

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

О. П. Гумилевская, Б. Ю. Гумилевский

Кафедра клинической лабораторной диагностики ВолгГМУ

Одним из наиболее серьезных осложнений заместительной почечной терапии, наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой системы являются инфекционные заболевания. Развитие инфекционных заболеваний у этих больных связывают с нарушениями в иммунной системе и с высоким риском инфицирования из-за частых гемотрансфузий и оперативных вмешательств.

ГРИБКОВЫЕ И БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Дискутабельным остается вопрос влияния вида диализа на развитие инфекционных осложнений. Главной причиной перевода пациентов с перитонеального диализа на гемодиализ являются инфекционные осложнения. Наиболее частым проявлением острых инфекций у пациентов, находящихся на постоянном перитонеальном диализе, являются диализные перитониты. Эпизоды перитонита, чаще вызываемые кокковой флорой, клинически проявляются болями в животе, повышением температуры, помутнением эвакуируемого из брюшной полости диализата. Определение зависимости частоты перитонитов от вида флоры выявило, что 54 % перитонитов вызваны Грам-положительной флорой, 15 % — Грам-отрицательной флорой, 5 % — смешанной флорой, 4 % — грибковой флорой, в 22 % случаев возбудитель не был идентифицирован. Установлено, что частота рецидивов перитонита в значительной степени зависит от вида микрофлоры [1]. Перитонит лечат внутрибрюшинным введением антибиотиков первоначально широкого спектра, а после получения данных посева — с учетом чувствительности выделенного штамма. Почти в 50 % случаев необходимость в репозиции перитонеального катетера вызвана развитием перитонеальной инфекции [50].

Грибковые перитониты — редкое (3—6 % от всех диализных перитонитов), но очень опасное осложнение ПАПД. Смертность при таких перитонитах достигает 20—30 % [33]. При грибковых перитонитах, плохо поддающихся даже современным антифунгинальным

средствам, почти в 100 % случаев приходится заменять катетер. Их развитие связывают с недавно проведенной антибиотикотерапией бактериального диализного перитонита. Основным возбудителем, выделяемом из перитонеальной жидкости при грибковом диализном перитоните, являются грибы *Candida* (преимущественно *Candida albicans*) [43].

Среди иммунных механизмов наиболее важную роль в защите от грибов рода *Candida* имеет клеточное звено иммунитета, которое способствует локализации инфекции, активации других факторов резистентности и уничтожению возбудителя [38]. При этом основную протективную функцию выполняют Т-лимфоциты — эффекторы замедленной гиперчувствительности CD8⁺ и Т-клетки CD4⁺ 1 типа [4]. Депрессия Т-клеточного звена иммунной системы, имеющая место у пациентов с трансплантированной почкой, создает благоприятные условия для развития кандидоза [59]. Многочисленные экспериментальные и клинические данные демонстрируют важную роль иммунного контроля в развитии кандидозной инфекции [9]. В экспериментах, проведенных на мышах, показана роль активации нейтрофилов в снижении поражения почек грибом *C. albicans*. Кинетика активации нейтрофильных гранулоцитов коррелировала с уровнем экспрессии мРНК провоспалительного цитокина TNF- α , принимающего участие в стимуляции развития иммунного ответа по Th1 типа [36]. При кандидозной инфекции урогенитального тракта отмечается тенденция к снижению показателей фагоцитарной и функциональной активности нейтрофилов [7].

К настоящему времени изучено влияние многих цитокинов на резистентность к *Candida*, установлена протективная роль провоспалительных цитокинов. Кандидоз часто сопровождается стимуляцией продукции противовоспалительного цитокина TGF- β . Считают, что местный синтез этого цитокина инфицированными мононуклеарными клетками является компонентом ответа на инфекцию, вызванную *C. albicans*, и может быть одной из причин иммуносупрессии [39]. У больных хронической

кандидоинфекцией часто имеет место снижение синтеза IFN γ [46]. У 46—81 % больных с постоянной кандидурией отмечено повышение концентрации IL-4 и IL-10 в сыворотке крови.

Как при глубоком, так и при поверхностном кандидозе вырабатываются антитела, представленные иммуноглобулинами всех классов. Защитная роль некоторых из этих антител доказана, для некоторых она оспаривается или отвергается. У больных отделений интенсивной терапии показана прямая корреляция между низкими титрами АТ к *Candida* в сыворотке крови и летальностью от кандидоза [47]. Установлена защитная роль опсоинов — IgG подкласса 2a, продукция которых стимулируется Th1 клетками.

Проявлениями грибковой инфекции являются повреждения урогенитального тракта, слизистой оболочки рта, суставов, легких и других внутренних органов. В связи с высокой смертностью при развитии кандидоза у реципиентов солидных органов необходимы современные диагностические тесты, прицельная профилактика и ранняя терапия [66]. Активно изучаются и разрабатываются схемы проведения противогрибковой терапии в группах риска, к которым относятся реципиенты органов и тканей [11].

Бактериemia в гемодиализных отделениях — основная причина заболеваемости, смертности, необходимости применения антибиотиков. Риск ее при использовании для гемодиализа катетеров значительно выше, чем при применении фистул [33]. Источником инфекции, в результате которой развивается сепсис, прежде всего является сосудистый доступ [14]. Иногда инфекция в области фистулы приводит к развитию хронического воспаления в сосудистой стенке с эндотелиальными разрастаниями в просвете сосуда.

Инфекцией могут поражаться любые органы, но чаще она локализуется в легких и сердце. Характерна метастатическая пневмония, очаговая или инфильтративная, с образованием одного или нескольких абсцессов. Больным, у которых сосудистый доступ в течение длительного времени осуществляется с помощью катетера, грозит его инфицирование с последующей генерализацией инфекции [8].

Одними из наиболее частых инфекционных осложнений у больных после трансплантации почки являются инфекции мочевой системы

(ИМС), которые развиваются у 26—61 % реципиентов ренального трансплантата [67]. Риск ИМС наиболее высок в раннем послеоперационном периоде и в течение первого года после трансплантации. Инфекции урогенитального тракта — одна из наиболее частых проблем после трансплантации почки, сопровождаемая ухудшением функции трансплантата и уросепсисом [57]. Наличие уретрального стента, цитомегаловирусная инфекция, иммуносупрессивная терапия и урологические осложнения являются предиктивными факторами для острого пиелонефрита трансплантированной почки [34]. У реципиентов почки с рецидивирующими урогенитальными инфекциями выявлено не связанное с применением ЦсА снижение уровня гликозаминогликанов в моче и секреторного иммуноглобулина А, являющихся важными факторами противoinфекционной защиты мочевыводящих путей [62].

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Заместительная почечная терапия и особенно гемодиализ (ГД) сопровождаются повышенным риском инфицирования вирусами гепатитов. Число пациентов с HBV-инфекцией сильно варьирует в зависимости от регионов и отдельных стран. В Москве (по данным, полученным из нескольких диализных центров) носителями HBsAg являются от 6 до 13 % больных и еще 2 % имеют признаки хронической HBV- и HCV-инфекции [2].

В терминальной стадии ХПН течение HBV-инфекции меняется. Результаты исследований *J. D. Hamett* и соавт. свидетельствуют о высокой частоте персистенции HBsAg при уремии. По их данным, сероконверсия произошла лишь у 19 % больных, получавших лечение ГД, и не была отмечена ни в одном из наблюдений за пациентами после трансплантации [31]. *Kremsdorf* и соавт. [37] предполагают возможность более частого развития мутаций в регионе ргеС вируса гепатита В у пациентов с иммунными нарушениями и, в частности, у больных на лечении ГД или после трансплантации почки. Особенностью мутации в ргеС - регионе является прекращение синтеза HBeAg при сохраняющейся способности вируса к репликации. При этом в плазме инфицированных определяются анти- HBc, анти-HBe и ДНК HBV, что необходимо учитывать при диагностике гепатитов [12]. Мутации вирусов, результатом ко-

торых является потеря связи комплекса МНС-пептид с Т-клеточным рецептором в разных комбинациях, может способствовать иммунному ускользанию [3].

Исследования биоптатов печени позволили установить высокую частоту хронического активного гепатита у HBsAg-положительных больных, получавших различные виды заместительной терапии [28].

В случае хронизации гепатита В у больных с тХПН наиболее тяжелое течение болезни наблюдается после трансплантации почки. Это связано с необходимостью постоянной иммунодепрессивной терапии, направленной на предотвращение отторжения трансплантата, и характеризуется усилением вирусной репликации, а также более частым прогрессированием вплоть до развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [22].

Среди причин смерти реципиентов с хроническим гепатитом В, помимо печеночной недостаточности, описаны также инфекционные осложнения. На фоне хронических вирусных гепатитов значимо чаще возникают инфекции легких, ЦНС и сепсис, а также возрастает частота не столь опасных для жизни бактериальных поражений трансплантата и мочевых путей [54].

Широко обсуждается вопрос о возможности трансплантации органов от HBsAg-положительного донора. Почка от HBsAg-положительного донора может быть пересажена HBsAg-положительному реципиенту, а также реципиенту, перенесшему острый гепатит В, в крови которого определяются анти-HBs [24]. В то же время ТП от донора с антителами к HBsAg, не имеющего других маркеров HBV, неинфицированному реципиенту признается допустимой. В свою очередь, *Satterthwaite* и соавт. для предупреждения заражения реципиентов с трансплантатом от анти-HBs-положительного донора предлагают исследовать ДНК HBV в биоптате донорской почки [58].

Иммунодефицит, свойственный ХПН, способен не только изменять течение и исход HBV-инфекции в условиях заместительной терапии, но также влиять на результаты вакцинопрофилактики гепатита В у этого контингента больных.

Обнаружено, что 37 % носителей анти-HBs являются анти-HCV положительными [18]. HCV — не только гепатотропный, но и лимфотропный

вирус. Описана его репликация в мононуклеарных клетках крови, которая может служить постоянным стимулом активации Т- и В-лимфоцитов, приводя к образованию аутоантител и циркуляции иммунных комплексов. Ведущая роль в осуществлении противовирусного иммунитета при HCV-инфекции отводится Т-клеточному иммунному ответу, но из-за низкой иммуногенности вируса гепатита С наблюдается слабая Т-клеточная реакция. Поэтому процессы хронизации при гепатите С также связывают с формированием гуморального иммунного ответа, который развивается при доминирующем влиянии Т-хелперов 2-го типа [6].

Высокий риск HCV инфекции обнаруживается у пациентов, страдающих от тХПН в преддиализный период. Среди пациентов уро-нефрологического профиля процент HCV-положительных пациентов составляет 7,9 %, в то время как наибольший процент инфекции выявлен у пациентов с гломерулонефритом [45].

HCV-инфекция встречается у пациентов на гемодиализе значительно чаще, чем в общей популяции. Количество anti-HCV положительных пациентов среди больных на поддерживающем гемодиализе в развитых странах составляет 3,4—32,1 % [27]. Пациенты, получающие процедуру гемодиализа в течение многих лет, больше всего подвержены инфицированию гепатитами. Наименьший процент от HCV-положительных пациентов был выявлен среди пациентов на ПАПД. Совокупный риск инфекции среди пациентов на перитонеальном диализе по сравнению с пациентами на гемодиализе составляет 1:6 [16]. Главные факторы риска среди этой группы пациентов включают продолжительность диализа, общий объем перелитой крови, высокий уровень заболеваемости среди пациентов на диализе и недостаток эффективной изоляции инфицированного пациента [48]. HCV инфекция является независимым прогностическим фактором смерти диализных пациентов (риск повышается в 1,62—2,39 раза) [25].

По данным нескольких одноцентровых исследований, где изучались гистологические изменения в печени пациентов с гепатитом С, ожидающих трансплантацию почки, до 22 % больных имели выраженный фиброз печени [42]. Вследствие иммунодепрессивного эффекта уремии иммунная система пациентов не способна элиминировать вирус, что приводит к более частым случаям хронизации инфекции.

В диализной популяции выявление РНК HCV в крови слабо коррелирует с активностью трансаминаз и тяжестью морфологических изменений в печени. Точно так же уровень активности трансаминаз не всегда соответствует результатам исследования биоптата печени [56]. HCV инфекция увеличивает риск смерти среди пациентов, подверженных процедуре гемодиализа в течение длительного времени, по сравнению с HCV-отрицательными пациентами (риск повышается в 1,62—2,39 раза) [27].

Во многих исследованиях установлено, что трансплантация почки влияет на возникновение осложнений инфекции [60]. У реципиентов трансплантата почки могут развиваться рецидивы или новые случаи HCV-ассоциированного поражения почек. Чаще всего отмечается мембранопролиферативный гломерулонефрит, нередко в сочетании с криоглобулинемией. Также могут наблюдаться мембранозный гломерулонефрит, фокальный сегментарный гломерулосклероз, болезнь минимальных изменений, и редко — тромботическая микроангиопатия. Функция трансплантированного органа, пересаженного реципиенту с хронической HCV инфекцией, серьезно ограничивается [19]. В этом вопросе нет единого мнения. Результаты другого исследования показали, что пациенты, имеющие АТ к HCV, не имеют более высокого риска потери трансплантата почки по сравнению с серонегативными. И при отсутствии острых заболеваний печени риск смертности у них не выше [44].

Гепатит С является одной из главных причин цирроза печени и необходимости трансплантации органа, приводя к реинфицированию аллотрансплантата. Детекция HCV методом полимеразной цепной реакции показала, что реинфицирование трансплантата в 100 % время-зависимым событием. Гистологическими исследованиями установлена реинфекция HCV в 14—72 % случаев [17].

Оптимальный иммуносупрессивный режим для HCV-положительных реципиентов остается спорным. Коинфекция CMV и HCV ассоциирована с высоким уровнем TNF- α , провоспалительным медиатором, ведущим к неспецифической активации трансплантата. Был отмечен значительно возросший риск развития цирроза печени у HCV-положительных реципиентов после присоединения CMV-инфекции [61].

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Герпетическая инфекция объединяет группу заболеваний, вызываемых вирусами семейства *Herpesviridae*. Важную роль в противовирусной защите играет клеточный иммунитет [5]. Инфекционные заболевания, вызываемые герпесвирусами (CMV, EBV, HSV) у человека с нормально функционирующей иммунной системой обычно протекает бессимптомно, в то время как у пациентов со сниженным иммунитетом она может протекать в тяжелых, порой жизнеугрожающих, формах заболевания [21]. У иммунокомпрометированных лиц в 99,33 % случаев обнаруживается IgG и в 25,47 % — IgM к CMV [65]. У 96,2 % пациентов после трансплантации обнаруживается IgG к HSV1,2. У 31,4 % пациентов встречается реактивация инфекции.

Показано, что у пациентов, получающих лечение гемодиализом, выше частота персистенции CMV и EBV, а так же уровни IgG к этим вирусам. В группе пациентов гемодиализа с вирусным гепатитом С обнаруживается больше IgG к CMV, EBV, VZV, в сравнении с пациентами без HCV [35].

Около 20 % диализных перитонитов являются небактериальными и негрибковыми, возможно, за их развитие ответственны герпесвирусы. Показано, что у почти 50 % пациентов, леченных перитонеальным диализом, в клетках перитонеальной жидкости обнаруживают ДНК CMV, а в крови высокий уровень IgG к CMV. Инфицированные перитонеальные макрофаги являются потенциальной опасностью реактивации CMV инфекции после трансплантации и иммуносупрессии.

Цитомегаловирусная инфекция — самое важное инфекционное осложнение после трансплантации. Активная CMV инфекция диагностирована у 40—70 % всех аллотрансплантированных пациентов в течение первых трех месяцев после пересадки [20]. Иммуносупрессия, особенно подавляющая функцию Т-лимфоцитов, является благоприятным фактором для CMV-инфекции. Много вопросов вызывает участие CMV в инициации трансплантационного иммунитета. Исследования *C. B. Andersen* не выявили ассоциации между присутствием CMV в ткани почки и развитием острого или хронического отторжения [13]. В то же время, многие исследователи подчеркивают важную роль CMV в развитии дисфунк-

ции трансплантированного органа [64], хотя иммунологические механизмы этого явления не до конца ясны. Уменьшение аллореактивности и лучшая функция трансплантата были обнаружены в группе с высоким уровнем Т-лимфоцитов, активированных по отношению к ранним белкам CMV. Предполагается, что эти лимфоциты способны подавлять воспаление, повышенную экспрессию МНС II класса и адгезивных молекул, которые вызывает CMV [49]. При развитии острой цитомегаловирусной инфекции увеличивается количество специфических CD8⁺ Т-лимфоцитов [23]. Низкий уровень продукции цитокинов Th1 типа и увеличенный Th2 типа в ответ на стимуляцию белками CMV ассоциируется с недостаточностью клеточно-опосредованного противовирусного иммунитета и коррелирует с активностью цитомегаловирусной инфекции [26].

Отторжению трансплантата часто предшествует CMV - инфекция, с другой стороны — отторжение органа активирует латентную вирусную инфекцию. В обоих случаях наблюдается повышенная экспрессия МНС II класса на клетках аллотрансплантата [53]. При трансплантации органов от CMV-серопозитивных доноров CMV-негативным реципиентам увеличивается иммуногенность эндотелиальных клеток, что приводит к увеличению осложнений, связанных с повышенным тромбообразованием в сосудах трансплантата [63]. Полиморфизм генов IL-10 у доноров может влиять на вероятность развития CMV-инфекции у серонегативных реципиентов [10]. Определены генетические факторы риска развития цитомегаловирусной инфекции после трансплантации почки [32]. Необходим мониторинг наличия CMV для возможности принятия превентивных мер, противовирусной терапии.

CMV способен предрасположить реципиента к опасным для жизни суперинфекциям с разнообразием микробных агентов, включая *Pneumocystis carinii*, различные грибы и EBV-обусловленные посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания [52]. Одним из факторов, способствующих развитию саркомы Капоши, считают цитомегаловирус [55]. У пациентов после трансплантации органов часто встречаются очень болезненные повреждения слизистой полости рта, вызванные ассоциацией CMV, HSV и *Candida albicans* [40].

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПЛПЗ) — опасное осложнение, сопровождающее трансплантацию солидных органов. В результате снижения функций Т-лимфоцитов, осуществляющих иммунный ответ против EBV, происходит неконтролируемое увеличение инфицированных В-клеток. Наиболее часто это осложнение проявляется в течение первого года после трансплантации [51]. В этот период времени происходит 50 % ПЛПЗ у реципиентов легких и сердца и 20 % — у реципиентов почки. Это связывают с более интенсивной иммуносупрессивной терапией после трансплантации легких и сердца в первый год после операции. Предположение об ассоциации между CMV инфицированием и развитием ПЛПЗ не было подтверждено в последних исследованиях [29]. Обсуждается роль профилактической эффективности назначения ацикловира и ганцикловира в отношении ПЛПЗ. Некоторые исследования показали, что уровень IL-10 может быть предиктором развития ПЛПЗ [15]. IL-10 может быть аутокринным ростовым фактором для EBV-трансформированных В-лимфоцитов. Несовпадения по HLA-антигенам между донором и реципиентом считают возможным фактором, увеличивающим риск возникновения ПЛПЗ, вероятно из-за более интенсивной иммуносупрессивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, получающих заместительную почечную терапию в виде диализа и трансплантации почки, часто встречаются вирусные гепатиты В и С, герпесвирусные и урогенитальные инфекции. Такие заболевания возникают на фоне сниженной иммунореактивности и в свою очередь оказывают подавляющее влияние на иммунную систему. Учитывая потенциальную опасность инфекционных заболеваний для жизни больных с хроническими болезнями почек, следует применять весь арсенал диагностических мероприятий, включающий определение ДНК и РНК возбудителей инфекций и оценку специфического иммунного ответа на патоген по уровням иммуноглобулинов М и G. Кроме того, такие пациенты нуждаются в эффективных профилактических и лечебных мероприятиях, специфической фармакотерапии, особенно при длительном применении иммуносупрессивного лечения.

Литература

1. Васильева Г. В., Гуревич К. Я., Шумилкин В. Р., Константинов Ю. В., Гуревич А. К. Эпидемиология инфекционных осложнений постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) // *Нефрология*. – 2005. – № 5 – С. 33–37.
2. Зубкин М. Л., Селиванов Н. А., Стаханова В. М. и соавт. Особенности инфицирования больных на гемодиализе вирусами гепатитов В и С. // *Трансплант. и искусств. органы*. – 1998. – № 4. – С. 54 – 57.
3. Ивашкин В. Т., Мамаев С. Н. Взаимодействие вирусов гепатита В и С с клетками иммунной системы организма // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2001. – № 7. – С. 45 – 49.
4. Лебедева Т. Н., Иммуитет при кандидозе // *Проблемы медицинской микологии*. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 8–16.
5. Малышев Н. А., Смагулов К. З., Каражас Н. В. Цитомегаловирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Методическое пособие. – М., 2001. – 50 с.
6. Никитин В. Ю., Жданов К. В., Цыган В. Н. Изучение показателей Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета у больных с хроническим гепатитом С // *Лабораторная диагностика*. – 2004. – № 1. – С. 14–16.
7. Ракитина Е. М., Марченко Л. А., Ребус Е. А. и др. Изучение иммунологического статуса у больных урогенитальным кандидозом. Ставропольская медицинская академия // *Медицинская иммунология*. – 2007. – Т. 9. – № 2–3. – С. 242.
8. Тареева И. Е. Трансплантационный иммунитет // *Нефрология*. – 2005. – № 3. – С. 596–657.
9. Шабашова Н. В., Новый взгляд на иммуногенез хронического кандидоза // *Проблемы медицинской микологии*. – № 1. – 2006. – С. 18–23.
10. Alakulppi N. S., Kyllönen L.E., Salo H. M. et al. The impact of donor cytokine gene polymorphisms on the incidence of cytomegalovirus infection after kidney transplantation // *Transpl. Immunol.* – 2006. – Vol. 16. – № 3–4. – P. 258–262.
11. Albano L., Bretagne S., Mamzer-Bruneel M. F. et al. Evidence that graft-site candidiasis after kidney transplantation is acquired during organ recovery: a multicenter study in France. French Mycosis Study Group // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48. – № 2. – P. 194–202.
12. Altindış M., Uslan I., Cetinkaya Z. et al. Investigation of hemodialysis patients in terms of the presence of occult hepatitis B // *Mikrobiyol Bul.* – 2007. – Vol. 41. – № 2. – P. 227–233.
13. Andersen C. B. Acute kidney graft rejection morphology and immunology // *APMIS N.* – 1997. – Vol. 67. – P. 31–35.
14. Arduino M. J., Tokars J. I. Why is an infection control program needed in the hemodialysis setting? // *Nephrol. News Issues.* – 2005. – Vol. 19. – № 7. – P. 44–49.
15. Baiocchi O. C., Colleoni G. W., Caballero O. L. et al. Epstein-Barr viral load, interleukin-6 and interleukin-10 levels in post-transplant lymphoproliferative disease: a nested case-control study in a renal transplant cohort // *Leuk. Lymphoma.* – 2005. – Vol. 46. – P. 533.
16. Baril G., Traver J. A. Decrease in the hepatitis C virus (HCV) prevalence in hemodialysis patients in Spain: effect of time, initiating HCV prevalence studies and adoption of isolation measures // *Antivir. Res.* – 2003. – Vol. 60. – P. 129–134.
17. Berenguer M., Prieto M., Cordoba J., et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28. – P. 756.
18. Berger A., Doerr H. W., Rabenau H. F., Weber B. High frequency of HCV infection in individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen // *Intervirology.* – 2000. – Vol. 43. – № 2. – P. 71–76.
19. Bozorgzadeh A., Orloff M., Abt P., et al. Survival outcomes in liver transplantation for hepatocellular carcinoma, comparing impact of hepatitis C versus other etiology of cirrhosis // *Liver Transpl.* – 2007. – Vol. 13. – P. 807.
20. Carstens J., Andersen H. K., Spencer E., Madsen M. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients // *Transpl. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 8. – P. 203.
21. Chakravarti A., Kashyap B., Matlani M. Cytomegalovirus infection: an Indian perspective // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2009, Jan-Mar. – Vol. 27. – № 1. – P. 3–11.
22. Chan P. C., Lok A. S., Cheng I. K. et al. The impact of donor and recipient hepatitis B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients // *Transplantation.* – 1992. – Vol. 53. – P. 128–130.
23. Christmas S. E., Halliday D., Lawton N. et al. Cytomegalovirus-specific CD8⁺ T cells do not develop in all renal transplant patients at risk of virus infection. *Transpl. Immunol.* – 2009, Jul 24.
24. Doherty C. C., Girndt M., Gerken G., Kohler H. The patient with failing renal function. Hepatitis // In: Davison A. M., Cameron J. S., Grunfeld J. P. et al., eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press., Oxford., New York., Tokyo. – 1998. – P. 1924–1935.
25. Espinosa M., Martin-Malo A., Alvarez de Lara M. A., Aljama P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term hemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – P. 1669–1674.
26. Essa S., Pacsa A., Raghupathy R. et al. Low levels of Th1-type cytokines and increased levels of Th2-type cytokines in kidney transplant recipients with active cytomegalovirus infection // *Transplant. Proc.* – 2009. – Vol. 41. – № 5. – P. 1643–1647.
27. Fabrizi F., Bunnapradist S., Lunghi G., Aucella F., Martin P. Epidemiology and clinical significance of hepatotropic infections in dialysis patients. Recent evidence // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2004. – Vol. 56. – P. 249–257.
28. Fehr T., Riehle H. M., Nigg L., et al. Evaluation of hepatitis B and hepatitis C virus – infected renal allograft recipients with liver biopsy and noninvasive parameters // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42. – P. 193–201.
29. Funch D. P., Walker A.M., Schneider G., Ziyadeh N.J., Pescovitz MD. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients // *Am. J. Transplant.* – 2005. – Vol. 5. – P. 2894.
30. George A., Tokars J. I., Clutterbuck E. J. et al. Reducing dialysis associated bacteraemia, and recommendations for surveillance in the United Kingdom: prospective study // *BMJ.* – 2006. – Vol. 332. – № 7555. – P. 1435.
31. Hamett J. D., Zeidis J. B., Parfrey P. S. et al. Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients // *Transplantation.* – 1987. – Vol. 44. – P. 369–376.
32. Hoffmann T. W., Halimi J. M., Böhler M. et al. // J. Association between a polymorphism in the human programmed death-1 (PD-1) gene and CMV infection after kidney transplantation // *Med. Genet.* – 2009.
33. Indhumathi E., Chandrasekaran V., Jagadeswaran D. et al. The risk factors and outcome of fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol. 27. – № 1. – P. 59–61.

34. Kamath N. S., John G. T., Neelakantan N., et al. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation // *Transpl. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 8. – P. 140.
35. Kao T. W., Hsu W. A., Chen H. S., Chen W. Y. A two year follow-up study of common virus infections in hemodialysis patients in Taiwan // *Artif. Organs.* – 2002. – Vol. 26. – № 10. – P. 879–883.
36. Ko H. M., Kim F. W., et al. Platelet-activating factor-induced early activation of NF-kappa B plays a crucial role for organ clearance of *Candida albicans* // *Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – № 8. – P. 5139–5144.
37. Kremsdorf D., Thiers V., Garreau F. et al. Nucleotide sequences analyses of hepatitis B virus genomes isolated from serologically negative patients // In: Hollinger F. B., Lemon S. M., Margolis H. S., eds. *Viral Hepatitis and liver disease.* William and Wilkins., Baltimore. – P. – 1991. – P. 222–226.
38. Kretschmar M., Hem A., Geginat G., et al. Inefficient T cell memory in the brain of mice infected with *Candida albicans* // *J. Neuroimmunol.* – 2000. – Vol. 105. – № 2. – P. 161–168.
39. Letterio J. J., Lehrnbecher T., Pollack G., et al. Invasive candidiasis stimulates hepatocyte and monocyte production of active transforming growth factor beta // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69. – № 8. – P. 5115–5120.
40. Lima R. B., Santos P. S., Malafronte P. et al. Oral manifestation of cytomegalovirus associated with herpes simplex virus in renal transplant recipient // *Transplant. Proc.* – 2008. – Vol. 40. – № 5. – P. 1378–1381.
41. Martin P., Carter D., Fabrizi F. et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates // *Transplantation.* – 2000. – Vol. 69. – P. 1475–1479.
42. Martin P., Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49. – № 4. – P. 613–624.
43. Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment // *Perit. Dial. Int.* – 2009. – Vol. 29. – № 2. – P. 161–165.
44. Meier-Kriesche H. U., Ojo A. O., Hanson J. A., Kaplan B. Hepatitis C antibody status and outcomes in renal transplant recipients // *Transplantation.* – 2001. – Vol. 72. – № 2. – P. 241–244.
45. Meyers C. M., Seeff L. B., Stehman-Breen C. O., Hoofnagle J.H. Hepatitis C and renal disease: An update // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42. – P. 631–657.
46. Moraes-Vasconcelos D., Orii N. M., Romano C. C., et al. Characterization of the cellular immune function of patients with chronic mucocutaneous candidiasis // *Clin. Exp. Immunol.* – 2001. – Vol. 123. – № 2. – P. 247–253.
47. Munoz P., Burillo A., Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the Intensive Care Unit // *Inter-national journal of Antimicrobial Agents.* – 2002. – Vol. 15. – P. 83–90.
48. Natov S. N., Pereira B. J. Hepatitis C virus in chronic dialysis patients // *Minerva Urol Nefrol.* – 2005. – Vol. 57. – № 3. – P. 175–197.
49. Nickel P., Bold G., Presber F. et al. Levels of CMV-IE-1-specific memory T cells are associated with less alloimmunity and improved renal allograft function // *Transpl. Immunol.* – 2009. – Vol. 20. – № 4. – P. 238–242.
50. Nodaira Y., Ikeda N., Kobayashi K. et al. Risk factors and cause of removal of peritoneal dialysis catheter in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Adv. Perit. Dial.* – 2008. – Vol. 24. – P. 65–68.
51. Opelz G., Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report // *Am. J. Transplant.* – 2004. – Vol. 4. – P. 222.
52. Ozbay A., Torring C., Olsen R., Carstens J. Transcriptional profiles in urine during acute rejection., bacteriuria., CMV infection and stable graft function after renal transplantation // *Scand. J. Immunol.* – 2009. – Vol. 69. – № 4. – P. 357–365.
53. Ozdemir F. N., Akgul A., Altunoglu A. et al. The association between cytomegalovirus infection and atherosclerotic events in renal transplant recipients // *Transplant. Proc.* – 2007. – Vol. 39. – P. 990.
54. Rao V. K., Ma J. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients // *Transplantation.* – 1996. – Vol. 62. – P. 1765–1769.
55. Razeghi E., Hadadi A., Khashayar P., Pourmand G. Kaposi's sarcoma in renal transplantation: report of three cases // *Clin. Nephrol.* – 2009. – Vol. 71. – № 2. – P. 214–216.
56. Sabry A., Sheashaa H., El-Husseini A. et al. HCV associated glomerulopathy in Egyptian patients: clinicopathological analysis. Nephrology Department., Mansoura Urology and Nephrology Center., Mansoura University., Egypt // *Virology.* – 2005. – Vol. 334. – № 1. – P. 10–16.
57. Satish R., Gokulnath. Saudi. Intractable urinary tract infection in a renal transplant recipient // *J. Kidney Dis. Transpl.* – 2009. – Vol. 20. – № 3. – P. 458–461.
58. Satterthwaite R., Ozgu J., Shidban H. et al. Risks of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen-negative., hepatitis B core antibody-positive donors // *Transplant.* – 1997. – Vol. 64. – P. 432–435.
59. Schaenman JM., Rosso F., Austin J. M. et al. Trends in invasive disease due to *Candida* species following heart and lung transplantation // *Transpl. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 11. – № 2. – P. 112–121.
60. Sharma R. K., Bansal S. B., Gupta A. et al. Chronic hepatitis C virus infection in renal transplant: treatment and outcome // *Clin. Transplant.* – 2006. – Vol. 20. – № 6. – P. 677–683.
61. Simon C. O., Seckert C. K., Dreis D. et al. Role for tumor necrosis factor alpha in murine cytomegalovirus transcriptional reactivation in latently infected lungs // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 326.
62. Stabellini G., Calastrini C., Gilli P., Bedani P. L. Urinary glycosaminoglycans in recurrent urinary tract infections in kidney transplant patients // *Biomed. Pharmacother.* – 1999. – Vol. 53. – № 5–6. – P. 274–277.
63. Teixeira R., Pastacaldi S., Papatheodoridis G. V., Burroughs A. K. Recurrent hepatitis C after liver transplantation // *J. Med. Virol.* – 2000. – Vol. 61. – P. 443.
64. Tiple A., Kamar N., Esposito L., Mengelle C. et al. Unusual presentation of cytomegalovirus infection in patients after organ transplant // *Exp. Clin. Transplant.* – 2009. – Vol. 7. – № 1. – P. 45–49.
65. Trkulic M., Jovanovic D., Ostojic G. et al. Cytomegalovirus infection in patients with kidney diseases // *Vojnosanit Pregl.* – 2000. – Vol. 57. – № 5. – P. 63–67.
66. 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. Australian Candidaemia Study // *Transpl. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 11. – № 2. – P. 122–127.
67. Witzke O., Schmidt C., Kohnle M. et al. Impact of febrile infections on the long-term function of kidney allografts // *J. Urol.* – 2001. – V. 166. – № 6. – P. 2048–2052.

