

78. Ram E, Sherman Y, Weil R, Vishne T, Kravarusic D, Dreznik Z. Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomized study. *Arch Surg.* 2005;140(3):285-8.
79. Santos JC, Jr., Batista J, Sirimarco MT, Guimaraes AS, Levy CE. Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 1994;81(11):1673-6.
80. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L [et al.]. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control.* 2014;35(06):605-27.
81. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Rosin D, Hershko D, Shabtai M [et al.]. Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation: a randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2003;237(3):363-7.
82. Cannon JA, Altom LK, Deierhoi RJ, Morris M, Richman JS, Vick CC [et al.]. Preoperative oral antibiotics reduce surgical site infection following elective colorectal resections. *Dis.Colon Rectum.* 2012;55(11):1160-6.
83. Morris MS, Graham LA, Chu DI, Cannon JA, Hawn MT. Oral Antibiotic bowel preparation significantly reduces surgical site infection rates and readmission rates in elective colorectal surgery. *Ann Surg.* 2015;261(6):1034-40.
84. Scarborough JE, Mantyh CR, Sun Z, Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of colectomy-targeted ACS NSQIP. *Ann Surg.* 2015;262(2):331-7.
85. Anthony T, Murray BW, Sum-Ping JT, Lenkovsky F, Vomik VD, Parker BJ [et al.]. Evaluating an evidence-based bundle for preventing surgical site infection: a randomized trial. *Arch Surg.* 2011;146(3):263-9.
86. Hata H, Yamaguchi T, Hasegawa S, Nomura A, Hida K, Nishitai R [et al.]. Oral and parenteral versus parenteral antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic colorectal surgery (JMTO PREV 07-01): a phase 3, multicenter, open-label, randomized trial. *Ann Surg.* 2016;263:1085-91.
87. Alexander JW, Fischer JE, Boyajian M, Palmquist J, Morris MJ. The influence of hair-removal methods on wound infections. *Arch Surg.* 1983;118(3):347-52.
88. Mangioni C, Bianchi L, Bolis PF, Lomeo AM, Mazzeo F, Ventriglia L [et al.]. Multicenter trial of prophylaxis with clindamycin plus aztreonam or cefotaxime in gynecologic surgery. *Clin Infect Dis.* 1991;13(Suppl.7):S621-5.
89. Hemsell DL, Bernstein SG, Bawdon RE, Hemsell PG, Heard MC, Nobles BJ. Preventing major operative site infection after radical abdominal hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 1989; 35(1):55-60.
90. Fries S, Willems FT, Loriaux SM, Meewis JM. Prophylaxis in gynaecological surgery: a prospective randomized comparison between single dose prophylaxis with amoxycillin/clavulanate and the combination of cefuroxime and metronidazole. *J Antimicrob Chemother.* 1989;24 (Suppl. B):213-6.
91. Neri V, Fersini A, Ambrosi A, Tartaglia N, Valentino TP. Umbilical port-site complications in laparoscopic cholecystectomy: role of topical antibiotic therapy. *JSLs.* 2008;12(2):126-32.

УДК 616-06:616.8-009

© Э.Р. Хасанова, К.З. Бахтиярова, 2017

Э.Р. Хасанова, К.З. Бахтиярова
ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ РАССТРОЙСТВА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Трансплантация внутренних органов является методом выбора в лечении многих острых и хронических заболеваний в их конечной стадии, а также в некоторых случаях первичных злокачественных новообразований. С увеличением количества выполняемых операций стали накапливаться сведения о множестве различных осложнений данных вмешательств, в том числе и неврологических.

Пациенты, перенесшие трансплантацию внутренних органов, вынуждены находиться на иммуносупрессивной терапии. Она включает в себя назначение глюкокортикоидов (преднизолон или метилпреднизолон), ингибиторов кальциневрина (циклоsporин А или такролимус), ингибиторов инозинмонофосфатдегидрогеназы (мофетил микофенолат или микофеноловая кислота). Степень тяжести неврологических расстройств может варьировать от умеренных (головная боль, головокружение, парестезии, дизестезии, тремор, нарушение сна, светобоязнь) до крайне тяжелых проявлений (спутанность сознания, судороги, корковая слепота, энцефалопатия и кома). Как правило, эти симптомы возникают вскоре после трансплантации. Вероятнее всего, нейротоксичное действие препаратов развивается на фоне интенсивной терапии иммунодепрессантами и оказывает значительное влияние на выживаемость и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: нейропатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, центральный pontинный миелолиз, абсцесс головного мозга, вирусный менингоэнцефалит, трансплантация, такролимус.

E.R. Khasanova, K.Z. Bakhtiyarova
POSTTRANSPLANTATION DISORDERS OF THE NERVOUS SYSTEM

Organs transplantation is a method of choice in the treatment of many acute and chronic diseases in their final stage, as well as in some cases of primary malignant neoplasms. With the increase in the number of operations performed, data on a variety of complications of these interventions, including neurological ones, began to accumulate.

Patients, who underwent transplantation of internal organs, are forced to be on immunosuppressive therapy. It includes the appointment of glucocorticoids (prednisolone or methylprednisolone), inhibitors of calcineurin (cyclosporine A or tacrolimus), inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase (mycophenolate mofetil or mycophenolic acid). The severity of neurological disorders can range from mild (headache, dizziness, paresthesia, dysesthesia, tremor, sleep disturbance, photophobia) to extremely severe manifestations (mental confusion, seizures, cortical blindness, encephalopathy and coma). Typically, these symptoms occur soon after transplantation. Most likely, the neurotoxic effect of drugs develops against the background of intensive therapy with immunosuppressants and has a significant impact on the survival and life quality of patients.

Key words: neuropathy, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, central pontine myelinolysis, brain abscess, viral meningoencephalitis, transplantation, tacrolimus.

Такролимус (FK 506) относится к группе природных макролидов и является одним из самых сильнодействующих иммуносупрессивных препаратов, используемых для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина» после пересадки органов и тканей. Это продукт метаболизма актиномицет вида *Streptomyces tsukubaensis* [1]. Такролимус по иммуносупрессивным эффектам сходен с циклоспорином. Иммуносупрессивный эффект такролимуса и циклоспорина опосредован ингибированием кальциневрина. Это приводит к кальцийзависимому ингибированию Т-клеточных сигнальных путей трансдукции и предотвращению транскрипции дискретной группы лимфокинных генов. Препараты подавляют формирование цитотоксических лимфоцитов, которые в основном отвечают за отторжение трансплантата, снижают активацию Т-клеток и зависимость от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, а также подавляют формирование лимфокинов, таких как интерлейкины-2 и 3 и гамма-интерферон и экспрессию рецептора интерлейкина-2 [2].

Циклоспорин и такролимус метаболизируются в печени с участием цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), который играет важную роль в лекарственном взаимодействии. В результате образуется 8 метаболитов, один из которых обладает существенной иммуносупрессивной активностью. Одновременный прием веществ, ингибирующих или индуцирующих CYP3A4, может повлиять на метаболизм циклоспорина и такролимуса и, соответственно, снижать или повышать их концентрацию в плазме крови. Противогрибковые препараты, относящиеся к группе азолов, являются ингибиторами CYP3A4 и вызывают повышение концентрации циклоспорина и такролимуса в крови. Сообщалось, что итраконазол провоцирует развитие нейротоксичных эффектов при применении циклоспорина [2, 3]. Одновременный прием нейро- и нефротоксических лекарственных средств (аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, ко-тримоксазол, НПВП, ганцикловир, ацикловир) повышает риск развития нейро- и нефротоксичности. Кроме того концентрацию такролимуса в плазме крови повышают (может потребоваться коррекция их дозы): кетоназол, флуконазол, итраконазол, клотримазол, вориконазол, нифедипин, нитроглицерин, эритромицин, кларитромицин, джозамицин, ингибиторы ВИЧ-протеаз, даназол, этинилэстрадиол, омепразол, БМКК (в т.ч. дилтиазем), нефазодон, грейпфрутовый сок [2]. Нефазодон также метаболизируется с участием

CYP3A4 и повышает концентрацию такролимуса в плазме крови. В литературе описан случай развития энцефалопатии у пациента после трансплантации почки [4].

Такролимус и циклоспорин снижают экспрессию гликопротеина-P, который представляет собой АТФ-зависимый насос, локализованный на внешней мембране эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера, вызывая его дисфункцию. Результатом такого воздействия является повреждение гематоэнцефалического барьера, что сопровождается вазогенным отеком головного мозга. Длительное воздействие этих препаратов приводит к апоптозу клеток эндотелия капилляров [5,6].

Такролимусиндуцированные расстройства нервной системы

Частота возникновения нейротоксичных эффектов на фоне приема такролимуса колеблется от 25 до 31% [7,8]. У пациентов, получающих такролимус, в качестве побочных эффектов, неврологические расстройства различной степени выраженности от легкой до крайне тяжелой. Легкие неврологические расстройства, включая головную боль, парестезии, дизестезии, тремор, нарушение сна, светобоязнь были зарегистрированы у 40 – 60% пациентов. Неврологические осложнения тяжелой степени, такие как спутанность сознания, судороги, корковая слепота, энцефалопатия и кома, встречаются у 5- 8% пациентов, получавших препарат [1]. Примерно у 20 % пациентов наблюдаются следующие неврологические нарушения: тремор (наиболее частый симптом), бессонница, головная боль, вертиго, полинейропатия, светобоязнь, эмоциональная лабильность. Как правило, эти симптомы возникают вскоре после трансплантации. В проспективном исследовании, включившем 294 пациента, у 16 (5,4%) были выявлены неврологические нарушения, большая часть которых возникала в течение первых 30 дней после трансплантации, и во многих случаях ассоциировались с высокой концентрацией такролимуса в плазме крови [7].

Периферическая нейропатия является довольно редким, но серьезным побочным эффектом при использовании такролимуса. У 3 из 1000 пациентов развивается тяжелая мультифокальная демиелинизирующая сенсомоторная полинейропатия через 2-10 недель после начала терапии такролимусом [9]. Сообщалось о двух пациентах после ортотопической трансплантации печени, у которых развилась двигательная аксонопатия с вялым тетрапарезом и гипорефлексией. В одном случае симптомы разрешились через 5 дней

после уменьшения дозы препарата, в другом – при полной отмене такролимуса [10]. В ретроспективном исследовании среди 50 пациентов после ортотопической трансплантации печени были выявлены два случая инвалидизирующей периферической нейропатии. У одного пациента сенсомоторная нейропатия была диагностирована до трансплантации, клинические признаки которой усугубились после пересадки органа. У другого пациента была выявлена впервые возникшая сенсомоторная нейропатия тяжелой степени тяжести в раннем послеоперационном периоде. Уровень такролимуса был в пределах нормы у обоих пациентов, но неврологические проявления заболевания уменьшились или полностью разрешились после отмены препарата [11].

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) – это клинкорadiологический синдром, который ассоциируется с тяжелыми неврологическими проявлениями (головная боль, изменения психического статуса, корковая слепота, рвота, очаговый неврологический дефицит, судорожные приступы) и преходящими изменениями по данным нейровизуализации в связи с отеком головного мозга. Данный синдром может развиваться на фоне различных состояний, таких как артериальная гипертензия, эклампсия, почечная недостаточность, а также при назначении иммуносупрессивной терапии [12].

W.P. Dillon и H. Rowley используют термин синдром обратимого заднего отека мозга (СОЗОМ), поскольку он более точно отражает локализацию патологического очага [13]. В некоторых случаях СОЗОМ возникает как проявление токсической реакции в ответ на терапию циклоспорином, такролимусом и цисплатином. Такролимус-индуцированная нейротоксичность возникала у пациентов после трансплантации различных внутренних органов [1,14-16].

При МРТ-исследовании выявляются двусторонние изменения, часто несколько асимметричное распределение признаков вазогенного отека преимущественно в белом веществе задних отделов полушарий головного мозга с акцентуацией в теменно-затылочных областях. Эти изменения обратимы после коррекции основных причин [17]. Диффузионно-взвешенная МРТ помогает в распознавании вазогенного отека [18-21]. Очаги поражения при СОЗОМ характеризуются гиперинтенсивным сигналом в T2- и FLAIR-режимах, что связано с внеклеточным отеком головного мозга. Существует склонность к поражению подкорковых дугообраз-

ных волокон в белом веществе затылочных и теменных долей [1,13,15-17,22-24].

СОЗОМ на фоне терапии такролимусом и циклоспорином сопровождается нормальным системным артериальным давлением, что не вызывает срыва процессов церебральной ауторегуляции. Такролимус-индуцированная нейротоксичность может быть причиной отека белого вещества головного мозга у данной категории пациентов. Препарат может вызывать повреждение гематоэнцефалического барьера или нарушать цереброваскулярную ауторегуляцию [1,22]. Эта нейротоксичность может быть вторичной по отношению к местной вазоконстрикции, опосредуемой эндотелином и нейропептидами [15,17,22].

Дифференциальный диагноз при такой клинической картине проводится с экстрапонтным миелолинолизом, демиелинизирующими заболеваниями и воспалительными процессами в ЦНС. Интенсивность измененного МР-сигнала при оппортунистической инфекции (например, прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия) или новообразовании (например, лимфома) и выявление очагов ишемии или инфаркта могут служить дифференциально-диагностическими признаками. Изображения, полученные в режиме DWI и на ADC-картах при проведении магнитно-резонансной томографии, могут помочь дифференцировать СОЗЛ от ишемического инсульта, так как дают возможность отличить внеклеточный отек от цитотоксического [24].

Центральный понтинный миелолиз (ЦПМ) – редкое и тяжелое неврологическое осложнение, характеризующееся острой центральной демиелинизацией нейронов моста [26]. ЦПМ был впервые диагностирован в 1959 году у пациентов с алкогольным анамнезом и нарушением алиментарного статуса [27]. Первое описание ЦПМ после трансплантации печени датировано 1978 годом [28]. Частота ЦПМ, ассоциированного с трансплантацией печени, составляет от 1,2 до 10%. Это осложнение имеет драматически высокую частоту летальности. В общей популяции пациентов она составляет порядка 50% в первые две недели и около 90% в течение полугода. У выживших пациентов зачастую наблюдается выраженный неврологический дефицит [29, 30]. ЦПМ при трансплантации печени, является следствием воздействия нескольких факторов. Основными среди них являются: 1) тяжелая гипонатриемия, особенно в случае ее быстрой коррекции [31]; 2) нейротоксичность циклоспорина А и такролимуса также может

вызывать или обострять ЦПМ [32]; 3) тяжелые нарушения функции печени до трансплантации ассоциированы с высокой вероятностью развития ЦПМ, особенно у пациентов с печеночной энцефалопатией и гиперхолестеринемией; 4) кровотечения, инфекции, сосудистые осложнения и дисфункция графта после трансплантации печени могут приводить к возникновению ЦПМ. В патогенезе ЦПМ также могут участвовать и иммунные факторы, такие как формирование антител к миелиновой оболочке [33].

ЦПМ – клинический синдром, характеризующийся тетраплегией и псевдобульбарным параличом, также часто ассоциирован с нарушениями сознания [34]. Прогрессирующая летаргия, тетрапарез, дизартрия, офтальмоплегия, дисфагия, атаксия и нарушения рефлексов развиваются на 2–7-е сутки после чрезмерной коррекции гипонатриемии [35]. Впоследствии развивается типичная псевдокома, известная как locked-in syndrome (квадриплегия, анартрия, возможность следить глазами, но невозможность выполнять команды, билатеральный симптом Бабинского) [33].

Диагностическим методом выбора является магнитно-резонансная томография, которая играет фундаментальную роль в определении количества очагов и протяженности повреждения, визуализируя в острый период симметричные участки демиелинизации с пониженной интенсивностью в T1W и повышенной интенсивностью в T2W. В подострой фазе визуализируются микрокровоизлияния вследствие эндотелиального повреждения. Демиелинизация становится заметной при МРТ через несколько дней или недель после манифестации симптомов [29].

Основной мерой в профилактике ЦПМ у пациентов, подвергающихся трансплантации печени, является предотвращение быстрой коррекции гипонатриемии [36]. Медленная коррекция гипонатриемии должна быть критической опцией в интенсивной терапии данной категории пациентов перед операцией. Темп восстановления концентрации сывороточного натрия не должен превышать 15 ммоль/л за 24 часа или 18 ммоль/л за 48 часов. Необходимо по возможности избегать чрезмерного подъема концентрации натрия в сыворотке крови во время операции [37]. Поскольку большинство применяемых интраоперационно-инфузионных сред и компонентов крови имеют супранормальные концентрации натрия, наиболее эффективной мерой профилактики ЦПМ во время операции является использование методов, направленных на

снижение величины кровопотери и, следовательно, необходимость в трансфузии [38].

Во избежание нейротоксичности показан тщательный мониторинг концентрации препаратов для иммуносупрессии [32]. Необходимо проведение МРТ всем пациентам, у которых развивается неврологическая или психиатрическая симптоматика после трансплантации печени [39].

Посттрансплантационные нейроинфекции

К развитию абсцесса головного мозга предрасполагают незрелость или угнетение иммунитета (например, при сахарном диабете, злокачественных опухолях, лейкозах, лимфомах, СПИДе, иммуносупрессивной терапии). Непосредственно с иммунодефицитными состояниями связано примерно 6 % случаев абсцесса мозга. Возбудителем обычно является большое количество микроорганизмов, редко вызывающих инфекцию у человека. При дефекте Т-лимфоцитов и фагоцитов (например при лимфомах у больных, которым проводилась пересадка органа или кортикостероидная терапия) возбудителем часто являются *Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*, грибы (*Cryptococcus species*, *Aspergillus species*, *Candida*), а также *Toxoplasma*, которая чаще вызывает не истинные абсцессы, а фокальные гранулемы [40].

Абсцесс мозга является редким инфекционным осложнением у реципиентов почечного трансплантата. R. Selby и др. [41] описали различные группы пациентов с абсцессами головного мозга в отношении сроков, восприимчивости и предрасположенности. Авторы обнаружили, что в то время, как грибы (*Aspergillus species*, *Candida*, *Mucorales species*) способствовали в большинстве случаев раннему развитию абсцессов головного мозга (в среднем 24 дня), абсцессы, которые развивались позднее, в среднем в течение 264 дней после трансплантации, были вызваны такими микроорганизмами, как *Nocardia asteroides* и *Toxoplasma gondii* [42]. Инфекции, вызванные *Scedosporium apiospermum*, составляют около 3% всех грибковых инфекций у пациентов после трансплантации и в 70% случаев приводят к летальному исходу [43]. *Scedosporium apiospermum* обычно вызывает кожную инфекцию, однако иногда может вызывать генерализованный инфекционный процесс [44–46], изолированное поражение головного мозга развивается крайне редко. Обзор статей из баз Pubmed и EMBASE выявил около восьми случаев сцедоспориоза мозга после трансплантации почки [41,45,47–52].

Вирусный менингоэнцефалит является редким, угрожающим жизни пациентов осложнением после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Реактивация вируса ветряной оспы является частым осложнением после аллогенной ГСК, но это не всегда приводит к развитию менингоэнцефалита. J. Suzuki и др. описали пациента, у которого развился менингоэнцефалит, ассоциированный с вирусом Varicella Zoster, через два года после трансплантации ГСК по поводу острого миелобластного лейкоза [53].

Менингоэнцефалит, ассоциированный с вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2), подтвержденный выделением вируса из образцов спинно-мозговой жидкости и биоптатов головного мозга, описан у 44-летнего мужчины после трансплантации почки. Спустя две недели после трансплантации у пациента развилась генитальная инфекция, вызванная ВПГ-2, за которой через десять дней последовало развитие менингоэнцефалита [54].

В ретроспективном исследовании, проведенном на 1148 пациентах в течение 100 дней после трансплантации аллогенных ГСК, рассматривались клинические характеристики менингоэнцефалита, ассоциированного с вирусом герпеса 6-го типа. Из 1148 пациентов после трансплантации за период с января 1999 г. по декабрь 2003 г., у 11 (0,96%) пациентов был диагностирован вирусный менингоэнцефалит. У 9 пациентов развитию неврологических симптомов предшествовали появление

кожной сыпи и пиретическая температура тела. На МР-томограммах головного мозга в Т2-режиме у 5 пациентов зарегистрирован гиперинтенсивный сигнал от гипоталамуса [55].

Заключение

У пациентов, находящихся на иммуносупрессивной терапии после трансплантации внутренних органов, в частности такролимусом, существует множество факторов риска, способствующих развитию неврологических нарушений. К этим факторам риска можно отнести печеночную и почечную недостаточность, подавление клеточного иммунитета, артериальную гипертензию, высокую концентрацию препарата в крови, назначение лекарственных средств, влияющих на метаболизм иммунодепрессантов.

Такролимус – это потенциально нейротоксичный препарат. В случае необходимости его замена на другой иммунодепрессант может предотвратить дальнейшее развитие неврологических нарушений, не повышая риска отторжения трансплантата. Циклоспорин и такролимус являются ингибиторами кальциневрина, обладая одним и тем же механизмом иммуносупрессивного действия. Тем не менее переход на циклоспорин сокращает количество такролимусиндуцированных побочных эффектов со стороны нервной системы. Таким образом, если снижение дозы препарата не приводит к регрессу неврологической симптоматики, то следует заменить такролимус на циклоспорин.

Сведения об авторах статьи:

Хасанова Элона Рустэмовна – аспирант кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: preys1@yandex.ru.

Бахтиярова Клара Закиевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, руководитель республиканского центра «Рассеянный склероз ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)248-23-01. E-mail: bsmu-neuro@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neuroimaging findings in patients on immunosuppressive therapy: experience with tacrolimus toxicity / B. Appignani [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 1996. – Vol. 166. – P. 683–688.
2. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т.- М.: Медицинский совет, 2009. – Т.2, ч.1. – 568 с.; ч.2. – 560 с.
3. Neurotoxicity in the setting of pediatric atopic dermatitis treated with modified cyclosporine and itraconazole / S. Bayers [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69. – P. e177–8.
4. Interaction between tacrolimus and nefazodone in a stable renal transplant recipient / A. Olyaei [et al.] // Pharmacotherapy. – 1998. – Vol. 18. – P. 1356–1359.
5. Wijdicks, E.F. Neurotoxicity of immunosuppressive drug / E.F. Wijdicks // Liver Transpl. – 2001. – Vol. 7. – P. 937–942.
6. Ташенова, А. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств / А. Ташенова // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С. 24–32.
7. Neurologic complications of FK 506 / B. Eidelman [et al.] // Transplant. Proc. – 1991. – Vol. 23. – P. 3175–3178.
8. FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation / E. Wijdicks [et al.] // Ann. Neurol. – 1994. – Vol. 35. – P. 498–501.
9. Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506 / J. Wilson [et al.] // Muscle Nerve. – 1994. – Vol. 17. – P. 528–532.
10. Peripheral neurotoxicity with tacrolimus / R. Ayres [et al.] // Lancet – 1994. – Vol. 343. – P. 862–3.
11. Successful conversion to rapamycin for calcineurin inhibitor-related neurotoxicity following liver transplantation / B. Forgacs [et al.] // Transplant. Proc. – 2005. – Vol. 37. – P. 1912–14.
12. Пизова, Н. Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии при системной красной волчанке / Н. Пизова // Неврологический журнал. – 2014. – №19 (6). – С. 44–49.
13. Dillon, W.P. The reversible posterior cerebral edema syndrome [comment] / W.P. Dillon, H. Rowley // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 1998. – Vol. 19. – P. 591.
14. Expressive dysphasia possibly related to FK506 in two liver transplant recipients / J. Reyes [et al.] // Transplantation – 1990. – Vol. 50. – P. 1043–1045.

15. Cortical blindness and white matter lesions in a patient receiving FK506 after liver transplantation / L. Shutter [et al.] // *Neurology* – 1993. – Vol. 43. – P. 2417-2418.
16. MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity / C. Truwit [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 651-659.
17. A reversible leukoencephalopathy syndrome / J. Hinchey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 494-500.
18. Albayram, S. MR imaging findings of cortical blindness following cerebral angiography: is this entity related to posterior reversible leukoencephalopathy? / S. Albayram, H. Ozer // *Am. J. Neuroradiol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 193.
19. Diffuse metabolic abnormalities in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome / F. Eichler [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 833-7.
20. Diffusion-weighted MR imaging of posterior reversible leukoencephalopathy syndrome: a pictorial essay / T. Kinoshita [et al.] // *Clin. Imag.* – 2003. – Vol. 27. – P. 307-15.
21. Atypical manifestations of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: findings on diffusion imaging and ADC mapping / K. Ahn [et al.] // *Neuroradiology.* – 2004. – Vol. 46. – P. 978-83.
22. Immunosuppression-induced leukoencephalopathy from tacrolimus / S. Small [et al.] // *Ann. Neurol.* – 1996. – Vol. 40. – P. 575-580.
23. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome / Y. Ito [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1998. – Vol. 19. – P. 415-417.
24. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI / H. Ay [et al.] // *Neurology.* – 1998. – Vol. 15. – P. 1369-1376.
25. Transient neurotoxicity associated with FK506: MR findings / N. Tomura [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1998. – Vol. 22. – P. 505-507.
26. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients / B. Kim [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2007. – Vol. 21, № 4. – P. 544-547.
27. Adams, R. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients / R. Adams, M. Victor, E. Mancall // *AMA Arch. Neurol. Psychiatry.* – 1959. – Vol. 81. – P. 154-172.
28. Acute neurological complications after liver transplantation with particular reference to intraoperative cerebral air embolus / T. Starzl [et al.] // *Ann. Surg.* – 1978. – Vol. 187, № 3. – P. 236-240.
29. Brown, W.D. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis / W. D. Brown // *Curr. Opin. Neurol.* – 2000. – Vol. 13. – P. 691-697.
30. Newell, K.L. Central pontine myelinolysis at autopsy; a twelve year retrospective analysis / K.L. Newell, B.K. Kleinschmidt-DeMasters // *J. Neurol. Sci.* – 1996. – Vol. 142. – P. 1394-1399.
31. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a rare and fatal complication after liver transplantation / P. Cascales Campos [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2011. – Vol. 43, № 6. – P. 2237-2238.
32. Central pontine myelinolysis (CPM) associated with tacrolimus (FK506) after liver transplantation / K. Fukazawa [et al.] // *Ann. Transplant.* – 2011. – Vol. 16, № 3. – P. 139-142.
33. Neurological complications of liver cirrhosis and liver transplant / G. Ardizzone [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2006. – Vol. 38, № 3. – P. 789-792.
34. Price, B.H. Behavioral manifestations of central pontine myelinolysis / B.H. Price, M.M. Mesulam // *Arch. Neurol.* – 1987. – Vol. 44. – P. 671-673.
35. Soupart, A. Therapeutic relowering of the serum sodium in a patient after excessive correction of hyponatremia / A. Soupart, M. Ngassa, G. Decaux // *Clin. Nephrol.* – 1999. – Vol. 51. – P. 383-386.
36. Harris, C.P. Symptomatic hyponatremia: can myelinolysis be prevented by treatment? / C.P. Harris, J.J. Townsend, J.R. Baringer // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 56. – P. 626-632.
37. Mittal, R. Management of hyponatremia / R. Mittal, H. Sheftel, Y. Demssie // *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* – 2011. – Vol. 72, № 2. – P. 22-25.
38. Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation / J. Yu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10, № 17. – P. 2540-2543.
39. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome / J. Graff-Radford [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2011. – Vol. 86, № 11. – P. 1063-1067.
40. Мельничук, П.В. Инфекционные и паразитарные заболевания нервной системы. Абсцесс мозга // *Болезни нервной системы/ под ред. Н.Н. Яхно / П.В. Мельничук, Д.Р. Штульман. – М.: МЕДИЦИНА, 2007. – Т. 1. – 340 с.*
41. Brain abscess in solid organ transplant recipients receiving cyclosporine-based immunosuppression / R. Selby [et al.] // *Arch. Surg.* – 1997. – Vol. 132. – P. 304-310.
42. Baddley, J.W. Fungal brain abscess in transplant recipients: epidemiologic, microbiologic, and clinical features / J. Baddley, D. Salzmann, P. Pappas // *Clin. Transplant.* – 2002. – Vol. 16. – P. 419-424.
43. Pseudallescheria boydii (Anamorph Scedosporium apiospermum) infection in organ transplant recipients in a tertiary medical center and review of the literature / B. Castiglioni [et al.] // *Medicine* – 2002. – Vol. 81. – P. 333-348.
44. Disseminated scedosporium apiospermum infection in renal transplant recipient: long-term successful treatment with voriconazole: a case report / P. Rogasi [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2007. – Vol. 39. – P. 2033-2035.
45. Disseminated pseudallescheria boydii (scedosporium apiospermum) infection in a renal transplant patient / E. Campagnaro [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 4. – P. 207-211.
46. Walker, D.H. Disseminated petriellidiosis (allescheriasis) / D. Walker, T. Adamec, M. Krigman // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1978. – Vol. 102. – P. 158-160.
47. Bilateral pseudallescheria boydii endophthalmitis in an immunocompromised patient / J. Caya [et al.] // *Wis. Med. J.* – 1988. – Vol. 87. – P. 11-14.
48. Nesky, M.A. Pseudallescheria boydii brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical drainage: case report and literature review of central nervous system pseudallescheriasis / M. Nesky, E. McDougal, J. Peacock // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – P. 673-677.
49. Lavarde, V. Brain abscess due to pseudallescheria boydii in a renal transplant patient / V. Lavarde, F. Traore, D. Farge // *Bull. Soc. Fr. Mycol. Medical.* – 1989. – Vol. 18. – P. 149-152.
50. Infection due to scedosporium apiospermum in renal transplant recipients: a report of two cases and literature review of central nervous system and cutaneous infections by pseudallescheria boydii / M. Montejo [et al.] // *Sc. Mycoses.* – 2002. – Vol. 45. – P. 418-427.
51. Pseudallescheria boydii brain abscess in a renal transplant recipient: first case report in southeast Asia / B. Satirapoj [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2008. – Vol. 40. – P. 2425-2427.
52. Treatment of a brain abscess caused by scedosporium apiospermum and phaeoacremonium parasiticum in a renal transplant recipient / N. Larbcharoenub [et al.] // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* – 2013. – Vol. 44. – P. 484-489.
53. Varicella zoster virus meningoencephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / J. Suzuki [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 7-12. doi: 10.1111/j.1399-3062.2012.00720.x.
54. Herpesvirus hominis type 2 meningoencephalitis following renal transplantation / CC. Jr. Linnemann [et al.] // *Am. J. Med.* – 1976. – Vol. 61, № 5. – P. 703-708.
55. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in allogeneic hematopoietic stem celltransplant recipients / K. Fujimaki [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 84, № 5. – P. 432-437.