

Системные микозы у реципиентов почечного трансплантата

(Обзор литературы)

Е.И. Прокопенко

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Systemic mycoses in renal transplant recipients

Review

E.I. Prokopenko

Ключевые слова: микозы, трансплантация почки, иммуносупрессия.

Системные (глубокие оппортунистические) микозы являются одним из самых серьезных, хотя и не самых частых инфекционных осложнений после трансплантации почки. При глубоких оппортунистических микозах, развивающихся в условиях иммунодефицита, поражаются внутренние органы и глубоко лежащие ткани. Грибковые инфекции у реципиентов почечного трансплантата можно условно разделить на 2 группы. Это, во-первых, эндемичные системные микозы, встречающиеся в определенных географических регионах (гистоплазмоз, бластомироз, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз), и во-вторых – оппортунистические грибковые инфекции, возбудители которых редко вызывают инвазивное заболевание у лиц с нормальным иммунитетом (аспергиллез, кандидоз, криптококкоз, мукокороз и др.) [95]. Наиболее часто возбудителями системных микозов у больных после трансплантации почки (ТП) являются *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*, существенное значение имеет также *Cryptococcus* [28, 54, 93, 105]. В ряде случаев у реципиентов ренального трансплантата развиваются более редкие грибковые заболевания – зигомикоз (в том числе – мукокороз), моноспоридиоз, сцедоспориоз, феогифомикоз и др. [10, 11, 38]. Кроме того, возбудитель тяжелой легочной инфекции *Pneumocystis carinii* относится к атипичным микрогрибам, поэтому в современных руководствах пневмоцистоз описывается в разделе грибковых инфекций [4, 32].

Эпидемиологические аспекты системных микозов

В условиях иммунодефицита, особенно на фоне неэффективного фагоцитоза при нейтропении, возбудителем может стать любой грибок, который может выжить в условиях внутренней среды человека. Многие возбудители оппортунистических грибковых инфек-

ций – это широко распространенные почвенные грибы, споры которых постоянно присутствуют в воздухе. Для инфекций, вызываемых этими грибами, типичен респираторный путь заражения. Распространенным механизмом заражения является также ятрогенный – внесение спор возбудителя через кровь при загрязнении систем переливания, внутривенных катетеров, медицинского инструментария, внутрибольничное загрязнение операционных ран, перевязочного материала [6]. Чрезвычайно важно, что инфицирование грибами может происходить от трупного донора с нераспознанной грибковой инфекцией. В этих случаях путь инфицирования может быть подтвержден с помощью анализа консервирующего раствора [44]. Описано развитие сосудистых псевдоаневризм, вызванное аспергиллезной инфекцией, у двух реципиентов почечного трансплантата, получивших органы от одного донора [45]. В настоящее время в связи с дефицитом донорских органов рассматривается возможность использования доноров, инфицированных различными микроорганизмами. Существует мнение, что почки от инфицированных доноров пригодны для трансплантации. Исключение составляют органы, пораженные васкулотропными агентами: золотистым стафилококком, синегнойной палочкой и грибами [21].

Частота микозов в посттрансплантационном периоде была достаточно высокой в 60-е и 70-е гг. прошлого века, когда для поддерживающей иммуносупрессии использовались более высокие дозы кортикостероидов и антиметаболиты. Введение в схему иммуносупрессии циклоспорина А (ЦсА) и снижение доз вышеуказанных препаратов, совершенствование антимикробной терапии привели к значительному снижению частоты бактериальных и грибковых инфекций [4, 93, 96]. Тем не менее системные микозы сохраняют в трансплантологии важное клиническое значение из-за неспецифич-

Таблица

**Характеристика лабораторных
и инструментальных методов диагностики
системных микозов**

Методы	Возбудитель		
	<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>	<i>Cryptococcus</i>
РКТ грудной клетки (МРТ головного мозга)	++	++	++
Бронхоскопия + бронхоальвеолярный лаваж	+	++	++
Гистологический метод	++	++	++
Культуральный метод	+	+	+
Определение антигена возбудителя	Галактоманнан ++	Маннан +	Глюкурон-оксиманнан +
Определение антител к грибам	±	±	±
Определение ДНК грибов	±	±	±

Примечание. ++ – метод обладает высокой диагностической ценностью; + – метод полезен для диагностики, но недостаточной высока чувствительность или специфичность; ± – метод не стандартизирован, продолжает изучаться или обладает ограниченной ценностью.

ности симптоматики, сложности терапии, связанной с токсичностью противогрибковых препаратов и лекарственными взаимодействиями с иммуносупрессантами, отсутствия общепринятых протоколов профилактики и лечения, высокой частоты неблагоприятных исходов для реципиента и трансплантата [28].

Частота инвазивных грибковых инфекций у реципиентов солидных органов составляет от 5 до 20% (аналогичный показатель у реципиентов костного мозга и гематологических больных с нейтропенией – около 50%) [34, 90]. Среди всех больных с пересаженными органами реципиенты почечного трансплантата имеют наименьшую частоту системных микозов, а пациенты с пересаженной печенью – наиболее высокую [50]. В одном из наиболее крупных исследований микозов после ТП, проведенном в Индии, кумулятивная частота системных грибковых инфекций составила 6,6%, при этом ведущим возбудителем оказался *Aspergillus* [58]. Летальность в группе больных с системными микозами была очень высока – 67%, у 84,5% умерших причиной смерти была грибковая инфекция. В данном исследовании было показано, что развитие системного микоза у реципиента почечного трансплантата повышает риск смерти в 15 раз. Факторами риска для всех системных микозов были ЦМВ-болезнь, хроническое заболевание печени, гипергликемия и сопутствующий туберкулез. В другом недавно проведенном исследовании *Aspergillus* также преобладал над другими возбудителями системных грибковых инфекций, а предрасполагающими факторами оказались продолжительная госпитализация, длительная антибактериальная терапия и посттрансплантационный сахарный диабет [14].

Оппортунистические грибковые инфекции наиболее часто развиваются в сроки от 1 до 6 мес. после ТП [4, 8]. Однако некоторые авторы указывают на более поздние сроки возникновения системных микозов: аспергиллеза – в среднем через 7 мес. после ТП, инвазивного кандидоза – 22,5 мес., криптококкоза – 45,5 мес. [58]. При изучении причин госпитализаций реципиентов ренального трансплантата в США на основании базы данных US RDS было выявлено, что грибковые инфекции у больных, требовавших госпитализации, ассоциировались с диагнозами эзофагита (23,9%), пневмонии (19,8%), менингита (7,6%) и инфекции мочевыводящих путей (10,3%) [8].

Общие принципы диагностики системных грибковых инфекций

Как уже было упомянуто, клиническая картина системных грибковых инфекций у больных после трансплантации неспецифична, и дифференциальная диагностика микозов с другими инфекциями и неинфекционными процессами бывает весьма сложной [28]. Нередко клиническим проявлением системного микоза в начале заболевания является «лихорадка неясного генеза», не отвечающая на антибактериальную терапию. Поэтому большую роль в подтверждении диагноза грибковой инфекции играют лабораторные и инструментальные методы обследования (табл.). Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) обладает высокой диагностической ценностью и в обязательном порядке должна выполняться при подозрении на

легочный микоз (даже при отсутствии существенных изменений на обычной рентгенограмме), РКТ и МРТ головного мозга также необходимы при поражении ЦНС [34, 97, 106]. Информативным методом является бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с последующей микроскопией и культуральным исследованием полученного материала, хотя при аспергиллезе в силу периферического характера поражения и его неравномерности ценность бронхоскопии и даже трансbronхиальной биопсии несколько снижается [57, 81, 88]. Гистологический метод позволяет выявить грибковую инвазию тканей. В ряде случаев только биопсия пораженных органов помогает подтвердить микоз [61].

Культуральные методы продолжают сохранять свое значение в широкой клинической практике, хотя обладают не самой высокой чувствительностью и специфичностью [1, 12]. Использование специальных автоматизированных систем для выделения грибов из крови и других жидких стерильных сред организма с применением селективных сред значительно повышает чувствительность культурального метода [6, 12]. Большое клиническое значение имеет определение антигенов грибов в крови и бронхиальном секрете, в особенности галактоманнана (компонента клеточной стенки *Aspergillus spp.*) при инвазивном аспергиллезе [56, 66–68]. Определение антител в сыворотке может оказать определенную помощь в диагностике, однако чувствительность серологических методов невысока. Кроме того, на фоне иммуносупрессии антитела часто отсутствуют [53, 56, 67]. Применение ПЦР для диагностики микозов является перспективным направлением, однако определение ДНК грибов в различных биологических средах пока не стандартизировано и не является общепринятым методом [4, 42, 103]. Большинство авторов подчеркивает, что при подозрении на микоз диагностическая тактика должна быть максимально

активной с одновременным использованием комплекса визуализирующих и лабораторных методов (при недостаточной информации – и биопсии органов) с целью раннего установления этиологического диагноза.

Лечение системных микозов у реципиентов ренального трансплантата

Успех лечения системных микозов зависит от трех основных факторов: раннего начала терапии, снижения иммуносупрессии и агрессивного антимикотического лечения [82]. В ряде случаев хирургическое удаление пораженных тканей в сочетании с противогрибковой терапией способствует излечению [20, 78, 85]. Имеется сообщение о возможном синергетическом эффекте гамма-интерферона и противогрибковых препаратов у реципиента почечного трансплантата с диссеминированным криптококкозом [91], хотя следует помнить о возможности потери пересаженного органа при использовании интерферонов. У реципиентов почечного трансплантата с системными микозами и нейтропенией описано эффективно применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [35]. Отечественные авторы показали усиление антикандидозной активности нейтрофилов при лечении гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором у онкогематологических больных с нейтропенией [3].

Уменьшение объема иммуносупрессивной терапии необходимо практически во всех случаях. Иногда только полная (или почти полная) отмена иммуносупрессии ценой потери трансплантата позволяет спасти жизнь больного при тяжелых микозах [92]. Некоторые иммуносупрессивные препараты обладают противогрибковым действием, что может оказывать влияние на патогенез оппортунистических микозов [89]. *In vitro* показано более выраженное антиаспергиллезное действие такролимуса по сравнению с ЦсА. В эксперименте у мышей с инвазивным аспергиллезом, получавших такролимус или сиролимус, развивались микроабсцессы с небольшим количеством гиф, в то же время наблюдался распространенный рост гиф у животных, получавших циклоспорин [55]. Однако в условиях клинической трансплантации при развитии грибковых инфекций иммуносупрессивное действие перевешивает потенциальные противогрибковые эффекты иммуносупрессивных препаратов [89].

Крайне важен правильный выбор противогрибковых препаратов. Эволюция антимикотиков существенно расширила возможности такого выбора. В настоящее время существует уже 5 поколений противогрибковых препаратов [5]. Первым системным антимикотиком был амфотерицин В (АмфоВ), который и в настоящее время остается основой лечения глубоких микозов. Производные имидазола являются препаратами второго поколения, к ним относятся миконазол для парентерального применения и кетоконазол для приема *per os*. Антимикотики третьего поколения (флуконазол и итраконазол), представляющие собой триазолы, совершили настоящую революцию в лечении микозов. Эти препараты обладают достаточно высокой эффективностью при хорошей переносимости терапии. Четвертое (или 3+) поколение составили новые триазолы (уже

доступен вориконазол, ждут внедрения позаконазол и равуконазол) и липидные формы АмфоВ («Амбизом», «Ниотран»). К пятому поколению относятся препараты новых классов и механизмов действия, в том числе эхинокандины (каспофунгин).

АмфоВ (дезоксихолатный комплекс) – это противогрибковый антибиотик из ряда полиенов-макролидов, обладающий очень широким спектром антимикотического действия. АмфоВ необратимо связывается с эргостерином клеточной мембраны грибов, что приводит к нарушению ее проницаемости, а также вызывает реакции перекисного окисления в клеточной мембране. Назначаемый внутривенно АмфоВ до сих пор является препаратом выбора при большинстве глубоких микозов, особенно угрожающих жизни микозов с невыясненной полностью этиологией [6]. Препарат чаще всего вводится внутривенно капельно в дозе 0,5–0,8–1,0–1,5 мг/кг/сут, но может также назначаться интратекально (в оболочку головного мозга), внутривисцерально, субконъюнктивально и внутрь стекловидного тела, ингаляционно и в виде инстилляций в мочевой пузырь. Желательно достигать оптимальной концентрации препарата в крови путем постепенного наращивания дозы до целевого уровня. К сожалению, возможности эффективного лечения АмфоВ несколько ограничиваются его токсичностью. К побочным эффектам препарата относятся лихорадка, озноб, головная боль, тошнота и рвота, тромбофлебит в месте введения, подавление эритропоэза, гепатотоксические и нейротоксические эффекты. Наиболее серьезным побочным действием АмфоВ является нефротоксичность, наблюдающаяся в процессе лечения более чем у половины больных [104]. Поражение канальцев ведет к гипокальциемии и гипомagneмии, гипостенурии, снижению экскреции кислот, поэтому необходим тщательный мониторинг азотемии и водно-электролитного баланса. При лечении реципиентов почечного трансплантата важно помнить о том, что АмфоВ способен усиливать нефротоксический эффект ЦсА, цефалоспоринов, ванкомицина, аминогликозидов, ацикловира, внутривенного котримоксазола, фуросемида [7].

Попытки уменьшить токсичность обычного АмфоВ привели к созданию его липид-ассоциированных форм, обладающих отличными фармакокинетическими свойствами и безопасностью применения. Отсутствие нефротоксичности позволяет использовать эти препараты в более высоких дозах, чем дезоксихолатный комплекс АмфоВ. Липид-ассоциированный АмфоВ с успехом применяется у реципиентов почечного трансплантата, которые относятся к группе наиболее высокого риска развития ОПН на фоне лечения полиеновыми антибиотиками [30, 82]. Единственным фактором, препятствующим использованию липид-ассоциированных форм АмфоВ как препаратов первой линии в лечении системных микозов, является их высокая стоимость.

Флюцитозин относится к группе антиметаболитов (препаратов, нарушающих синтез нуклеиновых кислот). В нашей стране этот антимикотик зарегистрирован недавно. В клетке гриба флюцитозин превращается в 5-фторурацил, известный цитостатик. Флюцитозин обладает фунгистатическим и фунгицидным действием в отношении дрожжевых грибов (*Candida*), возбудителей криптококкоза и хромобластомикоза. При аспер-

гиллезе флюцитозин применяется только в сочетании с АмфОВ [39, 86]. Для комбинации флюцитозин + АмфОВ характерно синергетическое действие, поэтому в ряде случаев при совместном применении препаратов возможно снизить дозу АмфОВ и соответственно его токсические эффекты. Флюцитозин вводится внутривенно капельно в суточной дозе 200 мг/кг, разделенной на 4 дозы. При нарушении почечной функции назначаются меньшие дозы и/или увеличивается интервал между введениями.

Флуконазол является синтетическим производным бис-триазола и имеет относительно широкий спектр действия, включающий большинство видов *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, дерматофиты, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*. Флуконазол достаточно широко применяется для лечения поверхностного и глубокого кандидоза, криптококкоза, кокцидиоидоза [23, 48, 63]. Для лечения инвазивного кандидоза у больных с выраженной нейтропенией препарат может использоваться не во всех случаях, а при аспергиллезе и мукорозе он неэффективен. Флуконазол применяется перорально и внутривенно. Дозировка препарата определяется возбудителем, тяжестью течения микоза, состоянием почечной функции пациента. Суточная доза флуконазола может варьировать от 50 до 400–600 мг. Необходимо учитывать повышение концентрации ЦСА в крови при лечении флуконазолом за счет его воздействия на систему цитохрома P450.

Итраконазол, представляющий собой синтетическое диоксолановое производное триазола, обладает очень широким спектром действия (самым широким среди всех принимаемых внутрь современных антимикотиков). Как и другие препараты из группы азолов, он угнетает синтез эргостерина, основного компонента мембраны грибов, действуя на фермент 14 α -деметилазу, входящий в систему цитохрома P450. Итраконазол может быть использован в лечении кандидоза, криптококкоза, аспергиллеза, феогифомикоза, гистоплазмоза, бластомикоза и кокцидиоидоза [2, 33]. Не применяется итраконазол в лечении мукороза. Пока доступна только пероральная форма препарата. При подкожных и глубоких микозах доза итраконазола составляет 200–400 мг/сут, а при угрожающих жизни состояниях в первые дни лечения может быть назначена доза 600 мг/сут. У ряда пациентов на фоне приема препарата отмечается повышение печеночных ферментов. Итраконазол, как и другие азольные производные, повышает концентрацию ЦСА в крови. Поэтому во время лечения итраконазолом дозу ЦСА приходится снижать в среднем почти в 2 раза [43].

Вориконазол – новый высокоэффективный триазольный противогрибковый препарат. Вориконазол обычно хорошо переносится пациентами. Препарат эффективен в отношении *Candida*, *Aspergillus* и необычных микроорганизмов, таких, как *Fusarium* и *P. boydii* [26, 31, 84]. У больных с инвазивным аспергиллезом стартовая терапия вориконазолом давала лучший клинический эффект и повышала выживаемость пациентов в сравнении со стандартным лечением амфотерицином В [52]. Поскольку вориконазол метаболизируется печеночной системой цитохрома P450, наблюдается взаимодействие данного препарата с ингибиторами

кальцинейрина, приводящее к повышению их сывороточной концентрации и в ряде случаев к развитию нефротоксичности [75, 99]. Совместное назначение ингибиторов кальцинейрина и вориконазола возможно, однако требуется снижение дозы иммуносупрессивного препарата и тщательный мониторинг его концентрации в крови, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями печени и холестазами [94]. Вориконазол хорошо зарекомендовал себя при системных микозах у больных с почечным трансплантатом [9, 82, 86].

Каспофунгин, относящийся к группе эхинокандинов, ингибирует синтез важнейшего компонента клеточной стенки грибов β -(1,3)-D-глюкана, который не присутствует в клетках млекопитающих. Каспофунгин обладает активностью против различных видов *Aspergillus* и *Candida*. В исследовании T. Walsh et al. было показано, что каспофунгин был эффективным и лучше переносился, чем липосомальный АмфОВ, при назначении в качестве эмпирической антимикотической терапии у больных с нейтропенией и персистирующей лихорадкой [101]. Препарат с успехом применяется у реципиентов почечного трансплантата, в том числе и в сочетании с другими антимикотиками [16, 83]. Очень важным свойством каспофунгина является отсутствие взаимодействия с ферментами цитохрома P450 и повышения концентрации ЦСА в плазме при лечении этим препаратом. В то же время препарат снижает концентрацию такролимуса в крови, поэтому рекомендуется мониторировать этот показатель при использовании каспофунгина. Исследование, проведенное на культурах клеток эпителия проксимальных и дистальных канальцев почки человека, показало, что каспофунгин по сравнению с АмфОВ оказывает менее выраженное повреждающее действие на эпителий канальцев. Клетки дистальных канальцев несколько более чувствительны к антипролиферативному и цитотоксическому эффекту каспофунгина [102]. В целом побочные эффекты каспофунгина, особенно нефротоксичность, менее выражены по сравнению с АмфОВ. В ряде клинических испытаний частота развития нефротоксического эффекта каспофунгина, определяемого как повышение сывороточного креатинина, составила от 0 до 1,4% [17, 100, 101]. Каспофунгин вводится путем медленной внутривенной инфузии, в первый день в дозе 70 мг, а в последующие дни суточная доза составляет 50 мг. При почечной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется.

С учетом различных механизмов действия антимикотиков в последнее время при угрожающих жизни микозах используются различные сочетания этих препаратов. Представляется рациональным назначение сочетания каспофунгина и АмфОВ. Синергетический эффект каспофунгина и амфотерицина в отношении *Aspergillus spp.* был продемонстрирован *in vitro* [18]. Имеется также несколько клинических наблюдений, в которых благоприятный исход у больных с инвазивным легочным аспергиллезом, рефрактерным к лечению АмфОВ, был получен на фоне сочетанной терапии (каспофунгин + липосомальный АмфОВ) [13, 60]. Применяются также (в том числе и у больных с почечным трансплантатом) комбинации АмфОВ + флюцитозин, липосомальный АмфОВ + флюцитозин + каспофунгин, липосомальный АмфОВ + итраконазол, каспофунгин +

вориконазол [24, 39, 92]. Важным фактором является достаточная продолжительность лечения. Большинство современных схем лечения инвазивных микозов включают 2 этапа лечения: на первом этапе при большинстве грибковых инфекций назначается АмфоВ (нередко в сочетании с другими антимикотиками) в течение 6–10 недель и более; второй этап предполагает длительное, в течение нескольких месяцев, пероральное применение противогрибковых средств (чаще всего – итраконазола).

Особенности патогенеза, диагностики и лечения отдельных форм системных микозов у реципиентов ренального трансплантата

Кандидоз. Главным возбудителем диссеминированного кандидоза является *C. albicans*, однако до половины и более случаев кандидемии и диссеминированного кандидоза вызывают другие виды *Candida*. Наибольшее значение имеют *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*. Уникальным свойством *C. albicans* является способность заселять слизистые оболочки у большинства здоровых людей, поэтому при развитии заболевания обильный источник возбудителя инфекции находится в организме самого больного. Главным патогенетическим фактором глубокого кандидоза является неэффективный фагоцитоз. Выделяют следующие формы диссеминированного кандидоза (кандидного сепсиса): «хронический» вторичный диссеминированный кандидоз, характеризующийся поражением печени и селезенки, и «острый» первичный диссеминированный кандидоз [6]. «Острый» первичный кандидоз может проявляться в виде бессимптомной кандидемии, острой кандидной септицемии, кандидных абсцессов почек, кандидного эндофтальмита, диссеминированного кандидоза кожи, тромбофлебита, кардита, миозита, кандидного менингита и энцефалита, диссеминированного кандидоза легких, остеомиелита и артрита. Иногда наблюдается кандидное поражение артерии почечного трансплантата, что характерно для инфицирования через донорский орган [21, 44]. Факторами риска диссеминированного кандидоза являются нейтропения, продолжительная терапия антибиотиками широкого спектра, колонизация слизистых *Candida spp.*, наличие центрального венозного катетера [53].

В диагностике кандидоза широко используется культуральный метод. По возможности следует определять вид возбудителя, так как различные виды *C. non-albicans* различаются по чувствительности к антимикотикам. Серологическая диагностика малоэффективна в связи с распространенным носительством грибов *Candida*. При диссеминированном кандидозе применяется определение маннанового антигена. Полимеразная цепная реакция может быть полезным методом в диагностике глубокого кандидоза, но данный метод не является общепринятым.

В лечении диссеминированного кандидоза используется флуконазол, АмфоВ, итраконазол, каспофунгин. Флуконазол считается средством выбора при катетер-ассоциированной инфекции у больных без нейтропении. Удаление или хотя бы замена центрального катетера при кандидемии в настоящее время считается обязательной мерой. Кроме того, флуконазол желат-

ельно применять в тех случаях, когда недостаточно данных в пользу диссеминированного кандидоза и при бессимптомной кандидемии. У пациентов с диссеминированным кандидозом и нейтропенией или без нейтропении, но в тяжелом или критическом состоянии препаратом выбора является АмфоВ, применяемый изолированно или в сочетании с флюцитозином. При поражениях органов, в которых АмфоВ плохо распределяется (суставы, кости, головной мозг), к лечению добавляется флюцитозин, назначаются липосомальные формы АмфоВ или флуконазол [6]. При хроническом диссеминированном кандидозе традиционный АмфоВ малоэффективен, так как плохо проникает в печень и селезенку. В подобных случаях целесообразно использовать липидные препараты АмфоВ с последующей поддерживающей терапией флуконазолом.

Аспергиллез. Род грибов *Aspergillus* включает большое число видов. Основным возбудителем всех форм аспергиллеза является *A. fumigatus*, второе место занимает, как правило, *A. flavus*. Споры грибов обнаруживаются повсеместно в воздухе, домашней и строительной пыли. Основной путь инфицирования – ингаляционный, гораздо реже происходит травматическая имплантация возбудителя, в том числе при хирургических вмешательствах. Внутрибольничные вспышки аспергиллеза часто возникают при проведении строительных и реконструктивных работ в здании больницы или поблизости от нее, так как в это время в воздух поступает огромное количество спор грибов. Например, в Атланте во время реконструкции здания госпиталя в течение 1 мес. инвазивный аспергиллез развился у 4 из 40 госпитализированных реципиентов почечного трансплантата, а несколько позже – еще у двух больных. Анализ ДНК подтвердил общий источник заражения для всех пациентов [76]. Источниками нозокомиального аспергиллеза могут быть также системы водоснабжения больничных зданий [15]. Факторами патогенности аспергилл являются способность выживать во внутренней среде организма человека, ангиоинвазивный рост и наличие ферментов-протеиназ, способных разрушать эластические волокна легких.

Частота инвазивного аспергиллеза после трансплантации почки составляет 0,5–2,2% [40]. Летальность при этом заболевании крайне высока, она составляет 62% у реципиентов ренального трансплантата в целом и 88% – при развитии диссеминированного аспергиллеза [64]. Важнейшими факторами риска инвазивного аспергиллеза являются продолжительная нейтропения, хронические гранулематозные заболевания, применение жестких режимов иммуносупрессии и прием кортикостероидов [77]. Некоторые авторы называют также длительную антибактериальную терапию, наличие сопутствующего заболевания легких, ЦМВ-инфекцию [45, 97].

Упрощенная классификация аспергиллеза включает аспергиллез легких (неинвазивный и инвазивный), аспергиллез околоносовых пазух, диссеминированный аспергиллез, изолированный аспергиллез других локализаций (инвазивный кожный и подкожный, глубокий внелегочный, инвазивный гастроинтестинальный и др.). Неинвазивный аспергиллез легких может проявляться в форме бронхолегочной колонизации,

аспергиллемы легких и аллергического бронхолегочного аспергиллеза, инвазивный – может быть острым и хроническим [6, 33]. Характерными клиническими симптомами инвазивного легочного аспергиллеза являются лихорадка, непродуктивный кашель, одышка, боли в грудной клетке, кровохарканье [88, 97]. Три последних симптома очень характерны для тромбоэмболии легочной артерии, и это создает дополнительные дифференциально-диагностические трудности. В начале заболевания у части больных может не быть легочной симптоматики.

При рентгенографии обнаруживают различные неспецифические изменения. Вначале появляется один или несколько небольших очагов затемнения, которые затем увеличиваются в размерах, сливаются с последующим образованием полостей. Иногда выявляются периферические клиновидные инфильтраты – геморрагические инфаркты. При формировании полостей появляется воздушное полулуние – типичный, но не патогномичный признак острого инвазивного аспергиллеза легких [88]. Наиболее информативным методом при данном заболевании является компьютерная томография (КТ) легких. Важно выполнить это исследование как можно раньше, так как ранние признаки инвазивного аспергиллеза выявляются на КТ примерно на неделю раньше, чем возникают изменения на обычной рентгенограмме. Недавно появился новый метод диагностики инвазивного аспергиллеза – определение циркулирующего галактоманна (компонента клеточной стенки *Aspergillus spp.*) с помощью твердофазного иммуоферментного анализа в сыворотке и бронхиальном секрете [66, 68]. Сейчас определение галактоманна в динамике в сочетании с выполнением КТ грудной клетки является стандартом диагностики инвазивного аспергиллеза [12, 34, 67]. Показано также, что комбинация real-time полимеразной цепной реакции с автоматической экстракцией ДНК и галактоманнового теста способна улучшить диагностику аспергиллеза [29], однако для подтверждения этой информации необходимо проведение крупных контролируемых исследований. Методами, верифицирующими диагноз, являются биопсия легкого, а также микроскопия и посев бронхоальвеолярной лаважной жидкости.

У реципиентов почечного трансплантата нередко наблюдается необычная локализация очагов поражения, затрудняющая диагностику, и нетипичная симптоматика при инвазивном аспергиллезе. Описаны, например, аспергиллезный эндофтальмит [86], аспергиллез спинного мозга [47], аспергиллезный тубоовариальный абсцесс [59], катастрофический геморрагический инсульт при аспергиллезе головного мозга [27]. Поражение сердца (миокардит, эндокардит и перикардит) является редким и обычно фатальным осложнением диссеминированного аспергиллеза, распознающимся в большинстве случаев только на аутопсии [39, 62].

Специфическое лечение инвазивного аспергиллеза должно быть начато как можно раньше. *Aspergillus* в целом чувствительны к АмфВ, итраконазолу, вориконазолу и каспифунгину, устойчивы к флуконазолу. Стандартным подходом при инвазивном аспергиллезе легких и диссеминированном кандидозе является назначение АмфВ, предпочтительно липидных форм, в

максимально возможных дозах, с последующим переходом через несколько недель на пероральный прием итраконазола в дозе 400 мг/сут в течение нескольких месяцев. Как было подчеркнуто выше, на первом этапе лечения предпринимаются попытки использования сочетания антимикотиков с различным механизмом действия. При аспергиллезе легких, легочном кровотечении, аспергиллезе придаточных пазух носа, аспергиллезном эндокардите, абсцессах мозга и некоторых других состояниях показано хирургическое вмешательство. Поскольку инвазивный аспергиллез ассоциирован с высокой летальностью, оптимальной тактикой могло бы быть профилактическое назначение итраконазола пациентам с высоким риском заболевания [69]. Однако имеется ряд факторов, свидетельствующих против использования такого подхода у реципиентов ренального трансплантата. Это риск возникновения устойчивых штаммов гриба, токсичность антимикотиков и, наконец, взаимодействие с иммуносупрессивными препаратами [39].

Криптококкоз. Возбудителем криптококкоза является *Cryptococcus neoformans*. У реципиентов почечного трансплантата криптококк является третьим по значимости (после *Aspergillus* и *Candida*) возбудителем системных микозов. Существует две разновидности *C. neoformans* – *C. neoformans var. neoformans* и *C. neoformans var. gattii*. Криптококки распространены повсеместно, но заболевание, вызванное *C. neoformans var. gattii*, встречается в странах с жарким и влажным климатом. Природный источник *C. neoformans var. neoformans* – это почва, загрязненная пометом голубей, гниющими овощами и фруктами. Инфицирование происходит при вдыхании пыли, содержащей мелкие клетки гриба, а также через поврежденную кожу и слизистые оболочки. Описано прямое заражение криптококком от домашнего попугая у больной с почечным трансплантатом [73], поэтому реципиентам ренального трансплантата не рекомендуется контактировать с домашними птицами. Главным фактором патогенности гриба является мукополисахаридная капсула, содержащая в основном глюкуронозилманнан. С помощью капсулы криптококк противостоит фагоцитозу и подавляет образование цитокинов. Криптококкоз может развиваться через несколько лет после вдыхания частиц, содержащих возбудитель [72]. В начале заболевания происходит инвазия легких. У лиц с нормальным иммунитетом пневмония характеризуется благоприятным течением и разрешается самостоятельно. На фоне иммунодефицита возникает фунгемия с диссеминацией возбудителя, чаще всего – в головной мозг, иногда в кожу и кости. Весьма характерным для поражения ЦНС является длительно, в течение нескольких месяцев, протекающий менингит. При отсутствии лечения все пациенты погибают от отека мозга. Описаны случаи необычного клинического течения криптококкоза у больных с иммунодефицитом: криптококковый простатит [71], множественные криптококкомы головного мозга с эозинофилией ликвора [87], кожный криптококкоз без вовлечения ЦНС [51], криптококковый некротизирующий фасциит с наличием множественных очагов на нижних конечностях [20], бессимптомный легочный криптококкоз у реципиентов солидных органов [70].

Материалом для культурального исследования на криптококк служат цереброспинальная жидкость, мокрота и бронхиальные смывы, кровь, моча, экссудат из кожных очагов, биопсийный материал. Ликвор и другие жидкости окрашивают тушью или нигрозином, чтобы обнаружить капсулу гриба, которая без окраски прозрачна. В диагностике аспергиллеза широко используется МРТ головного мозга и иммунологическое исследование крови и ликвора на глюкоуроноксилломаннан (антиген капсулы) [67].

Для лечения криптококкоза используют флуконазол, АмфоВ, а также флюцитозин. При легочной форме с умеренными симптомами назначается флуконазол 200–400 мг/сут очень длительно, нередко – пожизненно. При тяжелых легочных формах и криптококковом менингите у больных после трансплантации в фазе индукции ремиссии рекомендуется АмфоВ 0,7–1,0 мг/кг/сут в сочетании с флюцитозином 100 мг/кг/сут, а затем пожизненная терапия флуконазолом.

Пневмоцистоз. *Pneumocystis carinii* – оппортунистический возбудитель, вызывающий пневмонию у больных с ВИЧ-инфекцией и у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов. Микроорганизм встречается повсеместно, обнаруживается как у людей, так и у животных. Сероконверсия, характеризующая первичное инфицирование *P. carinii*, более чем в 90% случаев происходит в детском возрасте, однако источник инфекции остается неясным. Имеются сообщения о доказанном внутрибольничном переносе возбудителя от больных пневмоцистной пневмонией иммунокомпетентным лицам, контактировавшим с ними [98], а также о переносе пневмоцист от ВИЧ-инфицированных больных реципиентам ренального трансплантата, находившимся в том же стационаре [79]. Пневмоцисты, относящиеся к атипичным микрогрибам, способны специфически повреждать клетки альвеолярного эпителия I типа и пролиферировать, вызывая развитие острого пневмонита [32]. Глубокие нарушения клеточного иммунитета и изменения легочного сурфактанта дают пневмоцистам возможность расти в легочной ткани. Типичными гистологическими находками являются гипертрофия альвеолярных клеток II типа, макрофагальная инфильтрация и эозинофильный материал в альвеолах. Наиболее важную роль среди механизмов защиты организма от *P. carinii* играют CD4⁺-Т-лимфоциты и интерфероны [22, 32].

Пневмоцистная пневмония развивается примерно у 5% реципиентов почечного трансплантата, не получающих специфическую профилактику [46]. Летальность от пневмоцистной пневмонии, несмотря на лечение, очень высока и достигает 50%. В большинстве случаев пневмоцистоз развивается через 3–6 мес. после трансплантации [25, 65]. После первого года посттрансплантационного периода пневмоцистная пневмония встречается редко [46]. Факторами риска пневмоцистоза являются отторжение, лечение отторжения поли- и моноклональными антилимфоцитарными препаратами, цитомегаловирусная инфекция (предшествующая или сопутствующая), наличие иммуномодулирующих инфекций – туберкулеза и гепатита С, высокая распространенность пневмоцистоза в данном стационаре [65,

79, 80]. Некоторые авторы указывают на повышение частоты пневмоцистной пневмонии при использовании в схеме поддерживающей иммуносупрессии такролимуса [65] и сиролимуса [36]. Интересно, что мофетила микофенолат (ММФ) не повышает частоту пневмоцистоза. Более того, предполагается, что ММФ может обладать протективным эффектом в отношении пневмоцистной пневмонии [19]. Возможно, это явление может быть обусловлено ингибированием инозинмонофосфат-дегидрогеназы возбудителя [74].

Наиболее часто при пневмоцистной пневмонии встречаются следующие клинические признаки: лихорадка, непродуктивный кашель, артериально-альвеолярная диссоциация. В диагностике пневмоцистоза большую роль играет бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом, биопсия легочной ткани, а также КТ грудной клетки, особенно КТ высокого разрешения [49, 81]. При КТ примерно в половине случаев обнаруживается симптом «матового стекла», реже – затемнение легочной ткани. Для подтверждения диагноза пневмоцистной пневмонии может быть использовано определение ДНК возбудителя в мокроте и лаважной жидкости [103], хотя этот метод и не является основным.

С учетом плохого прогноза пневмоцистной пневмонии в Европейских рекомендациях по трансплантации почки предлагается всем реципиентам проводить медикаментозную профилактику пневмоцистоза [37]. Препаратом выбора для профилактики считается триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП-СМК) в дозе 80/400 мг/сут или 160/800 мг через день, длительность профилактического курса – не менее 4 мес. после трансплантации. Больным, получившим антикризовую терапию, также должна быть назначена профилактика пневмоцистной пневмонии в течение 3–4 мес. В случае непереносимости ТМП-СМК с целью профилактики может быть применен пентамидин в виде аэрозоля в дозе 300 мг один или два раза в месяц. Лечение пневмоцистной пневмонии должно быть начато как можно раньше [41]. Препаратом выбора также является ТМП-СМК. Больным с тяжелой дыхательной недостаточностью ($PaO_2 < 70$ мм рт. ст.) препарат необходимо назначить парентерально в дозе 5 мг/кг ТМП каждые 6–8 часов. При тяжелой пневмоцистной инфекции может потребоваться дополнительное назначение стероидов. Продолжительность специфической терапии обычно продолжается не менее 2–3 недель. К специфическим препаратам второй линии относятся пентамидин в дозе 3–4 мг/кг/сут внутривенно и дапсон/ТМП (100 мг/сут дапсона и 15 мг/кг/сут ТМП). При нетяжелых формах пневмоцистной пневмонии может быть использован атовакон [4].

В заключение можно отметить, что системные микозы являются одним из наиболее опасных инфекционных осложнений после трансплантации почки. Хотя системные грибковые инфекции встречаются относительно нечасто, необходимо помнить о возможности их развития у любого реципиента ренального трансплантата, особенно в ситуациях усиления иммуносупрессии. «Коварство» системных микозов заключается в отсутствии каких-либо характерных клинических симптомов, поэтому для диагностики этих осложнений жизненно важно использование современных визуализирующих и лабораторных методов. Диагностическая

тактика должна быть максимально агрессивной: польза от применения, например, бронхоскопии и биопсии легочной ткани превосходит опасность использования данных методик. Поскольку при отсутствии специфической противогрибковой терапии или ее неадекватности большинство больных погибает, стартовое лечение целесообразно проводить наиболее эффективными системными антимикотиками (даже с риском получить серьезные побочные эффекты). После получения клинического улучшения требуется длительная поддерживающая противогрибковая терапия пероральными антимикотиками, для части больных – пожизненная.

Литература

1. Бурова С.А., Курбатова И.В. Лабораторная диагностика оппортунистических системных микозов. Успехи медицинской микологии: Материалы первого Всероссийского конгресса по медицинской микологии. М., 2003; 2: 220–221.
2. Клясова Г.А., Петрова Н.А., Толкачева Т.В. и соавт. Лечение итраконазолом в суспензии орофарингеального кандидоза у иммунокомпрометированных больных. Гематология 2003; 11: 18–24.
3. Никифорова З.Н., Шевченко В.Е., Щербаков С.Д. и соавт. Действие гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора на антикандидозную активность нейтрофилов у онкогематологических больных. Успехи медицинской микологии: Материалы первого Всероссийского конгресса по медицинской микологии. М., 2003; 2: 262–263.
4. Руководство по трансплантации почки. Под ред. Г.М. Давновича, пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. 3-е изд. Тверь: Триада, 2004: 472.
5. Сергеев А.Ю. Эволюция антимикотиков и революция в терапии микозов. Успехи медицинской микологии: Материалы первого Всероссийского конгресса по медицинской микологии. М., 2003; 2: 111–112.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. М.: Бином-пресс, 2003: 440.
7. Филатов Л.Б. Стратегия и тактика минимизации риска развития острой почечной недостаточности в результате лечения амфотерицином В. Успехи медицинской микологии: Материалы первого Всероссийского конгресса по медицинской микологии. М., 2003; 2: 230–233.
8. Abbott K.C., Hypolite I., Poropatich R.K. et al. Hospitalizations for fungal infections after renal transplantation in the United States. *Transpl Infect Dis* 2001; 3 (4): 203–211.
9. Ahmed J., Ditmars D.M., Sheppard T. et al. Recurrence of *Scedosporium apiospermum* infection following renal retransplantation. *Am J Transplant* 2004; 4 (10): 1720–1724.
10. Al Soub H., El Deeb Y., Almaslamani I.M., Al Khuwaiteer J.Y. Zygomycosis in Qatar: a retrospective review of six cases. *Allerg Immunol (Paris)* 2004; 36 (10): 387–391.
11. Al-Abdely H.M., Alkbunaizi A.M., Al-Tawfiq J.A. et al. Successful therapy of cerebral phaeohyphomycosis due to *Ramichloridium mackenziei* with the new triazole posaconazole. *Med Mycol* 2005; 43 (1): 91–95.
12. Alexander B.D. Diagnosis of fungal infection: new technologies for the mycology laboratory. *Transpl Infect Dis* 2002; 4 (Suppl. 3): 32–37.
13. Aliff T.B., Maslak P.G., Jurcic J.G. et al. Aspergillus pneumonia in patient with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. 43rd annual meeting of American Society of Hematology (Orlando, Florida) 2001; Abstract 1381.
14. Altıparmak M.R., Apaydin S., Trabulus S. Systemic fungal infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 2002; 34 (4): 284–288.
15. Anaissie E.J., Stratton S.L., Dignani M.C. et al. Pathogenic *Aspergillus* species recovered from a hospital water system: a 3-year prospective study. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (6): 780–789.
16. Anttila V.J., Piilonen A., Valtonen M. et al. Co-administration of caspofungin and cyclosporine to a kidney transplant patient with pulmonary *Aspergillus* infection. *Scand J Infect Dis* 2003; 35 (11–12): 893–894.
17. Arathoon E.G., Gotuzzo E., Noriega L.M. et al. Randomized, double-blind, multicenter study of Caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 451–457.
18. Arıkan S., Lozano-Cbiu M., Paetznick V., Rex J.H. *In vitro* synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 245–247.
19. Azevedo L.S., Castro M.C., Paula F.J. et al. Mycophenolate mofetil may protect against *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplanted patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2005; 47 (3): 143–145.
20. Basaran O., Emiroglu R., Arıkan U. et al. Cryptococcal necrotizing fasciitis with multiple sites of involvement in the lower extremities. *Dermatol Surg* 2003; 29 (11): 1158–1160.
21. Battaglia M., Dittono P., Selvaggio O. et al. Kidney transplants from infected donors: our experience. *Transplant Proc* 2004; 36 (3): 491–492.
22. Beck J.M., Harmsen A.G. Lymphocytes in host defense against *Pneumocystis carinii*. *Semin Respir Infect* 1998; 13 (4): 330–338.
23. Blair J.E. Coccidioidal pneumonia, arthritis, and soft-tissue infection after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2004; 6 (2): 74–76.
24. Blin N., Morineau N., Gaillard F., Morin O. et al. Disseminated mucormycosis associated with invasive pulmonary aspergillosis in a patient treated for post-transplant high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004; 45 (10): 2161–2163.
25. Branten A.J., Beckers P.J., Tiggeleer R.G., Hoitsma A.J. *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1194–1197.
26. Campagnaro E.L., Woodside K.J., Early M.G. et al. Disseminated *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*) infection in a renal transplant patient. *Transpl Infect Dis* 2002; 4 (4): 207–211.
27. Coates M., Wilson J. Central nervous system aspergillus infection complicating renal transplantation. *Australas Radiol* 2001; 45 (3): 338–342.
28. Colomba C., Antinori S. Fungal infections in transplantation patients. *Recenti Prog Med* 2003; 94 (11): 516–528.
29. Costa C., Costa J.M., Desterke C. et al. Real-time PCR coupled with automated DNA extraction and detection of galactomannan antigen in serum by enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2224–2227.
30. Crompton J.A., Alexander D., Somerville T., Shibab F.S. Lipid-based amphotericin in pulmonary zygomycosis: safety and efficacy of high exposure in a renal allograft recipient. *Transpl Infect Dis* 2004; 6 (4): 183–187.
31. David S.M. Making best use of the newer antifungal drugs. *Infect Med* 2003; 20: 392–399.
32. Dei-Cas E. *Pneumocystis* infections: the iceberg? *Med Mycol* 2000; 38 (Suppl. 1): 23–32.
33. Denning D.W., Dupont B., Pauw B. *Invasive fungal infection*. London: Royal Society of Medicine Press, 1999: 386.
34. Denning D.W., Evans E.G., Kibbler C.C. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *British Society for Medical Mycology*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16 (6): 424–436.
35. Derici U., Ayerdem F., Arısoy T. et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor in a neutropenic renal transplant recipient. *Haematologia (Budap)* 2002; 32 (4): 557–560.
36. Dominguez J., Mabalati K., Kiberd B. et al. Conversion to rapamycin immunosuppression in renal transplant recipients: report of an initial experience. *Transplantation* 2000; 70: 1244–1247.
37. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.1 Late infections. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 4): 36–39.
38. Echo A., Housepian R.V., Shen G.K. Localized cecal zygomycosis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2005; 7 (2): 68–70.
39. Elzi L., Latifer G., Bremeric G., Vosbeck J., Mair M. Invasive aspergillosis with myocardial involvement after kidney transplantation. *NDT* 2005; 20: 631–634.
40. Ergin F., Arslan H., Azap A. et al. Invasive aspergillosis in solid-organ transplantation: report of eight cases and review of the literature. *Transpl Int* 2003; 16: 280–286.
41. Feinberg J. *Pneumocystis carinii* pneumonia. In: Goldman L., Bennet J.C., eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 21st edn. 2000: 1877–1883.
42. Flabaut M., Sanglard D., Monod M. et al. Rapid detection of *Candida albicans* in clinical samples by DNA amplification of common regions from *C. albicans*-secreted aspartic proteinase genes. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (2): 395–401.
43. Florea N.R., Capitano B., Nightingale C.H. et al. Beneficial phar-

macokinetic interaction between cyclosporine and itraconazole in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35 (8): 2873–2877.

44. *Gari-Toussaint M., Ngoc L.H., Gigante M.* et al. Kidney transplant and *Candida albicans* arteritis. The importance of analysing the transplant conservation liquid. *Presse Med* 2004; 33 (13): 866–868.

45. *Garrido J., Labrador P.J., Lerma L.* et al. Vascular *Aspergillus* infection in two recipients of kidneys from the same donor. *Nefrologia* 2004; 24 (Suppl. 3): 30–34.

46. *Gordon S.M., LaRosa S.P., Kalmadi S.* et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? *Clin Infect Dis* 1999; 28: 240–246.

47. *Guermazi A., Benchaib N., Zagdanski A.M.* et al. Cerebral and spinal cord involvement resulting from invasive aspergillosis. *Eur Radiol* 2002; 12 (1): 147–150.

48. *Gupta R.K., Khan Z.U., Nampoory M.R.* et al. Cutaneous cryptococcosis in a diabetic renal transplant recipient. *J Med Microbiol* 2004; 53 (Pt 5): 445–449.

49. *Gupta S., Dash S.C., Sharma S.* et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: role of high resolution computed tomography. *J Assoc Physicians India* 2002; 50 (5): 726–728.

50. *Hagerty J.A., Ortiz J., Reich D., Manzarbeitia C.* Fungal infections in solid organ transplant patients. *Surg Infect (Larchmt)* 2003; 4 (3): 263–271.

51. *Haight D.O., Esperanza L.E., Greene J.N.* et al. Case report: cutaneous manifestations of cryptococcosis. *Am J Med Sci* 1994; 308 (3): 192–195.

52. *Herbrecht R., Deming D.W., Patterson T.F.* et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408–415.

53. *Herbrecht R., Zamfir A., Letscher-Bru V.* Visceral candidiasis. *Rev Prat* 2001; 51 (7): 725–730.

54. *Hibberd P.L., Rubin R.H.* Clinical aspects of fungal infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 19 (Suppl. 1): S33–40.

55. *High K.P., Washburn R.G.* Invasive aspergillosis in mice immunosuppressed with cyclosporine A, tacrolimus (FK506) or sirolimus (rapamycin). *J Infect Dis* 1977; 175: 222–225.

56. *Hiyoshi M., Tagawa S., Hashimoto S.* et al. Evaluation of a new laboratory test measuring plasma (1,3)-beta-D-glucan in the diagnosis of *Candida* deep mycosis: comparison with a serologic test. *Kansenshogaku Zasshi* 1999; 73 (1): 1–6.

57. *Jha V., Chugh K.S.* Posttransplant infections in the tropical countries. *Artif Organs* 2002; 26 (9): 770–777.

58. *John G.H., Shankar V., Talaulicar G.* et al. Epidemiology of systemic mycoses among renal-transplant recipients in India. *Transplantation* 2003; 75: 1544–1551.

59. *Kim S.W., Nab M.Y., Yeum C.H.* et al. Pelvic aspergillosis with tubo-ovarian abscess in a renal transplant recipient. *J Infect* 2001; 42 (3): 215–217.

60. *Kontoyiannis D.P., Hachen R., Lewis R.E.* Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients hematologic malignancies. *Cancer* 2003; 98: 292–299.

61. *Ladurner R., Brandacher G., Steurer W.* et al. Lessons to be learned from a complicated case of rhino-cerebral mucormycosis in a renal allograft recipient. *Transpl Int* 2003; 16 (12): 885–889.

62. *Le Moing V., Lortholary O., Timsit J.F.* et al. *Aspergillus* pericarditis: report of a successfully treated case with tamponade and literature review. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 451–460.

63. *Lee Y.A., Kim H.J., Lee T.W.* et al. First report of *Cryptococcus albidos*-induced disseminated cryptococcosis in a renal transplant recipient. *Korean J Intern Med* 2004; 19 (1): 53–57.

64. *Lin S.J., Schranz J., Teutsch S.M.* Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358–366.

65. *Luff V., Kliem V., Behrend M.* et al. Incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia after renal transplantation. Impact of immunosuppression. *Transplantation* 1996; 62: 421–423.

66. *Maertens J., Verhaegen J., Lagrou K.* et al. Screening of circulating galactomannan as noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604–1610.

67. *Maesaki S.* Serodiagnosis for deep-seated mycoses. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2002; 43 (4): 233–237.

68. *Mennink-Kersten M.A., Donnelly J.P., Verweij P.E.* Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 349–357.

69. *Morgenstern G.R., Prentice A.G., Prentice H.G.* et al. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention

of fungal infections in patients with hematological malignancies. *Br J Hematol* 1999; 105: 901–911.

70. *Mueller N.J., Fishman J.A.* Asymptomatic pulmonary cryptococcosis in solid organ transplantation: report of four cases and review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2003; 5 (3): 140–143.

71. *Ndimbie O.K., Dekker A., Martinez A.J., Dixon B.* Prostatic sequestration of *Cryptococcus neoformans* in immunocompromised persons treated for cryptococcal meningoencephalitis. *Histol Histopathol* 1994; 9 (4): 643–648.

72. *Neuville S., Dromer F., Chretien F.* et al. Physiopathology of meningoencephalitis caused by *Cryptococcus neoformans*. *Ann Med Interne (Paris)* 2002; 153 (5): 323–328.

73. *Nosanchuk J.D., Shobam S., Fries B.C.* et al. Evidence of zoonotic transmission of *Cryptococcus neoformans* from a pet cockatoo to an immunocompromised patient. *Ann Intern Med* 2000; 132 (3): 205–208.

74. *O'Gara M.J., Lee C.H., Weinberg G.A.* et al. IMP dehydrogenase from *Pneumocystis carinii* as a potential drug target. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 40–48.

75. *Pai M., Allen S.* Voriconazole inhibition of tacrolimus metabolism. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1089–1091.

76. *Panackal A.A., Dabman A., Keil K.T.* et al. Outbreak of invasive aspergillosis among renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75 (7): 1050–1053.

77. *Paterson D.L., Singh N.* Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine* 1999; 78: 123–138.

78. *Quinio D., Karam A., Leroy J.P.* et al. Zygomycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* in a kidney transplant recipient. *Med Mycol* 2004; 42 (2): 177–180.

79. *Rabodonirina M., Vanbems P., Couray-Targe S.* et al. Molecular evidence of interhuman transmission of *Pneumocystis pneumonia* among renal transplant recipients hospitalized with HIV-infected patients. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (10): 1766–1773.

80. *Radacic M., Lattes R., Chapman J.F.* et al. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis* 2003; 5 (2): 84–93.

81. *Reichenberger F., Dickenmann M., Binet I.* et al. Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001; 3 (1): 2–7.

82. *Rocamora N., Tormo A.M., Franco A.* et al. Fever and cavity infiltrate in a renal transplant recipient. *Nefrologia* 2004; 24 (Suppl. 3): 16–20.

83. *Salvalaggio P.R., Bassetti M., Lorber M.I.* et al. *Aspergillus* vertebral osteomyelitis after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transpl Infect Dis* 2003; 5 (4): 187–190.

84. *Sanati H., Belanger P., Fratti B., Ghannoum M.* A new triazole, voriconazole (Uk-09, 496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2492–2496.

85. *Scanagatta P., Terzi A., Boschiero L.* et al. Invasive pulmonary aspergillosis after renal transplantation treated by surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004; 12 (1): 83–85.

86. *Schelenz S., Goldsmith D.J.* *Aspergillus* endophthalmitis: an unusual complication of disseminated infection in renal transplant patients. *J Infect* 2003; 47 (4): 336–343.

87. *Schmidt S., Reiter-Owona I., Hotz M.* et al. An unusual case of central nervous system cryptococcosis. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 97 (1): 23–27.

88. *Sborr A.F., Susla G.M., O'Grady N.P.* Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patients: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest* 2004; 125: 260–271.

89. *Singh H., Heitman J.* Antifungal attributes of immunosuppressive agents: new paradigms in management and elucidating the pathophysiologic basis of opportunistic mycosis in organ transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77: 795–800.

90. *Singh N., Gayowski T., Wagener M.M.* et al. Invasive fungal infections in renal transplant recipients receiving tacrolimus as the primary immunosuppressive agent. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 179–185.

91. *Summers S.A., Dorling A., Boyle J.J., Sbaunak S.* Cure of disseminated cryptococcal infection in a renal allograft recipient after addition of gamma-interferon to anti-fungal therapy. *Am J Transplant* 2005; 5 (8): 2067–2069.

92. *Sung S.A., Ko G.J., Kim J.Y.* et al. Desquamate interstitial pneumonia associated with concurrent cytomegalovirus and *Aspergillus* pneumonia in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 635–638.

93. *Takabashi K.* Mycosis in kidney transplant patients. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2001; 42 (4): 201–204.

94. *Tintillier V., Kirch L., Goffin E.* et al. Interaction between voriconazole

zole and tacrolimus in a kidney-transplanted patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 664–665.

95. *Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H.* Opportunistic fungal and bacterial infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2 (Suppl. 12): S264–269.

96. *Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H.* Recent advances in the diagnosis and management of infection in the organ transplant recipient. *Semin Nephrol* 2000; 20 (2): 148–163.

97. *Vaideeswar P., Prasad S., Deshpande J.R., Pandit S.P.* Invasive pulmonary aspergillosis: A study of 39 cases at autopsy. *J Postgrad Med* 2004; 50 (1): 21–26.

98. *Vargas S.L., Ponce C.A., Gigliotti F.* et al. Transmission of *Pneumocystis carinii* DNA from a patient with *P. carinii* pneumonia to immunocompetent contact health care workers. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (4): 1536–1538.

99. *Venkataramanan R., Zang S., Gayowski T., Singh N.* Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3091–3093.

100. *Villanueva A., Aratboon E.G., Gotuzzo E.* et al. A randomized double-blind study of Caspofungin versus fluconazole for treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113: 294–299.

101. *Walsb T., Tepler H., Donowitz G.R.* et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391–1402.

102. *Wegner B., Baer P., Gauer S.* et al. Caspofungin is less nephrotoxic than amphotericin B *in vitro* and predominantly damages distal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2971–2079.

103. *Weig M., Klinker H., Bogner B.H.* et al. Usefulness of PCR for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in different patient groups. *J Clin Microbiol* 1997; 35 (6): 1445–1449.

104. *Wingard J.R., Kubilis P., Lee L.* et al. Clinical significance of ne-

phrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1402–1407.

105. *Wu G., Vilchez R.A., Eidelman B., Fung J., Kormos R., Kusne S.* Cryptococcal meningitis: an analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2002; 4 (4): 183–188.

106. *Yamada K., Sbrrier D.A., Rubio A.* et al. Imaging findings in intracranial aspergillosis. *Acad Radiol* 2002; 9 (2): 163–171.

Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза (Обзор литературы)

И.А. Саркисова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Rheumatoid arthritis in development of secondary AA-amyloidosis

Review

I.A. Sarkisova

Ключевые слова: вторичный амилоидоз, ревматоидный артрит, сывороточный амилоидный протеин А (SAA), хроническая почечная недостаточность.

Трудно назвать какое-либо другое заболевание, кроме амилоидоза, в представлениях о котором в последнее время произошли бы такие существенные изменения. Это связано в первую очередь с установленной гетерогенностью белкового состава амилоидных фибрилл, что позволило выделить разные типы амилоида и на этом основании внести уточнения в классификацию амилоидоза и определить дифференцированные под-

ходы к лечению. Благодаря большому вкладу в изучение проблемы амилоидоза специалистов различных направлений – не только интернистов, но и морфологов, биохимиков, генетиков – оказалось возможным понять механизмы развития амилоидоза, расширить круг методов диагностики и мониторинга заболевания. Новые принципы терапии определили необходимость пересмотра критериев выявления отдельных типов амилоидоза, поскольку ранняя диагностика во многом

Телефон: 248-53-47. Саркисова Инесса Александровна
E-mail: innasark@bk.ru