

© А.В.Ватазин, Е.Е.Круглов, П.В.Астахов, А.Б.Зулькарнаев, В.А.Федулкина, 2013
УДК [616.018.24:616-092.19]:616.61

*А.В. Ватазин¹, Е.Е. Круглов¹, П.В. Астахов¹, А.Б. Зулькарнаев¹,
В.А. Федулкина¹*

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

A.V. Vatazin, E.E. Kruglov, P.V. Astakhov, A.B. Zulkarnayev, V.A. Fedulkina

BACTERIAL INFECTIONS AND LONG TERM RESULTS OF RENAL TRANSPLANTATION

¹Хирургическое отделение трансплантологии и диализа Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить влияние бактериальных инфекций на частоту острых отторжений, выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов. А также определить факторы риска развития инфекций у реципиентов почечного трансплантата. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** были оценены долгосрочные результаты 330 трупных трансплантаций почки. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** нами выявлены специфические факторы риска развития бактериальных инфекций. Установлено, что инфекции значительно ухудшают выживаемость почечного аллотрансплантата и реципиентов, а также существует связь между частотой развития бактериальных инфекций и частотой острых отторжений. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** анализ факторов риска, характерного времени возникновения инфекционных осложнений, а также степени влияния инфекций на выживаемость трансплантатов и реципиентов может улучшить результаты трансплантаций почки.

Ключевые слова: трансплантация почки, бактериальные инфекции, факторы риска, выживаемость трансплантатов, выживаемость реципиентов, острое отторжение.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH: to evaluate the impact of bacterial infections on the frequency of acute rejection, the survival of recipients and renal graft; and also identify risk factors for infection in kidney transplant recipients. **PATIENTS AND METHODS.** Long-term results of 330 cadaveric kidney transplants were analyzed. **RESULTS.** We identified specific risk factors for bacterial infections. Infection significantly reduced survival of grafts and recipients. There is also a relationship between frequency of bacterial infections and the incidence of acute rejection. **CONCLUSION.** Analysis of risk factors, the specific time of infection and the level of the infection impact on survival of grafts and recipients can improve the kidney transplantation results.

Key words: kidney transplantation, bacterial infections, risk factors, graft survival, recipient survival, acute rejection.

ВВЕДЕНИЕ

В отличие от гемо- и перитонеального диализа, где основной причиной смерти является кардиоваскулярная патология, основной причиной смерти пациентов после трансплантации почки остается инфекция [1].

Известно, что в ряде случаев развитие инфекционного процесса осложняется нарушением функции почек. В основе почечного повреждения лежит комплекс неспецифических патологических процессов эндогенной и экзогенной природы. При этом нарушение функции трансплантата можно рассматривать как частный случай инфекционной (септической) нефропатии. У реципиентов почеч-

ного аллотрансплантата (ПАТ) присоединяется дополнительный фактор патогенеза: помимо представленных механизмов, имеется и специфический фактор – обострение иммунологического конфликта между трансплантированным органом и организмом хозяина. Существует гипотеза, что, помимо потерь трансплантатов в связи с необходимостью отмены иммуносупрессии при развитии тяжелых инфекций и неконтролируемом течении сепсиса, часть трансплантатов удаляются в связи со стойкой утратой функции вследствие активного хронического отторжения. Длительно персистирующая или острая инфекция способна провоцировать прогрессирование хронической трансплантационной нефропатии и значительно ухудшать долгосрочный прогноз для выживаемости трансплантата.

При этом часть исследователей не отмечают

Ватазин А.В. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. e-mail: vatazin@yandex.ru

связи инфекции и нарушения функции ПАТ, а также частотой острых отторжений и выраженности хронической трансплантационной нефропатии. Так, по мнению ряда авторов, острый пиелонефрит не ухудшает функцию ПАТ в долгосрочной перспективе [2, 3]. В своем исследовании L. Lyerová и соавт. не отметили значимой связи между клиренсом креатинина, наличием и количеством эпизодов инфекции мочевых путей, длительностью антибактериальной терапии. Также авторы не обнаружили значимых различий в 5-летней выживаемости реципиентов [4]. Проведенный M. Giral и соавт. анализ не подтвердил концепцию, что инфекции после АТП играют важную роль в инициировании острого или хронического отторжения [5].

При этом существуют немалое количество исследований, в которых установлено, что инфекции различной локализации способны значительно ухудшать функцию ПАТ в долгосрочной перспективе [6–8] или непосредственно при развитии инфекционного процесса [8, 9], а также инициировать острое отторжение [10], повышать активность хронического отторжения [11] и ухудшать долгосрочный прогноз выживаемости ПАТ и реципиентов [12].

Таким образом, отсутствие единого мнения о влиянии инфекций на частоту острых отторжений, выживаемость реципиентов и ПАТ и определило цель настоящего исследования. Также целью нашего исследования было определение факторов риска развития инфекций у реципиентов почечного трансплантата.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективный анализ долгосрочных результатов лечения у 330 пациентов, которым была трансплантирована почка в 2000–2012 годах. Большинство больных (67%) составили мужчины, медиана возраста – 42 года, интерквартильный размах (ИР) – 30–52 года. Медиана наблюдения составила 36 мес, ИР – 12–72 мес. У больных применялся следующий протокол иммуносупрессии: циклоспорин А или такролимус+мофетила микофенолат+преднизолон. У ряда больных дополнительно применялся кетоконазол. У всех больных была выполнена стандартная трупная трансплантация почки.

Клинически значимыми считали инфекции, которые требовали госпитализации. Мы учитывали следующие формы инфекций:

- Пиелонефрит ПАТ. Диагностика пиелонефрита ПАТ основывалась на традиционных методах клинических симптомах и инструментальных ме-

тодах исследования: общий анализ и посев мочи, ультразвуковое исследование. Мы учитывали как первичную атаку пиелонефрита, так и обострение хронического пиелонефрита, если они требовали госпитализации.

- Респираторные инфекции. Основную массу больных с респираторными инфекциями составили больные с бактериальными пневмониями. Диагностика респираторных инфекций основывалась на клинических методах, а также инструментальных: рентгенография, посевы мокроты и бронхоальвеолярного лаважа. У всех больных бактериальный характер инфекции были подтверждены неоднократными посевами. Однако, учитывая, что у некоторых больных мы обнаружили антигены цитомегаловируса и/или кандиды, очевидно, в части случаев инфекция носила смешанный характер.

- Неспецифические заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства: пиелонефрит собственных почек, в том числе – поликистозно измененных; панкреонекроз, перитонит и др.

- Инфекции послеоперационной раны и ложа ПАТ: инфицированные гематомы и лимфоцеле забрюшинного пространства, нагноение послеоперационной раны, а также бактериальные раневые инфекции, связанные с несостоятельностью неоуретероцистоанастомоза или некрозом мочеточника, осложненные экстрavasацией мочи.

При проведении бактериологического исследования материалом служили моча, кровь, раневое отделяемое, мокрота. Первичный посев мочи, раневого отделяемого и мокроты осуществляли количественным методом на плотные питательные среды: агар с 5% кровью барана, ЖСА по Чистовичу, Эндо, Сабуро, тиогликолиевая среды. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами. Антибиотикочувствительность определяли дискодиффузионным методом. Чувствительность к ряду антибиотиков – линезолиду, ванкомицину, линкомицину определялась только у грамположительных бактерий.

Статистические расчеты проводились в программах SPSS v. 17, Statistica v.8. При описании относительного риска использован 95% доверительный интервал (95% ДИ). Переменные с распределением отличным от нормального представлены как медиана и ИР. При анализе различий качественных признаков использовали таблицы сопряженности, критерий χ^2 , точный критерий Фишера, а также определяли отношение рисков. Для анализа выживаемости пациентов и трансплантатов применялся метод Каплан–Мейера. Статистическая значимость различий кривых выживаемости оценивалась с

помощью логарифмического рангового критерия (Log rank) и критерия Гехана–Бреслоу–Вилкоксона. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доля пациентов, у которых различные бактериальные инфекции были причиной госпитализации, оставалась стабильной – от 27 до 32% случаев в различные годы анализируемого периода.

Из 330 пациентов у 210 (64%) отсутствовали эпизоды инфекций, которые требовали госпитализации. У 120 (36%) пациентов отмечено развитие клинически значимых инфекций: бактериальные (34 пациента – 28,3%, здесь и далее – от числа больных с инфекциями) или вирусно-бактериальные (29 пациентов – 24,2%) пневмонии (всего – 63 пациента – 52,5%), пиелонефрит ПАТ (43 пациента – 35,8%), неспецифические заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства (12 пациентов – 10%), инфекции послеоперационной раны и ложа трансплантата (34 пациента – 28,3%). У некоторых реципиентов в течение наблюдения отмечено развитие инфекций различных локализаций.

Актуральная выживаемость ПАТ представлена на рис. 1. Значимость различий по критерию Log rank составила $p = 0,044$; по критерию Гехана–Бреслоу–Вилкоксона – $p = 0,314$, что может свидетельствовать о статистически значимой разнице в выживаемости ПАТ на ранних, но не поздних сроках послеоперационного периода. Цензурирование проводилось при отсутствии данных о дальнейшей судьбе реципиента или при смерти реципиента с функционирующим трансплантатом.

Всего из 210 больных без инфекций у 92 ПАТ был удален, у 118 – сохранен. Среди больных с инфекциями ПАТ удален у 56, сохранен – у 64. Значимость различий составила $p = 0,616$. Относительный риск утраты ПАТ у пациентов с инфекциями составил 1,06 (95% ДИ: 0,83–1,36).

Выживаемость реципиентов представлена на рис. 2. Различия между группами по критериям Log rank и Гехана–Бреслоу–Вилкоксона были статистически высоко значимы: $p < 0,0001$, что свидетельствует о значительно более высокой выживаемости реципиентов без инфекций. Цензурирование проводилось при отсутствии данных о дальнейшей судьбе больного.

Из 120 больных умерли 35 пациентов. В группе пациентов без инфекций умерли 25 из 210 пациентов. Значимость различий составила $p < 0,0001$.

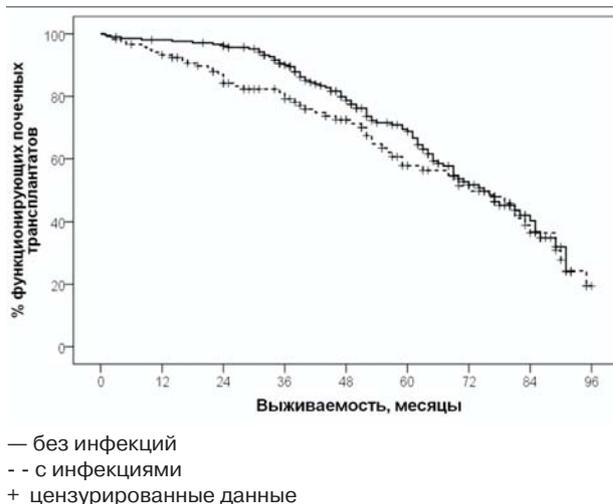


Рис. 1. Выживаемость почечных трансплантатов.

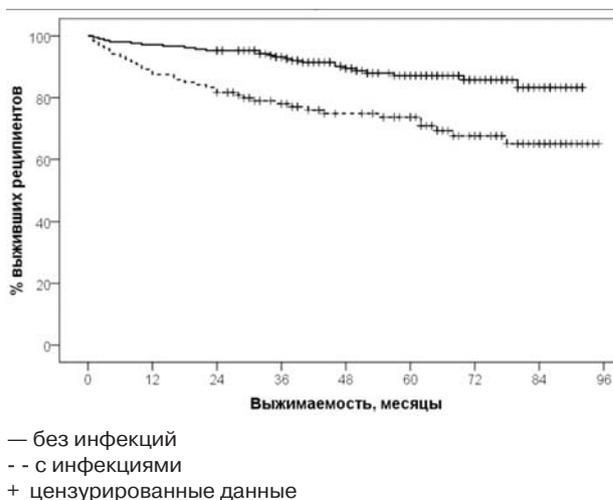


Рис. 2. Выживаемость реципиентов.

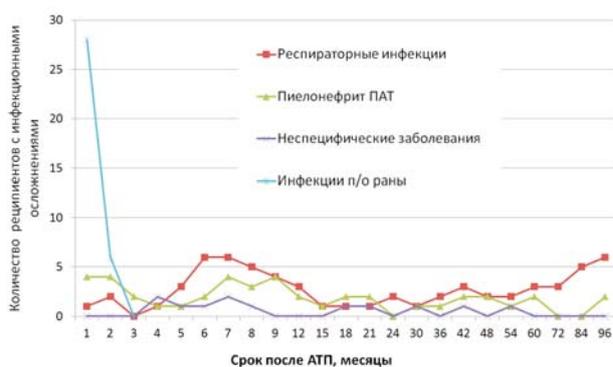


Рис. 3. Изменчивость количества эпизодов бактериальных инфекций у реципиентов ПАТ.

Относительный риск смерти реципиентов с инфекциями составил 2,45 (95% ДИ: 1,54–3,88).

Мы проанализировали также характер всей бактериальной микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам (безотносительно к локализации инфекции). Соотношение грамположительной

и грамотрицательной флоры было практически равномерным: 43 и 47% соответственно, а в 10% встречались грибы. Наиболее часто встречаемая грамположительная флора – *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. (в 40% случаев – коагулазонегативные), грамотрицательная – аэробы *Klebsiella* spp. и *E.coli*.

Выявленная флора обладала выраженной поливалентной резистентностью к антибиотикам. К цефалоспорином и ципрофлоксацину (самым часто применяемым препаратам при эмпирической антибиотикотерапии) были чувствительны лишь 18% всех микроорганизмов. К карбапенемам чувствительны 48% возбудителей, а 40% возбудителей – к офлоксацину, амоксицилину и доксициклину. Практически все грамположительные бактерии были высокочувствительны к ванкомицину и линезолиду.

Наиболее часто причиной развития инфекций у реципиентов ПАТ становится пневмония или пиелонефрит трансплантата.

Причем определенный интерес представляют собой сроки, на которых возникают инфекционные осложнения (рис. 3): инфекции послеоперационной раны и ложа трансплантата возникают в первые 1–2 мес после трансплантации почки. Инфекции мочевого тракта наиболее часто возникают в первые два месяца, затем частота этих инфекций убывает. В третьем – четвертом кварталах после АТП вновь наблюдается увеличение частоты с последующим снижением. Частота респираторных инфекций, напротив, имеет тенденцию к росту с течением времени с наибольшей частотой развития в третьем – четвертом кварталах после АТП, а также на поздних сроках послеоперационного периода.

К основным факторам риска развития инфекций мочевой системы можно отнести: женский пол (при этом среди женщин наблюдается несколько меньшая летальность) – ОР 1,96, 95%ДИ: 1,56–2,74, $p<0,001$; сахарный диабет (ОР 2,13, 95%ДИ: 1,85–2,34, $p=0,01$), подтвержденные эпизоды мочевых инфекций в течение шести месяцев до трансплантации (ОР 1,87, 95%ДИ: 1,44–3,84, $p=0,001$), продолжительность гемодиализа более пяти лет (ОР 2,13, 95%ДИ: 1,71–2,87, $p<0,001$).

К факторам риска респираторных инфекций можно отнести: сахарный диабет (ОР 1,88, 95%ДИ: 1,24–3,04, $p=0,01$), возраст старше 50 лет (ОР 1,99, 95%ДИ: 1,45–2,87, $p<0,001$), наличие хронических обструктивных или воспалительных заболеваний легких в анамнезе (ОР 2,86, 95%ДИ: 2,13–4,24, $p<0,001$).

К факторам риска инфекции послеоперационной раны и ложа трансплантата можно отнести: повторные вмешательства в области ложа трансплантата

(ОР 2,39, 95%ДИ: 1,85–3,04, $p<0,001$), сахарный диабет (ОР 1,95, 95%ДИ: 1,54–2,34, $p=0,01$).

У больных без клинически значимых инфекций отмечено статистически достоверное меньшее количество эпизодов отторжения (ОР 0,81 95%ДИ: 0,62–0,99 $p=0,042$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Доля пациентов, госпитализируемых в связи с инфекциями, весьма высока и со временем остается стабильной. При этом доля больных с инфекциями практически идентична доле пациентов, госпитализируемых в связи с иммунологическими осложнениями – в сумме они составляют примерно половину причин госпитализации.

Как показало наше исследование, количество функционирующих трансплантатов у больных с инфекциями и без них статистически значимо не различалось. Однако выживаемость трансплантатов в течение первых пяти лет после операции оказалась значимо выше у больных без инфекций. На более поздних сроках значимые различия между группами отсутствуют. Таким образом, развитие бактериальных инфекций в течение первых пяти лет после трансплантации почки являются фактором риска для выживаемости ПАТ.

При анализе выживаемости реципиентов наблюдалась другая картина: на протяжении всего анализируемого периода отмечены статистически значимые различия между анализируемыми группами. Летальность среди пациентов с инфекциями также была статистически значимо выше, чем среди пациентов без инфекций. Таким образом, развитие клинически значимых инфекций, которые потребовали госпитализации, значительно увеличивают риск смерти реципиентов – практически в два с половиной раза.

Если раньше предполагалось доминирование грамотрицательной флоры, то на данный момент соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов примерно равное. Таким образом, изменение микробного пейзажа при бактериальных инфекциях у реципиентов ПАТ, а также растущая антибиотикорезистентность диктует необходимость пересмотра принципов профилактики и лечения инфекционных осложнений.

Как было продемонстрировано, инфекции значимо влияют как на выживаемость ПАТ, так и реципиентов (на ранних сроках послеоперационного периода). Выделение специфических факторов риска развития инфекций, вероятно, позволит оптимизировать терапию и снизить вероятность развития инфекций. Так, сахарный диабет являет-

ся фактором риска для развития инфекций любой локализации. Возраст и наличие хронических obstructивных и воспалительных заболеваний легких являются фактором риска для развития инфекций дыхательной системы. Данный факт может быть поводом для ужесточения критериев отбора пациентов для включения в «лист ожидания». Однако значительно более высокая общая выживаемость реципиентов ПАТ по сравнению с пациентами на гемоперитонеальном диализе, из года в год демонстрируемая общероссийским регистром больных с хронической почечной недостаточностью, оставляет этот вопрос крайне дискутабельным.

Мы установили, что длительное лечение гемодиализом, предшествующее АТП, а также инфекции мочевой системы на дотрансплантационном этапе и женский пол являются факторами риска развития инфекций после АТП. Таким образом, антибиотикотерапия стойкой, даже бессимптомной бактериурии у больных группы риска может быть оправдана. Однако в ряде случаев возможно воздержаться от проведения антибактериальной терапии, но при возможности постоянного мониторинга для состоянием реципиента и трансплантата.

В связи с тем, что в ряде случаев хирургическая санация инфекционного очага невозможна, а антибиотикотерапия не сопровождается ожидаемым клиническим эффектом, возникает необходимость в применении новых методов лечения: экстракорпоральной терапии. Так, при грамотрицательном сепсисе применение сорбции эндотоксина повышает выживаемость, главным образом, благодаря снижению риска развития полиорганной недостаточности. Селективная сорбция цитокинов способна снизить риск летального исхода вне зависимости от высеваемой флоры [13].

Частично большее количество случаев полной утраты функции трансплантатов можно объяснить статистически значимо большим числом острых кризов отторжения у больных с инфекциями – риск утраты трансплантата у больных без инфекций составляет 80% от риска у больных с инфекциями. При этом сложно определить, что является первичным – повышение иммунологической напряженности между ПАТ и организмом хозяина вследствие инфекции или развитие инфекций на фоне лечения острого отторжения (пульс-терапия метилпреднизолоном, повышение дозы иммуносупрессивных препаратов, введение антитимоцитарного иммуноглобулина и др). Тем не менее, нами установлено, что, безусловно, связь между этими событиями есть. В этой связи перспективным может быть

внедрение каскадной плазмофильтрации, которая способна селективно удалить циркулирующие антитела и иммунные комплексы без увеличения риска развития инфекционных осложнений [14]. Также эффективно применение трансляционной клеточной иммунотерапии, которая позволяет селективно блокировать второй путь коактивации Т-хелперов и супрессоров, что значительно повышает иммунологическую толерантность организма реципиента к ПАТ, но не влияет на противоинфекционный компонент иммунитета. [15] Данные методики уже применяются нами для профилактики и лечения острых отторжений. Причем установлено, что при применении этих методик не происходит повышения частоты инфекционных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по нашему мнению, инфекции значительно ухудшают выживаемость ПАТ и реципиентов, а также существует связь между частотой развития бактериальных инфекций и частотой острых отторжений.

Повышенная настороженность в отношении появления инфекций у больных с определенными нами факторами риска, возможно, позволит улучшить результаты АТП. Однако действия этих факторов риска избежать крайне трудно, поэтому следует искать и иные пути повышения выживаемости реципиентов и ПАТ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томила НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2011; 13 (3): 150-264
2. Fiorante S, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F. et al. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(3):1065-1073
3. Silva A, Rodig N, Passerotti CP. et al. Risk factors for urinary tract infection after renal transplantation and its impact on graft function in children and young adults. *J Urol* 2010; 184(4):1462-1467
4. Lyerová L, Lácha J, Skibová J. et al. Urinary tract infection in patients with urological complications after renal transplantation with respect to long-term function and allograft survival. *Ann Transplant* 2001; 6(2):19-20
5. Giral M, Pascuariello G, Karam G. et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int* 2002; 61(5):1880-1886.
6. Pellé G, Vimont S, Levy PP. et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007; 7(4):899-907
7. Witzke O, Schmidt C, Kohnle M. et al. Impact of febrile infections on the long-term function of kidney allografts. *J Urol* 2001; 166(6): 2048-2052
8. Zukowski M, Kotfis K, Biernawska J. et al. Graft infection in kidney recipients and its relation to transplanted kidney function. *Transplant Proc* 2011; 43(8):2997-2999

9. Oguz Y, Doganci L, Bulucu F. et al. Acute pyelonephritis causing acute renal allograft dysfunction. *Int Urol Nephrol* 2002; 34 (3): 299-301

10. Audard V, Amor M, Desvaux D. et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. *Transplantation* 2005; 80(8):1128-1123

11. Müller V, Becker G, Delfs M. et al. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J Urol* 1998; 159(6):1826-1829

12. Kamath NS, John GT, Neelakantan N. et al. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006; 8(3):140-147

13. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Крстич М. Селективные экстракорпоральные методы лечения при септических осложнениях после трансплантации почки. *Вестник транспланта-*

логии и искусственных органов 2012; 14, Приложение. С.261

14. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Кантария РО, Пасов АС. Каскадная плазмофильтрация у реципиентов почечного трансплантата с высоким риском развития иммунологических осложнений. *Вестн трансплантологии и искусственных органов* 2012; 14, Приложение. С.53

16. Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Федулкина ВА и др. Первый опыт применения трансляционной клеточной иммунотерапии при аллогенной трансплантации почек. В: Тезисы докладов научно-практической конференции ЦФО РФ «Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции и гемафереза», М., 2011; 39-40

Поступила в редакцию 20.09.2012 г.

Принята в печать 27.03.2013 г.