

# **Инфекции после трансплантации почки**

Борецкая Е.И.

отделение диализа

Свердловская Областная Клиническая Больница №1

г. Екатеринбург

---

Екатеринбург, 18.10.2016 г.

# История развития трансплантологии

*03.04.1933 г.*, Ю. Вороной, г. Херсон

*23.12.1954 г.*, Дж. Мюррей, Дж. Мерил, г. Бостон

1978 г. – открытие отделения гемодиализа в г.  
Екатеринбург

**Первая трансплантация почки** 21.11.1990 г.

*Первая родственная* трансплантация 07.12.2000 г.

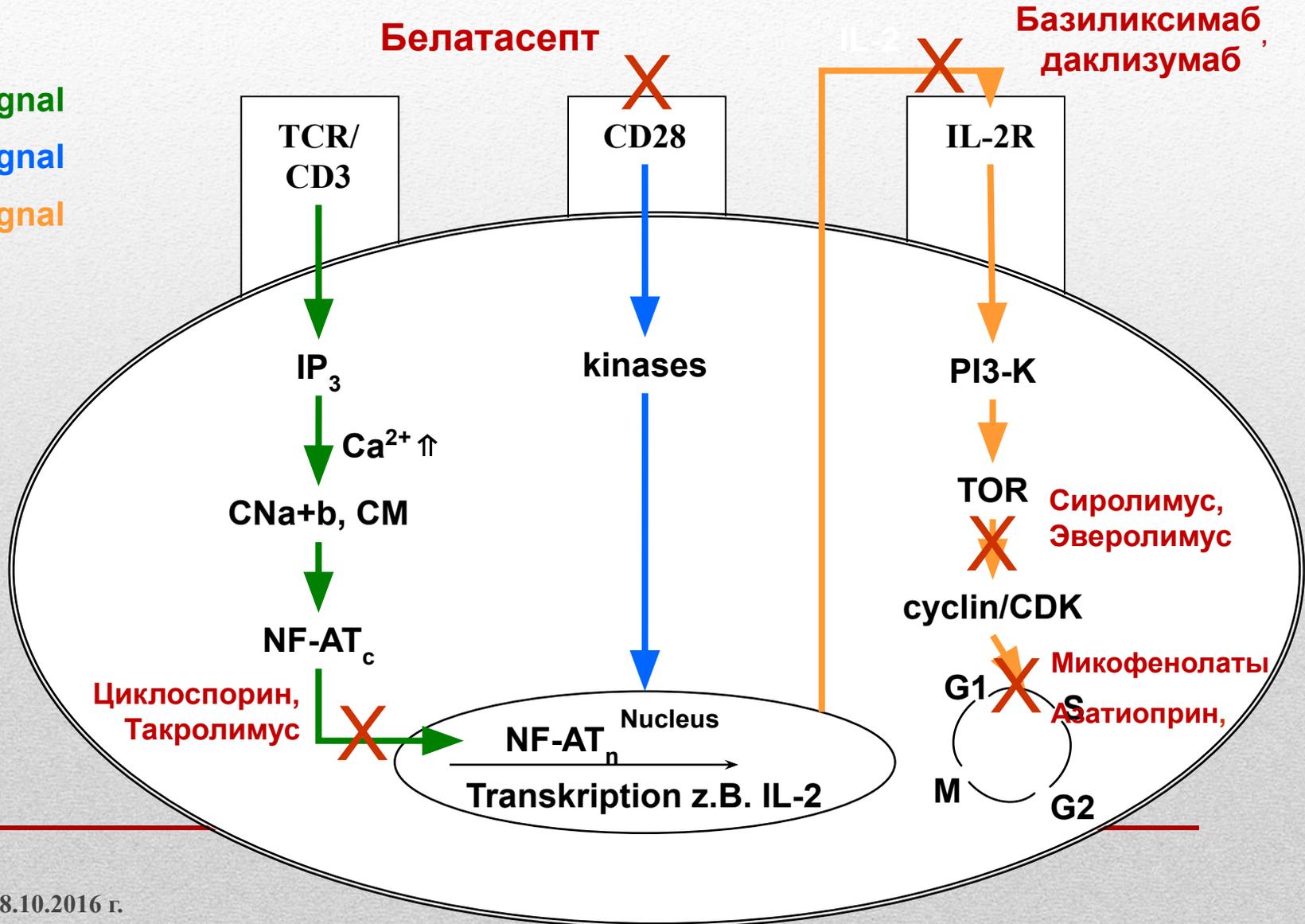
С 1993 года согласно приказу МЗ РФ №189

**«О дальнейшем развитии трансплантологической помощи населению РФ»**

центр трансплантации почки и гемодиализа СОКБ №1 является межтерриториальным

# Механизм действия основных иммунодепрессантов

1. Signal
2. Signal
3. Signal



# ***Современный арсенал***

- Поликлональные антитимоцитарные антитела
    - *ATG, Тимоглобулин, АТГАМ*
  - Моноклональные антитимоцитарные антитела
    - *Базиликсимаб, Даклизумаб, Алемтузумаб, Ритуксимаб, Экулизумаб*
  - Ингибиторы кальцинейрина
    - *Циклоспорин, Такролимус*
  - Ингибиторы пуринового синтеза (микофенолаты)
    - *Селлсепт, Майфортик*
  - Антиметаболиты
    - *Азатиоприн*
  - Ингибиторы пролиферативного сигнала
    - *Сиролимус, Эверолимус*
  - Блокаторы ко-стимуляторного сигнала
    - *Белатасепт*
  - Кортикостероиды
-

## Индукционная терапия

- Солумедрол (метилпреднизолон) 500-1000 мг  
парентерально интраоперационно
- моноклональные антитела  
базиликсимаб (симулект)  
даклизумаб (зенапакс)

# Протоколы иммуносупрессии

---

## Поддерживающая терапия:

- циклоспорин А или такролимус,
- мофетила микофенолат или микофеноловая кислота
- преднизолон

## Терапия кризов отторжения

Пульс-терапия метилпреднизолоном 1500 – 3000 г

# Протоколы иммуносупрессии

---

# Хронология инфекций после трансплантации

Нозокомиальные,  
Связанные с  
хирургическими  
вмешательствами,  
Донор/реципиент

Активация латентных инфекций  
Рецидивы инфекций, остаточные явления,  
Оппортунистические инфекции

Инфекции  
общепопуляционные

Перенос инфекций с донором

Реактивация инфекций реципиента

**трансплантация**

Динамическая оценка риска возникновения инфекций

0 - 1 месяц

1 - 6 месяц

Более 6 месяцев

## *Предшествующие факторы* риска развития инфекционных осложнений у пациентов при трансплантации органов

*Общее состояние реципиента:*

- *предшествующая иммуносупрессия (терапия хронических заболеваний)*
- *сахарный диабет*
- *субоптимальный нутритивный статус*
- *предшествующая инфекция*

*Измененная бактериальная колонизация:*

- *дооперационная антибиотикотерапия*
- *длительная госпитализация*

# *Периоперационные* факторы риска развития инфекционных осложнений у пациентов при трансплантации органов

## *Хирургические:*

- *длительность оперативного вмешательства и анестезии*
- *повреждение трансплантата и/или длительная тепловая ишемия*
- *массивные кровотечения/гемотрансфузия*

## *Донорские:*

- *бактериемия, сепсис*
- *нераспознанная инфекция трансплантата*
- *микробная контаминация консервирующего раствора*

# *Посттрансплантационные факторы риска развития инфекционных осложнений*

## *Ведение реципиента после операции:*

- интубация, катетеры, стенты*
- несостоятельность сосудистых и мочевых анастомозов*
- жидкостные образования, нежизнеспособные ткани*
- ранняя ревизия, ретрансплантация*
- медикаментозная нейтропения*

## *Нозокомиальная инфекция:*

- длительная антибактериальная терапия*
- ↑ антибиотикорезистентности*

## *Иммуносупрессивная терапия:*

- индукционная ИСТ (особенно – поликлональными антителами)*
- высокая доза глюкокортикостероидов*
- пульс-терапия кризов отторжения*

# Бактериальные инфекции

0 - 1 месяц	1 - 6 месяц	Более 6 месяцев
<p>Clostridium Difficile - колит;</p> <p>MRSA - -метициллин – резистентный золотистый стафилококк,</p> <p>VRE – ванкомицин- резистентный энтерококк,</p> <p><b>ESBL (БЛРС)- бета- лактамазы расширенного спектра действия</b></p> <p>MDR – полирезистентные штаммы</p>	<p>Listeria, Nocardia ;</p> <p>Mycobacterium tuberculosis,</p> <p>Legionella</p>	<p><i><b>Риск развития при интенсивной иммуносупрессии, в отсутствии профилактики:</b></i></p> <p>Listeria, Nocardia, Mycobacterium tuberculosis, Legionella ;</p> <p>Связанные с трансплантатом (ИМВП);</p> <p>Внебольничные инфекции</p>
<p>Инфекции мочевыводящего тракта</p>		

# Вирусные инфекции

0 - 1 месяц

1 - 6 месяц

Более 6 месяцев

**При отсутствии  
противовирусной  
профилактики:**

вирус простого герпеса;

**Заимствованные от  
донора:**

вирус лимфоцитарного  
хориоменингита,  
рабдовирус,  
вирус лихорадки  
Западного Нила,  
вирус иммунодефицита

Полиома- вирусная  
нефропатия,  
аденовирусы,  
респираторные вирусы,  
вирус гепатита С;

**при прекращении  
профилактики:**

цитомегаловирус,  
вирус Эпштейн-Барра,  
вирус простого герпеса,  
вирус Зостер,  
вирус гепатита В

**Поздняя реактивация** ЦМВ –  
инфекции,  
посттрансплантационные  
лимфопролиферативные  
заболевания, опосредованные  
вирусом Эпштейн-Барра;  
**рецидивы** вируса простого герпеса,  
вируса Зостер

**прогрессирование** вируса гепатита  
С;  
JC -полиома вирус;  
респираторные вирусы,  
энтеровирусы,  
вирус лихорадки Западного Нила;

# Грибковые инфекции

0 - 1 месяц	1 - 6 месяц	Более 6 месяцев
<p>Candida spp Aspergillus (редко)</p>	<p>Cryptococcus, Aspergillus, Атипичные формы плесневых грибов, Zygomycetes spp.;</p> <p>Pneumocystis (только в отсутствии профилактики);</p>	<p><b>При интенсивной иммуносупрессии, в отсутствии антигрибковой профилактики -</b> Aspergillus, атипичные формы плесневых грибов, Zygomycetes spp.;</p> <p>эндемичные грибковые инфекции в отдельных географических районах (Coccidioides, Histoplasma)</p>

# Паразитарные инфекции

0 - 1 месяц	1 - 6 месяц	Более 6 месяцев
неспецифические	<b>Toxoplasma,</b> Strongyloides, Tripanosoma, Leishmania	Повышение риска при интенсивной иммуносупрессии

- Характер инфекционных осложнений аналогичен осложнениям раннего послеоперационного периода у больных общехирургического профиля
- Имеется тесная корреляция с наличием послеоперационной раны, состоянием легких, мочевыводящих путей, катетеризации сосудов
- «Услужливая» реактивация недостаточно/неадекватно пролеченной (или недиагностированной) инфекции донора или реципиента
- Частая встречаемость нозокомиальной флоры и кандидоза

## ***Особенности инфекционных осложнений в первый месяц после трансплантации:***

---

- Длительная и усиленная иммуносупрессия = активация или инфицирование CMV, EBV, HSV
- Сочетание поддерживающей иммуносупрессии с инфицированием иммуномодулирующими вирусами = присоединение оппортунистической инфекции:
  - pneumocystis carinii
  - aspergillus
  - listeria monocytogenes
  - candida
- Основные мишени инфекционного поражения: легкие, ЦНС, ЖКТ и мочевыводящие пути

***Особенности инфекционных осложнений в период 1 – 6 месяцев после трансплантации:***

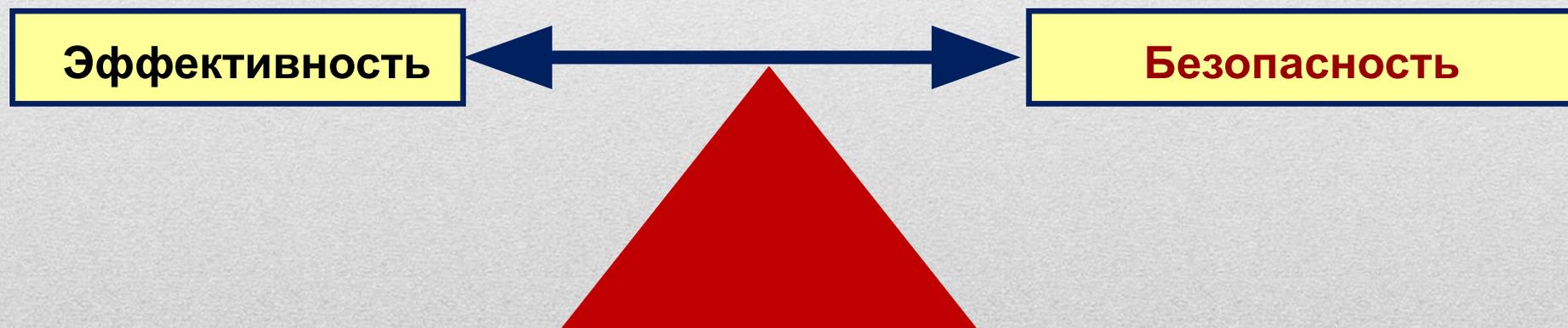
- Ключевой фактор развития инфекционных осложнений – функция трансплантата
- Частота инфекционных осложнений при стабильной функции пересаженного органа не превышает таковую в общей популяции
- Чаще обычного встречается мочевиная инфекция, не превышающая, однако, среднюю степень тяжести.
- При нестабильной функции трансплантата, особенно на фоне усиленной или противокризисной иммуносупрессии, характерны оппортунистические инфекции и их внепочечные осложнения

## ***Особенности инфекционных осложнений спустя 6 месяцев (1 год) после трансплантации:***

## *Коррекция иммуносупрессии при инфекционных осложнениях...*

- ▣ *T- клеточный ответ*
- ▣ *Гуморальный ответ (B-клетки)*

- ▣ *Нефротоксичность*
- ▣ *Факторы риска ССЗ*
- ▣ *Онкология*
- ▣ *Инфекционные осложнения!*



*для улучшения долговременной выживаемости трансплантата.*

- Тяжелые бактериальные инфекционные осложнения, сепсис:
  - отмена антиметаболитов
  - минимизация СNI и стероидов (но не полная отмена!)
  - полная отмена ИСТ с удалением трансплантата (жизнеспасающая ситуация)
- Системные микозы, генерализованная (или тяжелого течения) грибковая инфекция:
  - относятся к глубоким оппортунистическим инфекциям
  - ↓ иммуносупрессии – важнейший фактор успешности терапии
- Вирусные оппортунистические инфекции в отдаленном посттрансплантационном периоде:
  - отмена антиметаболитов
  - отмена стероидов
  - минимизация ингибиторов кальциневрина

***Принципы коррекции иммуносупрессии на фоне развития инфекционных осложнений:***

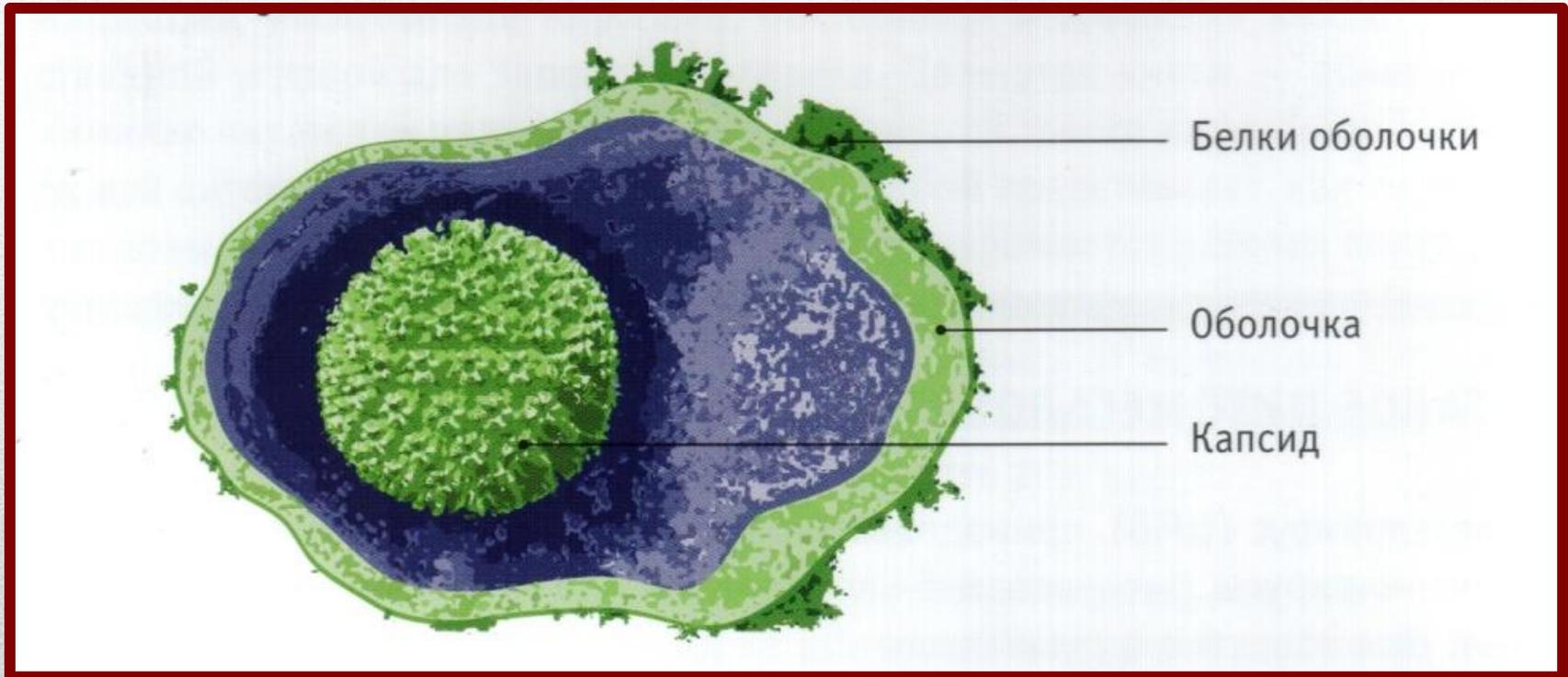
**Профилактика** инфекционных осложнений остается одной из основных задач ведения пациента после трансплантации

*Особенности инфекционных осложнений  
у пациентов с трансплантированными органами:*

1. Признаки и симптомы инфекционных осложнений могут быть менее выражены на фоне проводимой иммуносупрессии, что может пролонгировать диагностику и замедлять начало лечения (Rubin, 2004)
2. Спектр возможных инфекционных возбудителей гораздо шире и вариабельнее, в сравнении с общей популяцией
3. Разработка и применение новых иммунодепрессантов приводят к изменению профиля и характера инфекционных осложнений (Humar and Michaels, 2006)
4. Для реципиентов характерна сочетаемость инфекционных агентов и множественность инфекционных осложнений (Pontichelli, 2007)

# Цитомегаловирус

изображение, полученное при помощи  
электронного микроскопа



1956 г., Маргарет Глэдис Смит

# *Цитомегаловирусная инфекция , ЦМВ*

60 % реципиентов почек имеют ЦМВ – инфекцию,  
более 20 % - симптомы ЦМВ – болезни

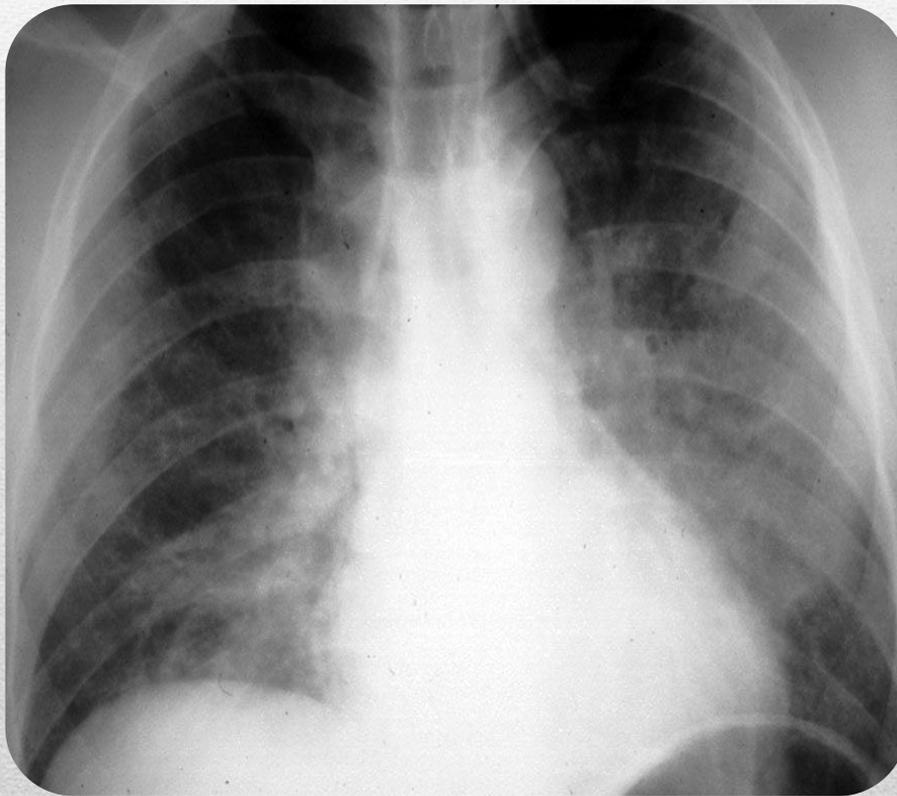
## *Прямое воздействие:*

- Асимптоматическая вирусемия
- ЦМВ-синдром: вирусемия с симптомами лихорадки и недомогания
- ЦМВ –болезнь: колит, пневмонит, гепатит, ретинит, поражение нервной системы

# При трансплантации органов:

- острое начало, лихорадка, астения, боли в горле, лимфоаденопатия, миалгии, нейтропения, тромбоцитопения, интерстициальная пневмония, гепатит, нефрит, миокардит.

**Наиболее часто поражаются легкие:**



Сухой, малопродуктивный кашель, одышка, интоксикация.

**Рентген легких:** усиление легочного рисунка, двусторонние мелкоочаговые и инфильтративные тени в средних и нижних отделах легких.

**Варианты поражения легких:**

- 1.** Интерстициальная пневмония
- 2.** Распространенный фиброзирующий бронхиолит, альвеолит
- 3.** Двусторонний полисегментарный фиброз легких.

**Осложнения:** ДН, РДС, летальный исход

# Цитомегаловирусная инфекция , ЦМВ

## *Непрямое воздействие:*

- Дисфункция трансплантата
- Снижение выживаемости трансплантата
- Повышение риска смерти
- Повышение риска оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных)
- Лимфопролиферативные заболевания

Pescovitz MD. Transplantation. 2006; 82:S4-S8.  
Fishman JA. Engl J Med. 2007; 357: 2601-2614.

# Диагностика ЦМВ-инфекции

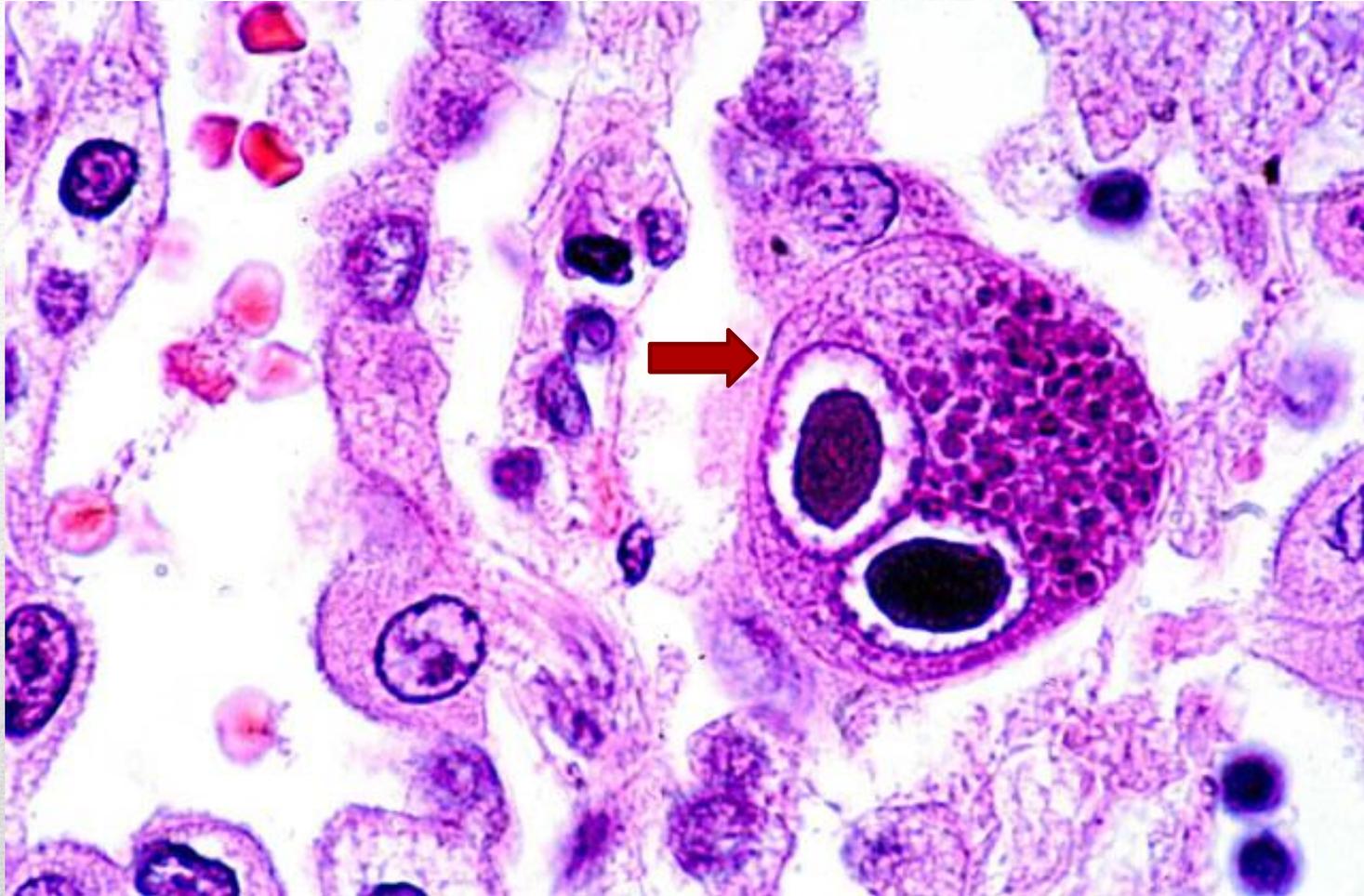
- Серологический - Ig M, Ig G
- ПЦР – качественный и количественный
- Антигенный анализ - pp65 (непрямой метод иммунофлуоресценции)
- Культура клеток - *Shell vial assay*
- Цитологический
- Рентгенологический – рентгенография, компьютерная томография

## Методы оценки резистентности к противовирусной терапии:

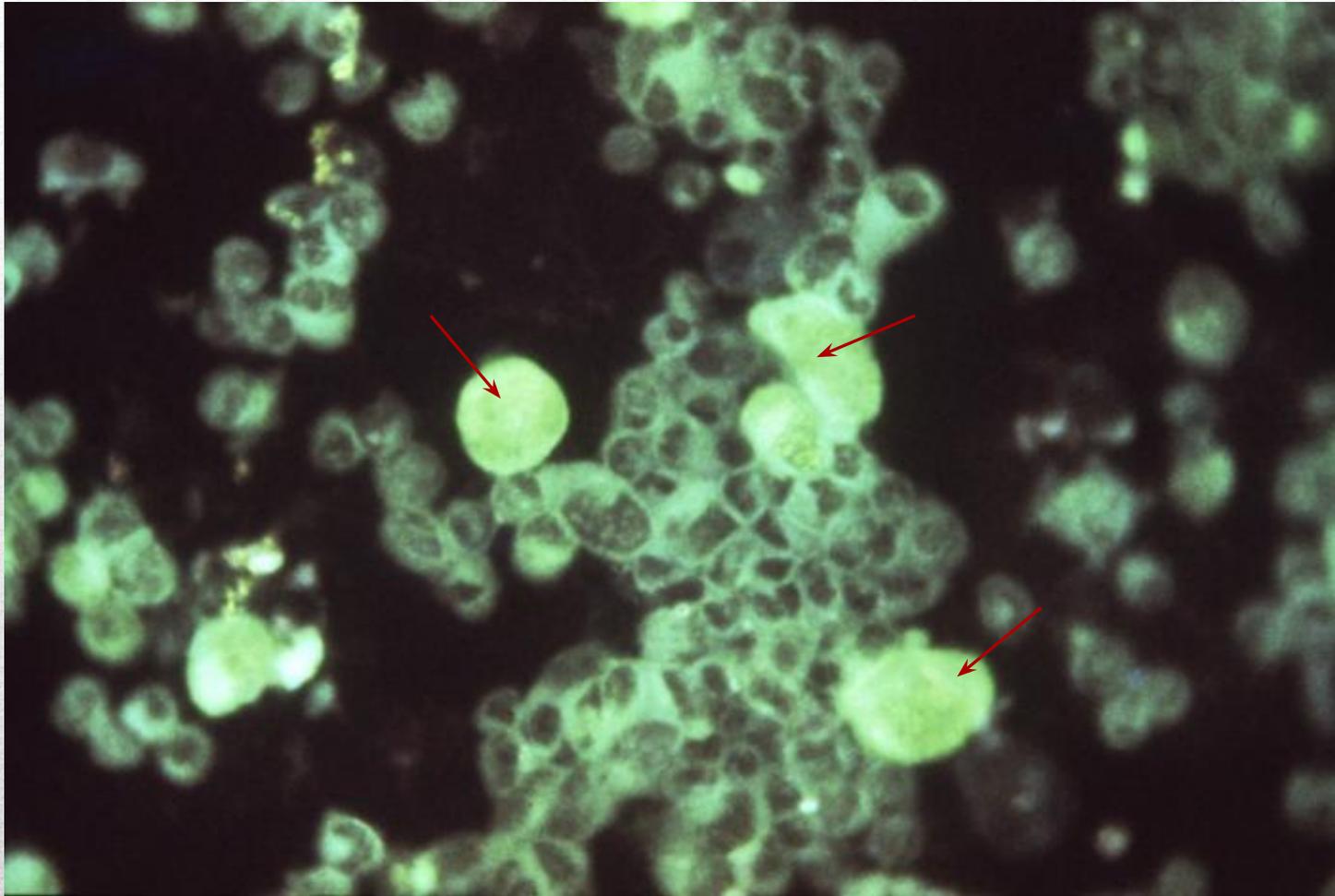
- иммуногенотипическое исследование ликвора или крови, содержащие ДНК ЦМВ ( мутации генов : *UL-97* and *UL-54*)
- реакция подавления розеткообразования

Kauser Akhter, MD Clinical Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Florida State Un Coauthor(s)

Todd S Wills MD, Associate Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Disease and International Medicine, Program Director, Infectious Disease Fellowship Program, University of South Florida College of Medicine



Hematoxylin-eosin–stained lung section showing typical owl-eye inclusions (480X).  
Danny L Wiedbrauk, PhD, Scientific Director, Virology & Molecular Biology, Warde Medical  
Laboratory, Ann Arbor, Michigan.



Immunofluorescent technique, a specimen of human embryonic lung (25X) reveals the presence of cytomegalovirus.

Courtesy of the CDC/Dr. Craig Lyerla.

# Полиома вирус

- Нефропатия трансплантата, ведущая к прогрессивному снижению функции
- Геморрагический цистит
- Отсутствие системных проявлений

*Распространенность* от 1 до 10% при трансплантации почек

*Факторы риска:* пол, тип донора, реперфузионные ишемические повреждения, интенсивная иммуносупрессия, наличие **стента** мочеточника, использование **такролимуса** в качестве иммуносупрессии

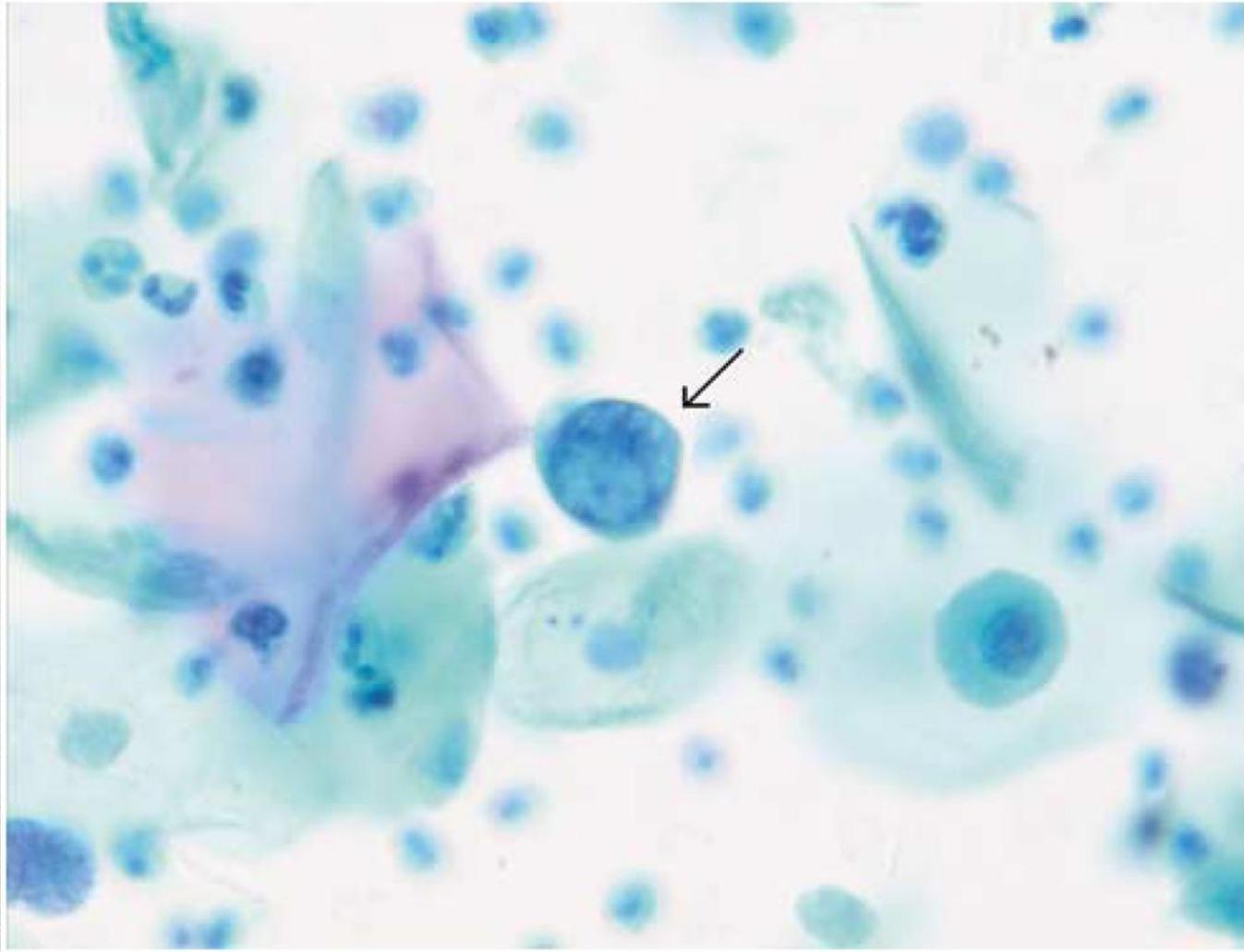
*Сроки возникновения* – от 1 до 15 месяцев после трансплантации

*Диагностика:*

- гистологические исследования – интрануклеарные включения в эпителии канальцев
- цитологические исследования – decoy – cells в мочевом осадке
- ПЦР - определение ДНК вируса в моче и крови

*Методы лечения* – снижение иммуносупрессии

Decoy cell, BK – polyoma virus



provided by Dr Dorothy Rosenthal

# Подходы к ведению пациентов

## Необходимо:

- учитывать серологический статус реципиента и донора (D+/R-) – перенос латентной инфекции от донора ведет к реактивации инфекции у реципиента
- мониторинг вирусной нагрузки

**Профилактика** должна начинаться в ранний послеоперационный период

**Дозирование** осуществляется с учетом функции трансплантата, при нормализации функции дозу следует увеличить

**при индукционной терапии антилимфоцитарными препаратами** следует продолжить профилактику противовирусными препаратами до 200 дней

**Продолжение терапии** после эпизода ЦМВ – болезни до 3 месяцев

## *Недостатки:*

- стоимость
- побочное действие - цитопения
- вариабельность приверженности пациентов к лечению

**Резистентностью к ганцикловиру – перевод на другие противовирусные препараты -**

фоскарнет, цидофовир, марибавир, лефлуномид, артесунат;

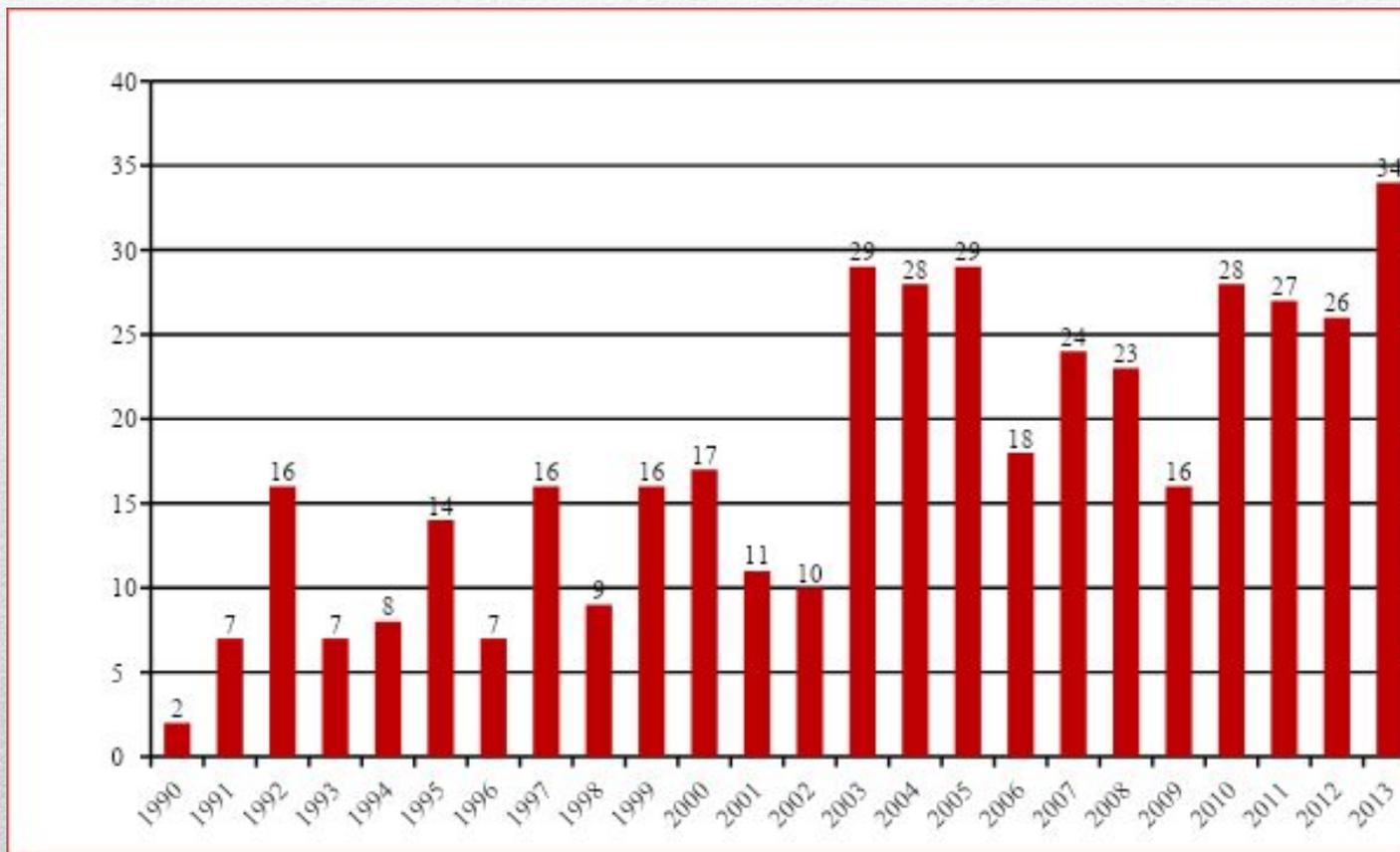
роль ЦМВ – иммуноглобулина обсуждается

- антибактериальная терапия - цефалоспорины 3 поколения, карбапенемы
- ганцикловир и валганцикловир
- триметоприм+сульфаметаксазол
- уроантисептики

# Профилактика инфекций

---

# Количество трансплантаций почки с 1990 - 2013гг. (422 операции)



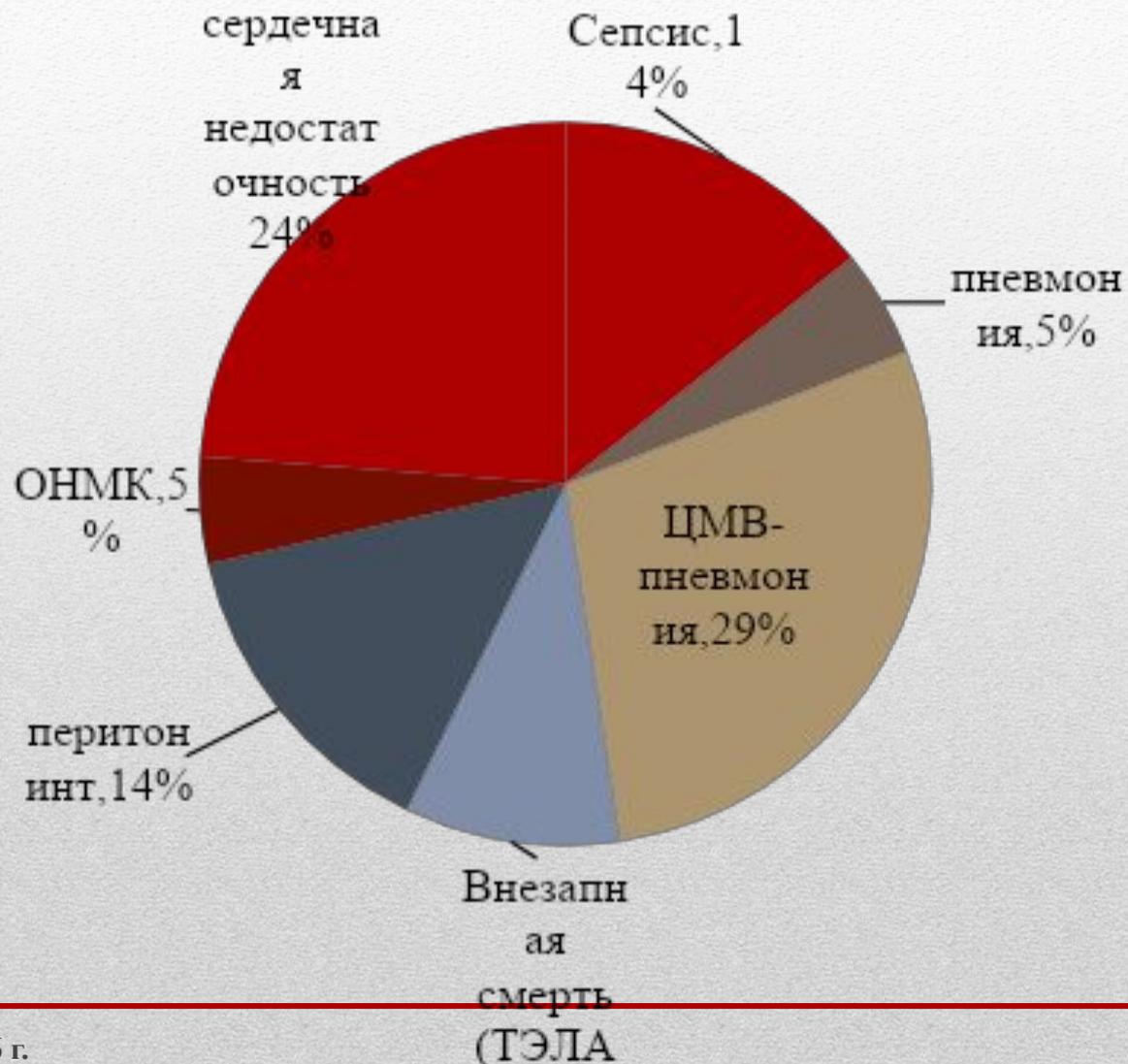
## Структура осложнений в течение первого года после трансплантации



# Острая

Структура летальности в течение первого года после трансплантации, 2003—2013 гг. (285 операций)

(21 пациент)



***Инфекционные осложнения в течение первого года после трансплантации почки 2009 – 2013 гг.***

***(134 операции), бактериальные инфекции - 34,3%***

**Пиелонефрит трансплантата – 28 (21 %);**

**Klebsiellae species, Enterobacter species, Enterococcus species, Escherihia coli;**

**Антибиотико-ассоциированный колит (в том числе, Clostridium difficile -1) – 4 (3%)**

**Острый эпидидимит – 3 (2,2%);**

**Пневмония – 3 (2,2%)**

**Сепсис – 3 (1,5%);**

**Несостоятельность пузырно-мочеточникового анастомоза – 3 (2,23 %);**

**Перитонит, перфорация дивертикула сигмовидной кишки – 1 (0,75%);**

**~~Нагноение ложа трансплантата (тромбоз вены, трансплантатэктомия) – 1 (0,75%)~~**

Идентификация	Время анализа:	6,00 час(ов)	Статус:	Завершен
Микроорганизм	Вероятность 86%	Enterococcus faecium		
	Биономер:	030047065761631		
Обсемененность:				
Сообщения об анализе ИН				

Чувствительность		Время анализа:	12,25 час(ов)	Статус:	Завершен
Антибиотик	МИК	Категория	Антибиотик	МИК	Категория
Скрининг, цефокситин			Эритромицин	>= 8	R
Бензилпенициллин	>= 64	R	Клиндамицин	2*	*R
Ампициллин	>= 32	R	Хинупристин/дальфопристин	0,5	S
Оксациллин			Линезолид	1	S
Гентамицин, высокий уровень (синергия)	SYN-R	R	Ванкомицин	1	S
Стрептомицин, высокий уровень (синергия)	SYN-R	R	Тетрациклин	2	S
Гентамицин			Тайгециклин	<= 0,12	S
Ципрофлоксацин	>= 8	R	Нитрофурантоин	32	S
Левифлоксацин	>= 8	R	Рифампицин		
Моксифлоксацин	4	R	Триметоприм/сульфаметоксазол		
Индукцибельная резистентность к клиндамицину					

Идентификация	Время анализа:	4,75 час(ов)	Статус:	Завершен
Микроорганизм	Вероятность 98%	Escherichia coli		
	Биономер:	0405611570526611		
Обсемененность:				
Сообщения об анализе ИН				

Чувствительность		Время анализа:	7,50 час(ов)	Статус:	Завершен
Антибиотик	МИК	Категория	Антибиотик	МИК	Категория
БЛРС	ПОЛ.	+	Имипенем	<= 1	S
Ампициллин	>= 32	R	Меропенем	<= 0,25	S
Амоксициллин/клавулановая кислота	16	I	Амикацин	8	S
Цефазолин	>= 64	R	Гентамицин	>= 16	R
Цефотаксим	>= 64	R	Нетилмицин	8	S
Цефтазидим	16	*R	Ципрофлоксацин	>= 4	R
+Цефтриаксон		R	Фосфомицин	<= 16	S
Цефоперазон/сульбактам	<= 8	S	Нитрофурантоин	<= 16	S
Цефепим	4	*R	Колистин	<= 0,5	S
Азтреонам	16	*R	Триметоприм/сульфаметоксазол	>= 320	R

Идентификация	Время анализа: 4,00 час(ов)	Статус: Завершен
Микроорганизм	Вероятность 99% Биономер: 6607734773564010	Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae
Обсемененность:	10*7 кое/мл	
Сообщения об анализе ИН		

Чувствительность	Время анализа: 4,75 час(ов)	Статус: Завершен			
Антибиотик	МИК	Категория	Антибиотик	МИК	Категория
БЛРС	ОТР.	-	Меропенем	0,5*	S
Ампициллин	>= 32	R	Амикацин	16	S
Амоксициллин/клавулановая кислота	>= 32	R	Гентамицин	>= 16	R
Цефазолин	>= 64	R	Нетилмицин	>= 32	R
Цефотаксим	>= 64	R	Ципрофлоксацин	>= 4	R
Цефтазидим	>= 64	R	Фосфомицин	>= 256	R
Цефоперазон/сульбактам	>= 64	R	Нитрофурантоин	>= 512	R
Цефепим	>= 64	R	Колистин	2	S
Азтреонам	>= 64	R	Триметоприм/сульфаметоксазол	>= 320	R
Имипенем	4	S			

+ = прогнозированный препарат \* = изменено AES \*\* = изменено пользователем

Микроорганизм: Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae (99%) Достоверность идентификации: Отличная идентификация  
Выводы AES: Согласованный с изменениями (see MIC/Test Differences listed below)

#### Фенотипы

Группа антибиотиков	Выявленные фенотипы
БЕТА-ЛАКТАМЫ	БЛРС + КАРБАПЕНЕМАЗА (МЕТАЛЛО- ИЛИ КРС), УСТОЙЧИВЫЙ КАРБАПЕНЕМЫ (НЕПРОНИЦАЕМОСТЬ)
АМИНОГЛИКОЗИДЫ	УСТОЙЧИВЫЙ GEN TOB NET AMI (AAC(6)+?)
ХИНОЛОНЫ	УСТОЙЧИВЫЙ
ФОСФОМИЦИН	УСТОЙЧИВЫЙ
ФУРАНЫ	УСТОЙЧИВЫЙ
ПОЛИПЕПТИДЫ	УСТОЙЧИВЫЙ, ДИКИЙ
ТРИМЕТОПРИМ/СУЛЬФОАМИДЫ	УСТОЙЧИВЫЙ

#### Терапевтические интерпретации

Нет

#### Различия МИК/тестов

Группа антибиотиков	Антибиотик(и)/тест	Выявленные фенотипы	Описание выводов
БЕТА-ЛАКТАМЫ	Меропенем	БЛРС + КАРБАПЕНЕМАЗА (МЕТАЛЛО- ИЛИ КРС), УСТОЙЧИВЫЙ КАРБАПЕНЕМЫ (НЕПРОНИЦАЕМОСТЬ)	Значение МИК 2 разведений too low для лучшего совпадения с фенотипом.

*Инфекционные осложнения в течение первого года  
после трансплантации почки 2009 – 2013 гг.  
(134 операции)*

**Вирусные инфекции - 16,4%**

**До операции и мониторинг после трансплантации:**

- серологический – Ig M, Ig G
- ПЦР количественная оценка в динамике (еженедельно, ежемесячно)

**Положительные серологические тесты до операции - 96% случаев**

**ЦМВ – вирусемия – 22 случая (17,7 %)**

**ЦМВ – болезнь - 6 случаев (4,8%) – лихорадка, гепатит, колит**

**Терапия: ганцикловир 5 мг /кг 2 раза в сутки парентерально или  
валганцикловир 900 мг в сутки**

# *Управление инфекциями после трансплантации*

Эпидемиологические аспекты:

- Предсуществующие инфекции донора
- Предсуществующие инфекции реципиента
- Инфекции, характерные для данного региона
- Нозокомиальные инфекции (локальная практика)

Иммуносупрессия как **риск возникновения инфекций** – лимфоцит-истощающие агентов, высокие дозы иммуносупрессии;

Наличие дренажей, стентов, катетеров;

Операционные осложнения - гематомы, лимфоцеле, асцит;

**Стратегии лечения**–

вакцинации, универсальную профилактику, включая хирургическую, превентивную терапию и лечение при начальных симптомах.

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

Российское общество хирургов

Общероссийская общественная организация  
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Межрегиональная общественная организация  
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии

# **СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ**

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2012