Случай из практики: грибковая инфекция у реципиента почечного трансплантата как причина обструкции и дефекта мочеточника донорской почки

А.Г. Янковой, А.В. Ватазин, Е.И. Прокопенко, А.А. Смоляков, А.А. Синютин, А.П. Мартынюк
ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московский областной центр трансплантации и диализа

Case report: fungal infection in a renal transplant recipient as the cause of obstruction and defect of ureter of donor kidney

A.G. Yankovoy, A.V. Vatasin, E.I. Prokopenko, A.A. Smoliakov, A.A. Siniutin, A.P. Martyniuk
Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institut, Moscow

Ключевые слова: грибковая инфекция, аспергиллез, амфотерицин В, урологическое осложнение.

Грибковые инфекции в посттрансплантационном периоде являются серьезной проблемой во всем мире. Сочетанная фунгальная инфекция инвазивный кандидоз и инвазивный аспергиллез трансплантата, как правило, приводят к потере пересаженной почки. Ранняя диагностика и своевременное начало лечения крайне важны и жизненно необходимы. Мы сообщаем о случае успешного лечения грибковой инфекции, повлекшей за собой урологическое осложнение у реципиента почечного трансплантата.

Fungous infections in post-transplant period cause serious problems worldwide. Combined fungal infection invasive candidosis and invasive aspergillosis of the transplant, often lead to the loss of the renal transplant. The early diagnostics and start of treatment are extremely important and vitally necessary. We report a case of successful treatment of fungous infection that caused urological complication in a renal transplant recipient.

Key words: *fungal infection, aspergillus, amphotericin B, urology complication.*

Грибковые инфекции наиболее часто встречаются у иммунокомпрометированных пациентов, таких как реципиенты солидных органов и больные с гемобластозами. Частота фунгальных инфекций у пациентов с ренальным трансплантатом составляет около 5%. Сепсис и поражение внутренних органов, вызванные грибковой инфекцией, считаются основными причинами смерти у больных с выраженным иммунодефицитом [10, 28]. Развитие системного микоза у реципиента почечного трансплантата повышает риск смерти в 15 раз [19].

В настоящее время частота встречаемости грибковых инфекций среди других инфекционных осложнений в трансплантологических стационарах достигает 50%. Наиболее часто возбудителями системных микозов у больных после ТП являются *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*, существенное значение имеет также *Cryptococcus* [9, 17, 26, 33]. В ряде случаев у реципиентов РТ развиваются более редкие грибковые заболевания – зигомикоз (в том числе – мукороз), моноспоридиоз, сцедоспориоз, феогифомикоз и др. [5, 11, 20]. Наиболее распространенные формы системной грибковой инфекции – кандидемия, инвазивный кандидоз и инвазивный аспергиллез – являются основными причинами заболеваемости и смертности у иммунокомпрометированных пациентов и приводят к удлинению пребывания в стационарах, росту затрат на медицинское обслуживание [20]. В отсутствие адекватного лечения летальность при кандидемии достигает 49% в США и 38% в Европе [16]. По данным USRDS (United States Renal Data System), включающей около 30 000 реципиентов почечного трансплантата, частота грибковых инфекций, требующих госпитализации, была 1,1/100 пациенто-лет [3]. Частота инвазивного аспергиллеза после трансплантации почки составляет 0,5–2,2% [13]. Летальность при этом заболевании крайне высока и составляет 62% у реципиентов ренального трансплантата в целом и 88% – при развитии диссеминированного аспергиллеза при отсутствии адекватного и своевременного лечения [22]. Единой тактики ведения реципиентов с инвазивным аспергиллезом не существует, хотя недавнее появление

Адрес для переписки: *129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, кор. 6. МОНИКИ*
Телефон: *(495) 684-57-91. Янковой Андрей Григорьевич*
E-mail: *48yankovoy@mail.ru*

новых противогрибковых препаратов (вориконазол, каспофунгин, микамин) внушает определенные надежды на улучшение прогноза для этих больных [18, 31]. Важнейшими факторами риска инвазивного аспергиллеза являются: продолжительная нейтропения, длительная высокодозная кортикостероидная терапия, цитотоксическая терапия, продолжительный предтрансплантационный диализ, синдром приобретенного иммунодефицита [14, 28].

В случае заражения больного *Aspergillus spp.* последняя приводит к значительному снижению выживаемости пациентов и увеличению времени пребывания больного в стационаре. Несмотря на проводимую комплексную терапию, летальность при этом заболевании составляет 63–71%, а антимикотическая терапия почти в половине случаев неэффективна [16].

У иммунокомпрометированных больных грибковая диссеминация в почки приводит к формированию абсцессов, инфарктам и некрозу почечных сосочков. Иногда скопления грибковых тел, некротического материала приводят к острой задержке тока мочи. Колонии *Aspergillus* обладают свойством прорастать в стенки сосудов, вызывая тромбозы, кровотечения и, как следствие этого, некроз ткани [25, 27]. Чрезвычайно важно, что инфицирование грибами может происходить и от трупного донора с нераспознанной грибковой инфекцией. В этих случаях путь инфицирования может быть подтвержден с помощью анализа консервирующего раствора [15]. Существует мнение, что почки от инфицированных доноров пригодны для трансплантации. В настоящее время в связи с дефицитом донорских органов рассматривается возможность использования доноров, инфицированных различными микроорганизмами [7, 8].

Описания развития мочевого затека у больного после трансплантации почки как результат развития грибковой инфекции ни в отечественной, ни в зарубежной литературе мы не встретили. Приводим описание данного осложнения.

Клинический случай

Больной П., 1957 г. р., ИБ № 4265, поступил в отделение трансплантации почки 09.03.2007 г. с диагнозом: «мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, ХБП5, сахарный диабет 2-го типа». С 2003 года начато лечение программным гемодиализом. 09.03.2007 г. выполнена трансплантация трупной почки. Совпадение по трем лейкоцитарным антигенам HLA: A2, B24, DR4. Группа крови донора и реципиента A(II). АТ – 5%. HBsAG – отр., RW – отр., ВИЧ – отр. Назначена трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия: циклоспорин А, кортикостероиды, мофетила микофенолат (ММФ).

Функция трансплантата отсрочена. ОКН трансплантата. Проведено 5 сеансов гемодиализа. Количество мочи увеличилось до 2800,0 мл. Креатинин сыворотки крови снизился с 983,4 до 140,4 ммоль/л, мочевина сыворотки крови – с 35,7 до 12,1 ммоль/л. Гиперкалиемии нет. В анализе мочи от 15.03.07, 18.03.07, 23.03.07 обнаружены почкующиеся клетки и псевдомицелий дрожжевого гриба, умеренное кол-во. Посев мочи от 15.03.07, 24.03.07 *Candida albicans* 10 × 5. При определении антигена возбудителя *Candida spp.* – манан +. Больному назначен флуканазол в дозе 200 мг в сутки. Эффекта не отмечено. Затем к флюканазолу добавлен амфотерицин В в дозе 0,6 мг/кг в сутки. При инъекциях амфотерицина В отмечался незначительный озноб и повышение креатинина сыворотки крови с 145,7 до 483,2 ммоль/л. 28.03.2007 г. (19-е сутки после трансплантации) отмечено обильное промокание повязки мочой. 29.03.07 выполнена ревизия послеоперационной раны. Выявлен краевой дефект уретероцистоанастомоза. Дефект мочевого пузыря ушит. Терминальный отдел донорского мочеточника иссечен. Выполнен уретероцистоанастомоз по Брауну–Мебелю–Шумакову. При повторном определении антигена возбудителя *Candida spp.* и A*shergillus spp.* – манан и галактоманан +. 05.04.07 (26-е сутки после трансплантации почки и 7-е после ревизии раны) вновь зафиксировано промокание в нижнем углу послеоперационной раны. 06.04.07 осуществлена ревизия послеоперационной раны. Обнаружены «творожистые» белесые некротические массы и дефект в зоне дистального отдела донорского мочеточника на протяжении 3 см. Учитывая то, что ранее обнаружен антиген возбудителя *Aspergillus spp.*, произведено внутриполостное введение амфотерицина В 10 мг в 100 мл физраствора. Слизистая оболочка донорского мочеточника отечна. Выделения мочи нет. Решено: в связи с повторным дефектом мочеточника и малой длиной, около 7 см, выполнить уретеропиелоанастомоз с нативным мочеточником. Выполнена левосторонняя нефрэктомия. Выделен собственный мочеточник. Проверена проходимость последнего. Произведено иссечение донорского мочеточника в пределах здоровых тканей. Прилоханочный отдел донорского мочеточника рассечен вдоль и анастомозирован с собственным левым мочеточником. Дефект мочевого пузыря ушит. При гистологическом исследовании (№ 14080/85) резецированного фрагмента мочеточника отмечается выраженный отек подслизистого слоя, гнойное воспаление преимущественно в наружных отделах стенки мочеточника (адвентиции). В резецированном мочеточнике определяется частичный некроз стенки с наличием в некротических массах большого количества грибковой флоры – псевдомицелий и дрожжеподобная форма гриба рода *Candida* и мицелий гриба (аспергиллома) (рис. 1, 2).

13.04.07 обильное промокание повязки мочой. Экстренная ревизия послеоперационной раны. Обнаружен дефект мочевого пузыря в месте бывшего уретероцистоанастомоза. Дефект

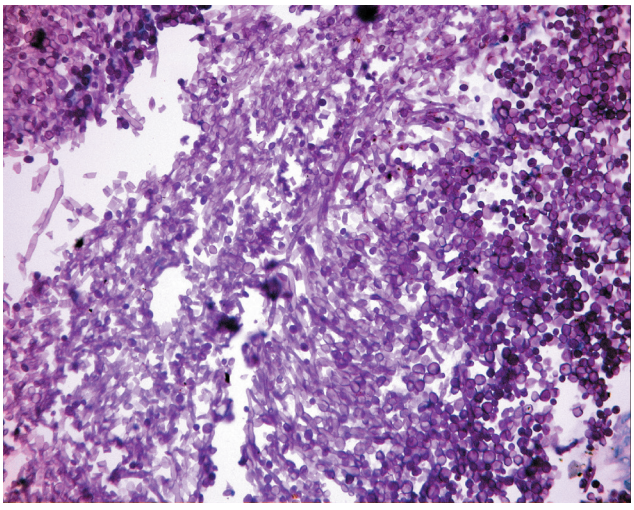


Рис. 1. Определяется частичный некроз стенки мочеточника с наличием в некротических массах большого количества грибковой флоры – псевдомицелий и дрожжеподобная форма гриба рода *Candida spp.* и мицелий гриба *Aspergillus spp.* Просвет мочеточника частично обтурирован колониями грибковой флоры. Диффузная инфильтрация стенки донорского мочеточника

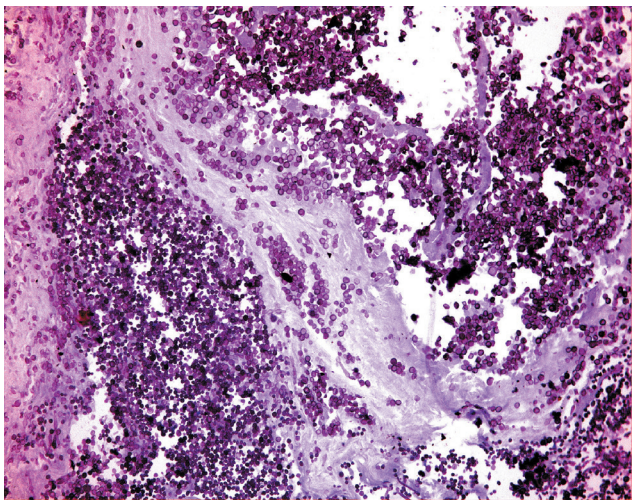


Рис. 2. Просвет донорского мочеточника обтурирован гифами гриба *Aspergillus*

ушит. Выполнена нефростомия трансплантата и стентирование мочеточника (Stent № 8). Мочевой пузырь дренирован по уретре катетером Фолея № 18. Несмотря на проводимую противогрибковую терапию, в анализах мочи определяются почкующиеся клетки и псевдомицелий дрожжевого гриба, умеренное кол-во. В посевах мочи *Candida albicans* 10 × 5. Учитывая возможность инфицирования больного *Aspergillus spp.*, для безопасного увеличения дозы амфотерицина В решено в схему лечения ввести липидный комплекс амфотерицина В (Амфолип) в дозе 5 мг/кг/сут. Внутривенные инфузии проводились ежедневно в течение пяти дней. Ознобов, гиперкалиемии не отмечено. Всего за курс лечения введено 250,0 мг липидного комплекса амфотерицина В. Отмечено постепенное улучшение состояния больного. Снижение креатинина и мочевины сыворотки крови. Катетер Фолея удален на 5-е, нефростома – на 15-е, стент – на 23-и сутки после операции. В анализах мочи патологии нет. Посев мочи – роста нет. Получает трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: циклоспорин А – 200,0 мг/сут, преднизолон – 15 мг/сут, ММФ – 1500 сут. Креатинин крови 89,5 ммоль/л, мочевина крови 8,3 ммоль/л. Больной выписан домой.

При контрольном обследовании в мае 2011 года состояние больного удовлетворительное, креатинин крови 128,5 ммоль/л, Ur крови 13,7 ммоль/л. В посевах мочи роста нет.

В данном случае удалось выполнить успешную пластику верхних мочевых путей в условиях выраженной грибковой инфекции. Известно, что прежде чем ликвидировать дефект донорского мочеточника у реципиента в раннем послеоперационном периоде, необходимо устранить мочевой затек путем его дренирования и после исчезновения имбибиции тканей мочой и ликвидации воспаления выполнять пластику мочеточника. У данного больного реуретероцистоанастомоз был выполнен сразу после диагностики мочевого затека. Не было выполнено стентирования донорского мочеточника и нефростомии трансплантата, что привело к неудаче. При повторной ревизии послеоперационной раны в связи с вновь развившимся мочевым затеком на 7-е сутки был выявлен мицелий дрожжевого гриба в большом количестве и некроз донорского мочеточника в среднем его отделе. Не отмечалось поступления мочи по мочеточнику. Учитывая находку на операции – творожистые белые массы мицелия *Aspergillus spp.*, которые частично обтурировали донорский мочеточник, – можно предположить уретеральную аспергиллому, по типу аспергилломы в легких. Назначен липидный комплекс амфотерицина В (ABLC, Амфолип). Выполнено механическое удаление «творожистых масс», удаление донорского мочеточника, пораженного грибковой инфекцией, промывание полости раны раствором амфотерицина В, и выполнена пластика лоханочно-мочеточникового отдела собственным мочеточником с нефростомией и стентированием. Только после этих мер мочевой затек был ликвидирован и состояние больного заметно улучшилось.

Назначение липидного комплекса амфотерицина В сыграло решающую роль в ликвидации грибковой инфекции у данного больного. Амфотерицин В, являющийся «золотым стандартом» эмпирической антимикотической терапии, первый системный антимикотик, который и в настоящее время остается основой лечения глубоких микозов, часто бывает неэффективен для лечения выраженной грибковой инфекции у иммунокомпрометированных больных. Амфотерицин В достаточно нефротоксичен, что особенно опасно у больных после трансплантации почки. Несомненно, успех пластики лоханочно-мочеточникового сегмента донорского трансплантата с использованием собственного мочеточника во многом обязан правильной хирургической тактике и ликвидации грибковой инфекции при помощи липидного комплекса амфотерицина В (ABLC, Амфолип).

В настоящее время по рекомендации Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America – IDSA) именно препараты амфотерицина В являются основными лекарствами для лечения инвазивного аспергиллеза, и поэтому показаны для терапии против грибов рода *Aspergillus spp*. В комплекс этих препаратов входят полиеновый макролидный антибиотик природного происхождения обычный амфотерицин В (AMB) и его липидные формы – липидный комплекс амфотерицина В (ABLC, Амфолип), липосомальный амфотерицин В (L – AMB) и коллоидная дисперсия амфотерицина В (ABCD); итраконазол, позаконазол, каспофунгин, микамин. В настоящее время обычный амфотерицин В и вориконазол являются единственными препаратами первой линии, одобренными в США для терапии инвазивного аспергиллеза. Благодаря низкой нефротоксичности, а по данным литературы риск ухудшения функции трансплантата снижен на 58%, терапия липидным комплексом амфотерицина В стала шагом вперед по сравнению со стандартной терапией амфотерицином В. Отсутствие нефротоксичности позволяет использовать эти препараты в более высоких дозах, чем дезоксихолатный комплекс амфотерицина В. Липидный комплекс амфотерицина В (Амфолип) эмпирически назначают при признаках нефротоксичности или тяжелых реакциях при инфузии амфотерицина В. Основной отрицательной стороной обычного амфотерицина В являются его дозозависимая нефротоксичность и острые инфузионные реакции, что несколько ограничивает его применение у больных с пересаженной почкой. Поэтому наиболее часто после трансплантации почки применяют липидные формы амфотерицина В (в России Амфолип), которые обладают значительно более низкой

нефротоксичностью и позволяют применять их в более высоких дозах. Рекомендованные дозы: 5–4–3 мг/сут, в то время как доза обычного амфотерицина оставляет 0,7–1,0 мг/сут. Кроме того, огромным преимуществом липидной формы Амфолипа В (Амфолип) перед другими антифунгальными препаратами является то, что он не изменяет концентрации иммунодепрессантов, что крайне важно для успешного функционирования трансплантата [2, 8].

Инвазивный кандидоз может поражать любой орган и вызывать жизнеугрожающие шоковые состояния или диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию. У пациентов с диссеминированным кандидозом и нейтропенией или без нейтропениии, но в тяжелом или критическом состоянии препаратом выбора является амфотерицин В, применяемый изолированно или в сочетании с флюцитозином [1, 30]. При поражениях органов, в которых амфотерицин В плохо распределяется (суставы, кости, головной мозг), к лечению добавляется флуцитозин, назначаются липидассоциированные формы амфотерицина В или флуконазол [29]. При хроническом диссеминированном кандидозе традиционный амфотерицин В малоэффективен, так как плохо проникает в печень и селезенку. В подобных случаях целесообразно использовать липидассоциированные препараты амфотерицина В (Амфолип) с последующей поддерживающей терапией флуконазолом [1].

Специфическое лечение инвазивного аспергиллеза должно быть начато как можно раньше. *Aspergillus spp.* в целом чувствительны к амфотерицину В, итраконазолу, вориконазолу и каспофунгину, устойчивы к флуконазолу. Стандартным подходом при инвазивном аспергиллезе легких и диссеминированом кандидозе является назначение амфотерицина В, предпочтительно липидных его форм, в максимально возможных дозах 5–7 мг/сут в течение 3–4 недель [12].

Недавнее введение в клиническую практику новых противогрибковых препаратов, таких как каспофунгин и вориконазол, микамин, открыло новые перспективы в лечении инвазивного аспергиллеза. У больных с инвазивным аспергиллезом стартовая терапия вориконазолом давала лучший клинический эффект и повышала выживаемость пациентов в сравнении со стандартным лечением амфотерицином В [18]. В исследовании Walsh et al. было показано, что каспофунгин был эффективным и лучше переносился, чем липосомальный амфотерицин В, при назначении в качестве эмпирической антимикотической терапии [31]. Исследование, проведенное на культурах клеток эпителия проксимальных и дистальных канальцев почки человека, показало, что каспофунгин по сравнению с амфотерицином В оказывает менее выраженное повреждающее действие на эпителий канальцев. Клетки дистальных канальцев более чувствительны к антипролиферативному и цитотоксическому эффекту каспофунгина [32]. Однако имеются исследования, в которых сравнивались безопасность и эффективность каспофунгина и амфотерицина В в лечении инвазивного кандидоза. Показано, что частота нефротоксичности в группе больных, получавших каспофунгин, даже по сравнению с обычным амфотерицином В была несколько выше и составила 8,4% [23].

Учитывая различные механизмы действия вориконазола, каспофунгина и амфотерицина В или его липидного комплекса, представляется рациональным назначение сочетания этих препаратов. Синергетический эффект каспофунгина и амфотерицина в отношении *Aspergillus spp.* был продемонстрирован *in vitro* [6]. Имеется также несколько описаний клинических наблюдений, в которых благоприятный исход у больных с инвазивным легочным аспергиллезом, рефрактерным к лечению амфотерицином, был получен на фоне сочетанной терапии (каспофунгин + липосомальный амфотерицин) [4, 20]. Применяются также у больных с почечным трансплантатом) комбинации амфотерицина В + флюцитозин, липосомальный амфотерицин В + флюцитозин + каспофунгин, липосомальный амфотерицин В + итраконазол, каспофунгин + вориконазол [4, 13]. Тем не менее эффективность комбинированного лечения до конца не изучена.

Что касается нефротоксичности полиеновых препаратов, то действительно у вышеописанного больного отмечалось повышение азотистых шлаков (креатинина и мочевины) в сыворотке крови. Однако после отмены антимикотиков – амфотерицина В и липидного комплекса амфотерицина В (Амфолипа) произошло снижение уровня креатинина и мочевины сыворотки крови до субнормальных цифр.

Микозы подлежат интенсивному лечению амфотерицином В и его липид-ассоциированными формами. Хотя появление новых препаратов, таких как вориконазол, интраконазол, каспофунгин, микамин, и расширяет арсенал средств повышения эффективности терапии фунгальной инфекции, амфотерицин В традиционно являлся и является препаратом выбора при лечении системных микозов после трансплантации почки, включая кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, коцидиоидомикоз, муккороз. Амфотерицин В (АмВ) используется в клинической практике с 1959 года. Долгое время он являлся единственным препаратом для терапии тяжелых микозов. Основной его недостаток – нефротоксичность и инфузионные реакции. Может развиться гипокалиемия, гипомагниемия, ацидоз. Липид-ассоциированные формы амфотерицина В не имеют нежелательных реакций такого рода, обладают меньшей нефротоксичностью, вызывают меньше метаболических нарушений, их можно рекомендовать в качестве препаратов выбора для большинства системных грибковых инфекций с возможностью использования широкого диапазона дозировок от 3 мг/кг/сут при инфекциях *Candida spp.*, до 6 мг/кг/сут при криптококкозе или аспергиллезе [25]. Кроме того, по данным Fisher, однократное внутривенное введение амфотерицина В или его липидных форм является эффективным для лечения кандидурии. Использованию амфотерицина В и его липидассоциированных форм следует отдать предпочтение в случаях выделения штаммов грибов рода *Candida spp.*, резистентных к азоловым препаратам или к антимикотикам группы эхинокандидов [14, 21]. Следует иметь в виду, что назначение триазольных – вориконазол, позаконазол, итраканазол – препаратов после трансплантации почки крайне опасно в связи с изменением концентрации иммуносупресснтов в крови больных, что приводит к гибели трансплантата.

Несмотря на то что за последние 10 лет появились новые антифунгальные препараты, амфотерицин В и его липидассоциированные формы остаются и широко

применяются в современной антифунгальной терапии. Опасность применения этих препаратов у больных после трансплантации солидных органов несколько преувеличена.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Галстян Е.А. и др.* Алгоритмы лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями кроветворения // Гематология и трансфузиология. 2007. № 4. С. 1–5.
2. *Масчан А.А., Клясова Г.А., Веселов А.В.* Обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008. Т. 10. № 2. С. 1–38.
3. *Abbott K.C., Hypolite I.O., Poropatich R.K. et al.* Hospitalization for fungal infections after renal transplantation in the United States // Transplant. Infect. Dis. 2001. Vol. 3. P. 203–211.
4. *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.
5. *Al Soub H., El Deeb Y., Almaslaman I.M., Al Khuwaiter J.Y.* Zygomycosis in Qatar: a retrospective review of six cases // Allerg. Immunol. (Paris). 2004. Vol. 36 (10). P. 387–391.
6. *Arikan S., Lozano-Chiu M., Paetznick V., Rex J.H.* In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against Aspergillusand Fusariumspp // Antimicrob. Agents Chemother. 2002. Vol. 46. P. 245–247.
7. *Battaglia M., Ditonno P., Selvaggio O. et al.* Kidney transplants from infected donors: our experience // Transplant Proc. 2004. Vol. 36 (3). P. 491–492.
8. *Carlos A.Q. Santos and Daniel C. Brennan.* Infections in Kidney Transplant Recipient // Kidney Transplantation / Eds. Dianne B. McKay, Steven M. Steinberg. London, 2010. P. 277–309.
9. *Colomba C., Antinori S.* Fungal infections in transplantation patients// Recenti. Prog. Med. 2003. Vol. 94 (11). P. 516–528.
10. *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. Vol. 16 (6). P. 424–436.
11. *Echo A., Hovsepian R.V., Shen G.K.* Localized cecalzygomycosisfollowing renal transplantation // Transpl. Infect. Dis. 2005. Vol. 7 (2). P. 68–70.
12. *Elzi L., Laifer G., Bremeric G., Vosbeck J., Mair M.* Invasive aspergillosis with myocardial involvement after kidney transplantation // N.D.T. 2005. Vol. 20. P. 631–634.
13. *Ergin F., Arslan H., Azap A. et al.* Invasive aspergillosis in solidorgan transplantation: report of eight cases and review of the literature // Transpl. Int. 2006. Vol. 16. P. 280–286.
14. *Fisher J.F., Woeltje K., Espinel-Ingroff A., Stanfield J., Dipiro J.T.* Efficacy of a singl intravenous dose of amphoteric B for Candida urinary tract infection: further favorabl experience // Clin. Microbiol. Infect. 2003. Vol. 9. P. 1024–1027.
15. *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. Vol. 33 (13). P. 866–868.
16. *Gudlaugsson O., Gillespie S., Lee K. et al.* Attributable martality of nosocominalcandemia, revisited // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol. 37. P. 1127–1137.
17. *Hibberd P.L., Rubin R.H.* Clinical aspects of fungal infection in organ transplant recipients // Clin. Infect. Dis. 1994. Vol. 19. Suppl 1. P. 33–40.
18. *Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F. et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 408.
19. *John G.H., Shankar V., Talaulicar G. et al.* Epidemiology of systemic mycoses among renal-transplant recipients in India // Transplantation. 2003. Vol. 75. P. 1544–1551.
20. *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. Vol. 98. P. 292–299.
21. *Leleu G., Aegerter P., Guidet B.* Systemic candidiasis in intensive care unit: a multicenter, matched-cohort study // J. Crit. Care. 2002. Vol. 17. P. 168–175.
22. *Lin S.J., Schranz J., Teutsch S.M.* Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature // Clin. Infect. Dis. 2001. Vol. 32. P. 358–366.
23. *Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C. et al.* Comparison of Caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 2020–2029.
24. *Odds F.C.* Treatment of invasive fungal disease: will combination antifungal therapy reduce mortality? // 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2003. May 10–13. Glasgow. UK.
25. *Ostrosky-Zeichner L., Marr K.A., Rex J.H., Cohen S.H.* Amphotericin B: Time for a New «Gold Standart» // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol. 37. P. 415–425.
26. *Pappas P.G., Kauffman C.A., Andres D. et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America // Clinical Infectious Diseases. 2009. Vol. 48. P. 503–535.
27. *Rarrido J., Lerma J.L., Haras M. et al.* Pseudoaneurysm of the iliac artery secondary to Aspergillus infection in two recipients of kidney transplants from the same donor // Am. J. Kidney Dis. 2003. Vol. 41 (2). P. 488–492.
28. *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. Vol. 24. P. 179–185.
29. *Soubani A.O., Chandrasekar P.H.* The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis// Chest. 2002. Vol. 121. P. 1988–1999.
30. *Takahashi K.* Mycosis in kidney transplant patients // Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi 2001. Vol. 42 (4). P. 201–204.
31. *Walsh T., Teppler H., Donowitz G.R. et al.* Caspofungin versus lipisomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. P. 1391–1402.
32. *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. Vol. 20. P. 2971–2079.
33. *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. Vol. 4 (4). P. 183–188.

Дата получения статьи: 30.09.11
Дата принятия к печати: 12.02.12