	1,72 (0,45–6,54)	0,422
ЦМВ-инфекция	4,39 (1,92–10,07)	0,0002	3,83 (1,27–11,61)	0,012
ЭБВ-инфекция	3,49 (1,31–8,98)	0,009	3,46 (1,00–11,98)	0,039
Лейкопения $\leq 3,5 \times 10^9/\text{л}$	5,76 (2,13–15,57)	0,0002	6,25 (4,88–20,83)	0,001
Продолжительность ОКН >10 дней	1,70 (0,55–5,23)	0,076*	2,18 (0,92–4,49)	0,352
Суммарная доза метилпреднизолона $\geq 2$ г	2,39 (0,71–8,07)	0,088*	2,03 (0,88–5,45)	0,151*

Примечание. \* – имеется тенденция к статистически достоверным различиям.

Таблица 7

**Факторы риска смерти от пневмонии и от микст-пневмонии у реципиентов ренального трансплантата**

Фактор риска	Все легочные инфекции		Микст-пневмонии	
	OR	p	OR	p
Женский пол	2,12 (0,65–6,92)	0,205	3,59 (0,90–14,32)	0,055*
Возраст $\leq 35$ лет	3,09 (0,94–10,14)	0,052*	3,28 (0,89–12,06)	0,060*
Отсроченная функция трансплантата	1,1 (1,04–1,16)	0,013	1,08 (1,03–1,13)	0,024
Хроническая дисфункция трансплантата	2,79 (0,72–10,87)	0,125*	3,51 (0,84–14,66)	0,068*
ЦМВ-инфекция	4,02 (1,19–13,51)	0,017	3,64 (0,97–13,69)	0,042
ЭБВ-инфекция	4,83 (1,32–17,69)	0,009	6,52 (1,68–25,27)	0,002
Лейкопения $\leq 3,5 \times 10^9/\text{л}$	9,08 (2,55–32,34)	0,00007	7,96 (2,02–31,32)	0,001
Потребность в ИВЛ	19,00 (10,70–33,70)	0,000003	13,5 (2,12–84,69)	0,0068

Примечание. \* – имеется тенденция к статистически достоверным различиям.

ным лаважем признана методом выбора в диагностике пневмоцистной пневмонии, хотя может быть использована и индукция отделения мокроты [4, 10, 23]. Но у части больных из-за тяжести состояния или по техническим причинам не удается выполнить это исследование и получить лаважную жидкость или мокроту. В связи с этим большое значение имеют косвенные признаки, которые позволяют заподозрить пневмонию, вызванную *Pneumocystis jiroveci*, – клиническая картина с непродуктивным кашлем и прогрессирующей дыхательной недостаточностью, отсутствие положительного эффекта от проведения противовирусной, антибактериальной и противогрибковой пневмонии, характерные рентгенологические симптомы.

Практически у 100% больных с пневмоцистной пневмонией при рентгеновской компьютерной томографии грудной клетки выявляется симптом «матового стекла» (изменения носят двусторонний диффузный характер), у части больных наряду с этим определяются также участки уплотнения легочной ткани [18]. Кроме того, весьма харак-

терным симптомом является появление на фоне «матового стекла» воздушных кист (булл) и линейных или сетчатых уплотнений [17].

В исследовании, выполненном с использованием базы данных USRDS, были выявлены следующие факторы риска пневмоцистной пневмонии: использование доноров с «расширенными критериями», изъятие органов после остановки сердца, ранний период после трансплантации. Кроме того, развитие пневмоцистоза было ассоциировано с определенными схемами поддерживающей иммуносупрессии – использованием комбинации такролимуса и сиролимуса, микроэмульсии ЦсА и микофенолата мофетила, сиролимуса и микофенолата мофетила [14].

Особенностью течения ЛИ у наших пациентов было частое выявление грибковых инфекций – у 32,3% больных с пневмониями. Безусловно, рост грибов при посеве мокроты и/или позитивные результаты определения антигенов грибов в крови (и даже в мокроте и БАЛЖ) далеко не всегда означают наличие инвазивного легочного микоза, поскольку



существует высокая вероятность колонизации грибами слизистой дыхательных путей. Однако полностью исключить грибковый характер поражения легочной ткани также не представляется возможным. В таких ситуациях, учитывая серьезность прогноза, мы полагаем стратегически оправданным считать грибы возбудителями пневмонии (самостоятельными или в комплексе с другими микроорганизмами) и назначать полноценную антимикотическую терапию. При позднем назначении противогрибковых препаратов летальность крайне высока [6, 8].

В терапии микст-пневмоний должны сочетаться антимикробные препараты против различных классов возбудителей, особенно на начальном этапе, когда этиологические факторы еще не установлены. В схему лечения тяжелой пневмонии также целесообразно включать внутривенный иммуноглобулин (ВИГ). Применение ВИГ при серьезных инфекциях у больных с почечным трансплантатом имеет патогенетическое основание, поскольку у реципиентов солидных органов описана вторичная гипогаммаглобулинемия, особенно часто встречающаяся в первые 6 мес. посттрансплантационного периода [2]. Механизмы развития гипогаммаглобулинемии после трансплантации почки до конца не выяснены. По-видимому, причиной снижения синтеза иммуноглобулинов являются нарушения функции В-клеток, вызванные прямыми или косвенными воздействиями на них иммуносупрессантов [13]. Иммуносупрессивные препараты нарушают функцию Т-лимфоцитов, что опосредованно влияет на функцию В-лимфоцитов. Высокие дозы стероидов и антилимфоцитарные антитела обладают лимфолитическим эффектом, а препараты группы микофенолатов прямо повреждают В-лимфоциты.

Значительные сложности возникают в дифференциальной диагностике при туберкулезном поражении легких. Выявить микобактерии туберкулеза (МБТ) при микроскопии, посевах на специальные среды и применении ПЦР у реципиентов РТ достаточно сложно, а клинические и рентгенологические симптомы не всегда специфичны. В нашем исследовании ни у одного из 5 больных с клиническим диагнозом «туберкулез» не удалось выделить МБТ: туберкулез был диагностирован на основании рентгено-томографической картины, отсутствия положительного эффекта от противовирусного, антибактериального, противогрибкового и антипневмоцистного лечения, четкой положительной динамики после назначения противотуберкулезной терапии. Кроме того, у одной из больных туберкулез был подтвержден морфологически. Отличительной особенностью туберкулеза легких, в том числе диссеминированного, является редкость выраженной дыхательной недостаточности, несмотря на распространенность поражения по данным рентгенологического исследования. Среди наших больных с туберкулезом легких ни у одного пациента не было дыхательной недостаточности, хотя у 4 из 5 пациентов отмечался тотальный характер поражения легких с изменениями по типу «матового стекла» и множественными двусторонними очагами. К сожалению, отсутствие выраженной дыхательной недостаточности нельзя назвать абсолютно специфичным для туберкулеза легких признаком. В литературе описаны редкие случаи легочного туберкулеза с развитием респираторного дистресс-синдрома и даже полиорганной недостаточности, при этом частота летальных исходов у этих пациентов очень высока и достигает 66% [5, 9, 11]. В эксперименте показано, что липиды клеточной стенки микобактерий туберкулеза способны вызывать дисфункцию легочного сурфактанта,

не только эндогенного, но и экзогенного, вводимого с целью лечения острого респираторного дистресс-синдрома [22]. Учитывая сложности микробиологического подтверждения туберкулеза, у реципиентов РТ многокомпонентную специфическую терапию следует назначать даже при подозрении на противотуберкулезную этиологию легочного процесса при неэффективности других групп антимикробных препаратов.

Важнейшими факторами риска ЛИ после трансплантации наряду с отсроченной функцией РТ, хронической дисфункцией и острым отторжением трансплантата, применением антилимфоцитарных препаратов были вирусные инфекции, вызванные ЦМВ и ЭБВ, что вполне объяснимо, принимая во внимание роль вирусов в патогенезе пневмоний. Но наиболее значимым фактором риска ЛИ была лейкопения, которая в 5,8 раза повышала вероятность развития пневмонии. Среди факторов риска смерти от ЛИ лейкопения занимала второе место, уступая только потребности в ИВЛ. Как известно, у реципиентов РТ лейкопения наиболее часто является побочным эффектом применения иммуносупрессивных препаратов – антилимфоцитарных антител, азатиоприна, микофенолатов, ингибиторов пролиферативного сигнала – сиролимуса и эверолимуса. Однако развитию лейкопении и тромбоцитопении могут способствовать вирусные инфекции и (парадоксальная ситуация!) препараты, применяющиеся для посттрансплантационной профилактики инфекций – ганцикловир, валганцикловир и ТМП/СМК (бисептол). Поэтому крайне важно регулярно контролировать гематологические показатели у реципиентов РТ в период проведения химиопрофилактики и корректировать дозы препаратов – особенно валганцикловира – в соответствии с функцией трансплантата (СКФ). У реципиентов детского возраста при расчете дозы валганцикловира необходимо учитывать СКФ и площадь поверхности тела.

При развитии тяжелой пневмонии после трансплантации почки могут возникать организационные проблемы. Где должны лечиться такие пациенты? Если у реципиента обычная бактериальная («общепопуляционная») пневмония развивается в отдаленном послеоперационном периоде, такой больной может получать лечение в обычном терапевтическом стационаре, безусловно, при согласовании лечения с трансплантационным нефрологом, постоянно наблюдающим пациента. Если же речь идет о раннем послеоперационном периоде, подозрении на туберкулез, пневмоцистоз, микст-пневмонию, по нашему глубокому убеждению, пациент должен быть немедленно госпитализирован в центр трансплантации или специализированное отделение, занимающееся клиническими проблемами больных с почечным трансплантатом, с возможностью экстренного перевода больных в отделение нефрореанимации. Нам представляется, что в силу объективных причин терапевтические и даже пульмонологические отделения не могут справиться с лечением столь специфических и клинически сложных инфекционных осложнений у пациентов после трансплантации органов.

Таким образом, ЛИ у реципиентов РТ являются серьезным осложнением, оказывающим значимое негативное влияние на выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов. Наиболее опасны пневмонии смешанной этиологии – вирусно-бактериально-грибковые или вирусно-бактериально-пневмоцистные, летальность при которых превышает 60%. Важными факторами, способствующими началу патологического процесса в легких и обладающими иммуномодулирующим эффектом, являются, по-видимому,

вирусные инфекции: ЦМВ-инфекция и инфекция ЭБВ. В дальнейшем, когда в большинстве случаев уже удается справиться с вирусной инфекцией, присоединяются бактериальные, грибковые возбудители и/или пневмоцисты, определяющие тяжесть и большую продолжительность течения заболевания. Наиболее часто потенциально фатальные пневмонии развиваются в течение первых 6 месяцев пост-трансплантационного периода, при этом самыми опасными являются третий-четвертый месяц после операции. Однако следует помнить, что в отдельных случаях тяжелые ЛИ могут развиваться и через несколько лет после ТП.

Больным с тяжелыми пневмониями смешанной этиологии требуется комплексная терапия, включающая обычно противовирусные, антибактериальные, противогрибковые препараты, триметоприм/сульфаметоксазол, а в наиболее тяжелых случаях и при лейкопении – в/в иммуноглобулин и колониестимулирующие факторы. У многих больных из-за тяжести состояния, отсутствия времени или возможностей для детального обследования многокомпонентную противомикробную терапию приходится назначать эмпирически, но во всех случаях необходимо стремиться к установлению этиологии инфекции и применению прицельного лечения.

Возможности предупреждения тяжелых пневмоний у реципиентов РТ заключаются в адекватной иммуносупрессии (усиление иммуносупрессивной терапии, особенно применение антилимфоцитарных антител, должно быть строго аргументировано), проведении противовирусной и антипневмоцистной профилактики валганцикловиrom и бисептолом всем реципиентам в течение первого полугодия после трансплантации. При лечении острого отторжения и после эпизодов активной вирусной, пневмоцистной инфекции профилактику необходимо продолжить или возобновить, если она была уже закончена. Больные с факторами риска активного туберкулеза должны получать также изониазид не менее 6 мес. после ТП.

Важным моментом является выявление больных с факторами риска ЛИ (отсроченная функция и хроническая дисфункция РТ, острое отторжение, лечение антилимфоцитарными препаратами, ЦМВ- и ЭБВ-инфекция, лейкопения) и более интенсивный клинический и лабораторный мониторинг этой группы пациентов с целью возможно более ранней диагностики пневмонии, госпитализации больных и экстренного начала специфической терапии.

**Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## Литература

1. *Бюллетень* нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора. М., 2006. 144 с.
2. Broeders E.N., Wissing K.M., Hazzan M. et al. Evolution of immunoglobulin and mannose binding protein levels after renal transplantation: association with infectious complications // *Transpl Int.* 2008. Vol. 21. P. 57–64.
3. Chang G.C., Wu C.L., Pan S.H. et al. The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and noninvasive procedures // *Chest.* 2004. Vol. 125. P. 541–547.
4. Cruciani M., Marcati P., Malena M. et al. Meta-

analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients // *Eur Respir J.* 2002. Vol. 20. P. 982–989.

5. Dabrowska-Wójciak I., Piotrowski A., Zawisłak A. Acute respiratory failure caused by tuberculosis // *Anestezjol Intens Ter.* 2008. Vol. 40. P. 89–91.

6. van Hal S.J., Marriott D.J., Chen S.C. et al. Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis: the Australian experience // *Transpl Infect Dis.* 2009. Vol. 11. P. 122–127.

7. Jha R., Narayan G., Jaleel M.A. et al. Pulmonary infection after kidney transplantation // *O Assoc Physicians India.* 1999. Vol. 47. P. 779–783.

8. Ju M.K., Joo D.J., Kim S.J. et al. Invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation: diagnosis and treatment based on 28 years of transplantation experience // *Transplant Proc.* 2009. Vol. 41. P. 375–378.

9. Kim Y.J., Pack K.M., Jeong E. et al. Pulmonary tuberculosis with acute respiratory failure // *Eur Respir J.* 2008. Vol. 32. P. 1624–1629.

10. Kroe D.M., Kirsch C.M., Jensen W.A. et al. Diagnostic strategies for *Pneumocystis carinii* pneumonia // *Semin Respir Infect.* 1997. Vol. 12. P. 70–78.

11. Lee P.L., Jerng J.S., Chang Y.L. et al. Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation // *Eur Respir J.* 2003. Vol. 22. P. 41–47.

12. Linares L., Cofán F., Cervera C. et al. Infection-related mortality in a large cohort of renal transplant recipients // *Transplant Proc.* 2007. Vol. 39. P. 2225–2227.

13. Mawhorter S., Yamani M.H. Hypogammaglobulinemia and infection risk in solid organ transplant recipients // *Curr Opin Organ Transplant.* 2008. Vol. 13. P. 581–585.

14. Neff R.T., Jindal R.M., Yoo D.Y. et al. Analysis of USRDS: incidence and risk factors for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia // *Transplantation.* 2009. Vol. 88. P. 135–141.

15. Sarnak M.J., Jaber B.L. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease // *Chest.* 2001. Vol. 120. P. 1883–1887.

16. Snyder J.S., Israni A.K., Peng Y. et al. Rates of first infection following kidney transplant in the United States // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. P. 317–326.

17. Song T., Wei L.P., Chen W.J. et al. Imaging characteristics of pneumocystis pneumonia after renal transplantation // *Ren Fail.* 2010. Vol. 32. P. 78–84.

18. Tasaka S., Tokuda H., Sakai F. et al. Comparison of clinical and radiological features of pneumocystis pneumonia between malignancy cases and acquired immunodeficiency syndrome cases: a multicenter study // *Inter Med.* 2010. Vol. 49. P. 273–281.

19. US Renal Data System. USRDS 2006 Annual Data Report // *Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States*, Vol. 1. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda, MD. 2006. P. 152.

20. US Renal Data System. USRDS 2005 Annual Data Report // *Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States*, Vol. 1. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda, MD. 2005. P. 152.

21. Veroux M., Giuffrida G., Corona D. et al. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome // *Transplant Proc.* 2008. Vol. 40. P. 1873–1876.

22. Wang Z., Schwab U., Rhoades E. et al. Peripheral cell wall lipids of *Mycobacterium tuberculosis* are inhibitory to surfactant function // *Tuberculosis (Edinb).* 2008. Vol. 88. P. 178–186.

23. Walzer P.D. *Pneumocystis carinii* // Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.*

5th Edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, 2000.  
P. 2781–2795.

24. *Zhang Y.X., Yu L.X., Fu S.J. et al.* Clinical study of pulmonary infection in kidney transplantation recipients taking new immunosuppressant // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2008. Vol. 28. P. 1037–1040.

Дата получения статьи: 21.12.2010  
Дата принятия к печати: 5.02.2011