Инфекции после трансплантации почки

Борецкая Е.И.
отделение диализа
Свердловская Областная Клиническая Больница №1
г. Екатеринбург

Екатеринбург, 18.10.2016 г.

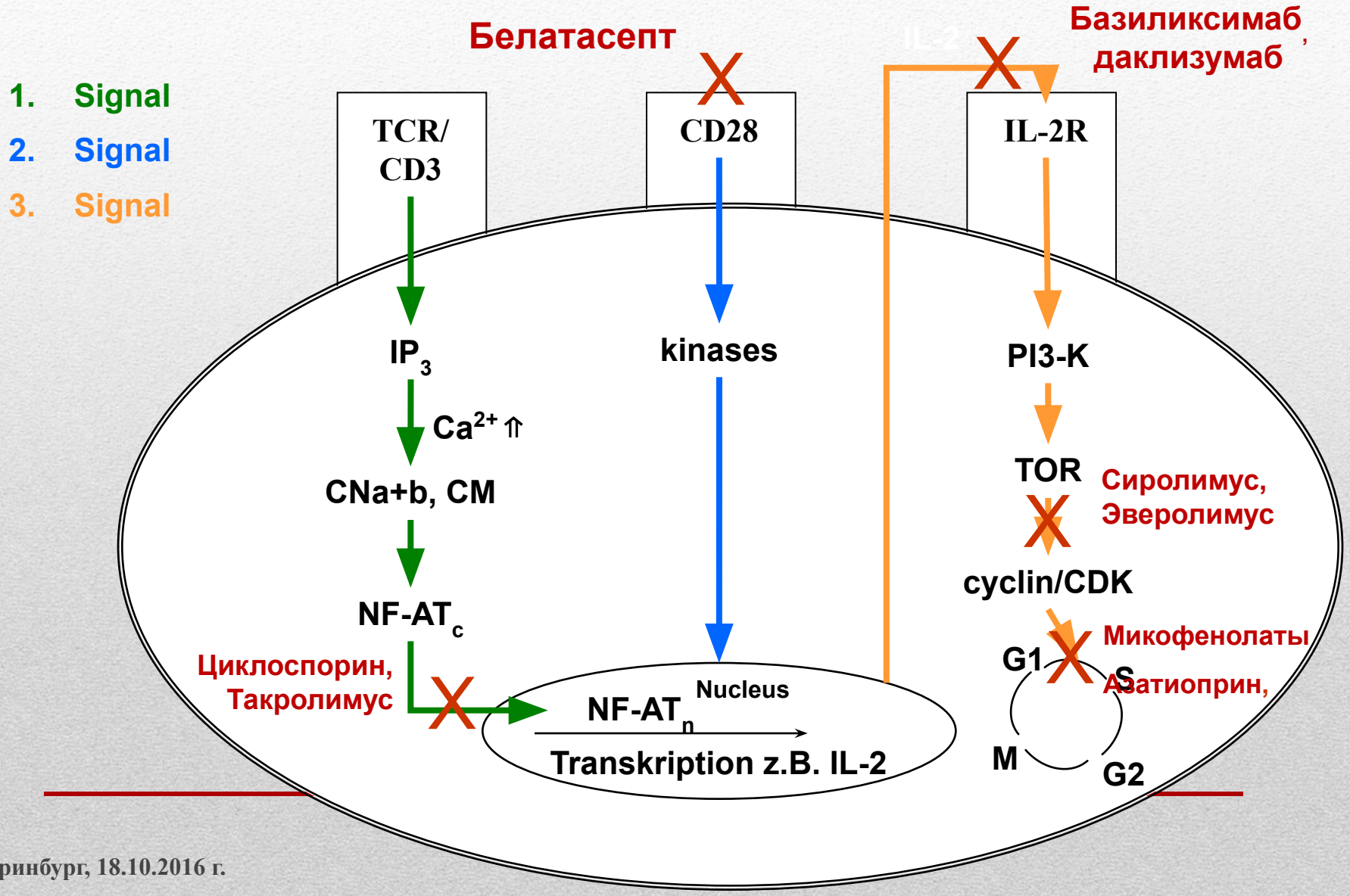
История развития трансплантологии

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



Современный арсенал

- Поликлональные антитимоцитарные антитела
  - ***ATG, Тимоглобулин, ATGAM***
- 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

Протоколы иммуносупрессии

Индукционная терапия

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

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**

Предсуществующие факторы риска развития инфекционных осложнений у пациентов при трансплантации органов

Общее состояние реципиента:

- *предшествующая иммуносупрессия (терапия хронических заболеваний)*
- *сахарный диабет*
- *субоптимальный нутритивный статус*
- *предсуществующая 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 кровотечение/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**
Clostridium Difficile - колит; MRSA - -метициллин – резистентный золотистый стафилококк, VRE – ванкомицин- резистентный энтерококк, **ESBL (БЛРС)- бета- лактамазы расширенного спектра действия** MDR – полирезистентные штаммы	Listeria, Nocardia ; Mycobacterium tuberculosis, Legionella	***Риск развития при интенсивной иммуносупрессии, в отсутствии профилактики:*** Listeria, Nocardia, Mycobacterium tuberculosis, Legionella ; Связанные с трансплантатом (ИМВП); Внебольничные инфекции
Инфекции мочевого тракта		

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**
Candida spp Aspergillus (редко)	Cryptococcus, Aspergillus, Атипичные формы плесневых грибов, Zygomycetes spp.; Pneumocystis (только в отсутствии профилактики);	***При интенсивной иммуносупрессии, в отсутствии антигрибковой профилактики*** - Aspergillus, атипичные формы плесневых грибов, Zygomycetes spp.; эндемичные грибковые инфекции в отдельных географических районах (Coccidioides, Histoplasma)

Паразитарные инфекции

0 - 1 месяц	1 - 6 месяц	**Более 6 месяцев**
неспецифические	**Toxoplasma,** 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 мочевая инфекция, не превышающая, однако, среднюю степень тяжести.
- При нестабильной функции трансплантата, особенно на фоне усиленной или противокризовой иммуносупрессии, характерны оппортунистические инфекции и их внепочечные осложнения

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

Коррекция иммуносупрессии при инфекционных осложнениях…

- *Т- клеточный ответ*
- *Гуморальный ответ (В-клетки)*

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

Эффективность ⟷ **Безопасность**

для улучшения долговременной выживаемости трансплантата.

Екатеринбург, 18.10.2016 г.

- Тяжелые бактериальные инфекционные осложнения, сепсис:
  - отмена антиметаболитов
  - минимизация CNI 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)

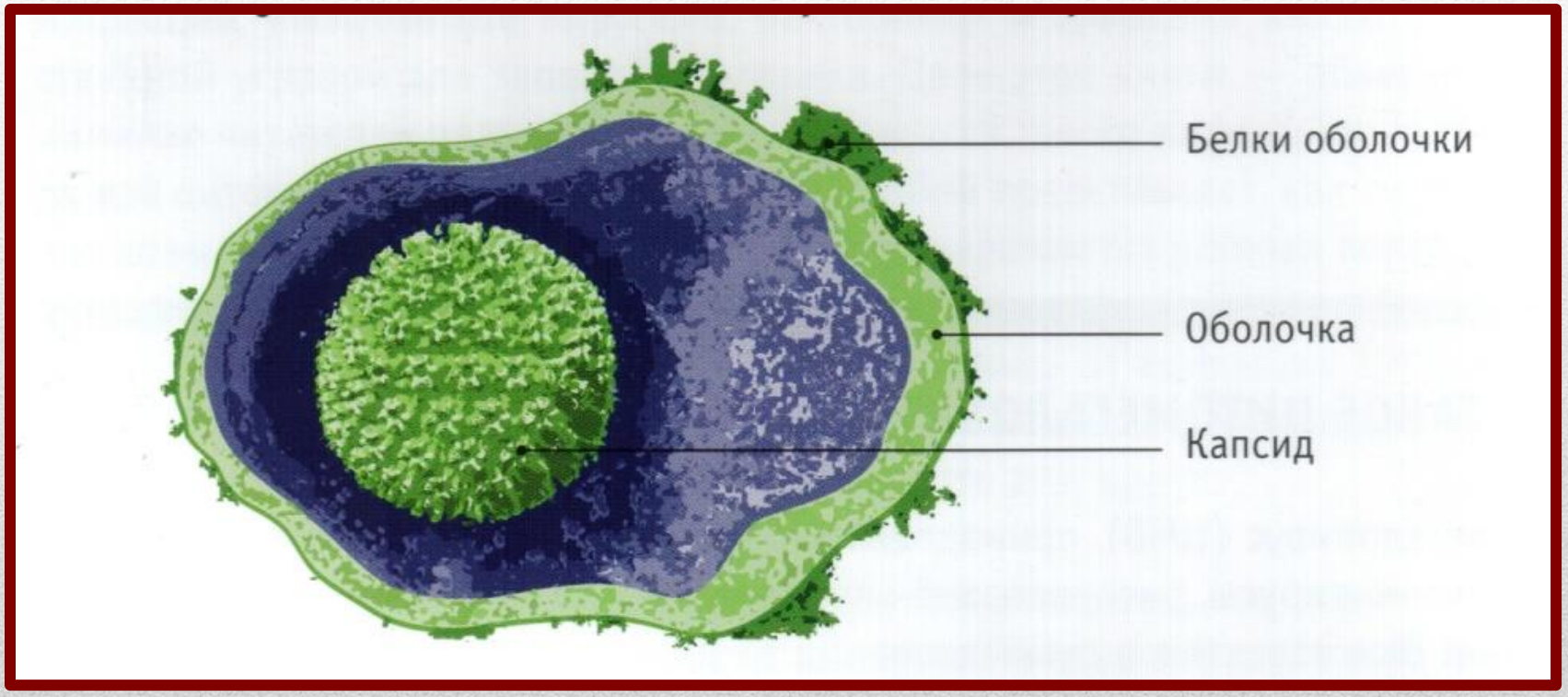
2. Спектр возможных инфекционных возбудителей гораздо шире и вариабельнее, в сравнении с общей популяцией

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:

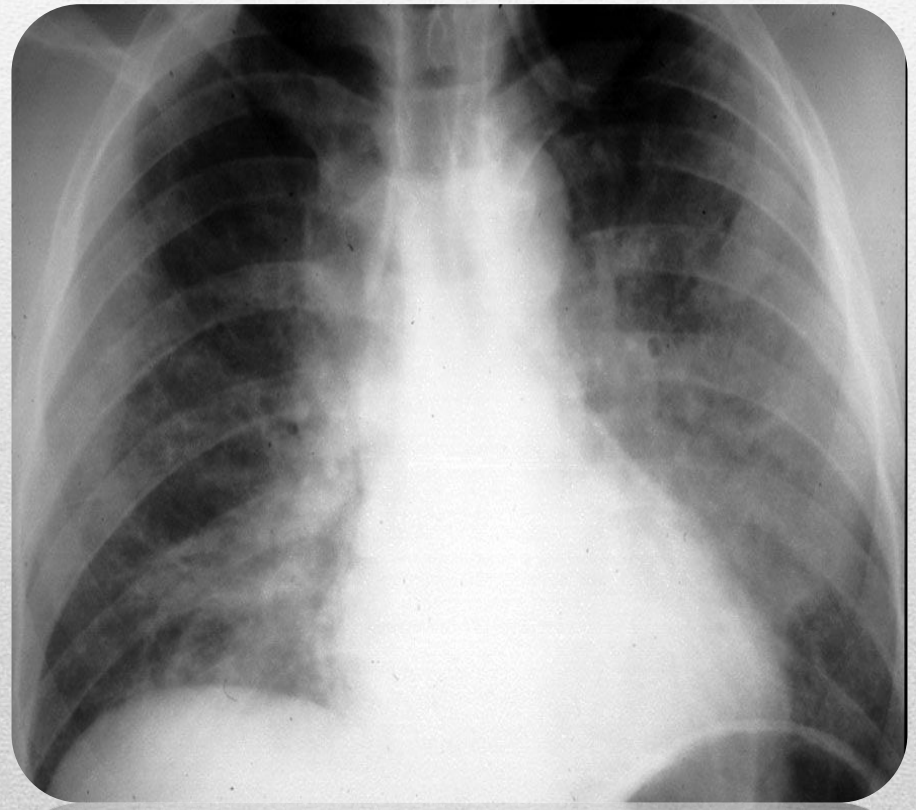
- Асимптоматическая вирусемия
- ЦМВ-синдром: вирусемия с симптомами лихорадки и недомогания
- ЦМВ –болезнь: колит, пневмонит, гепатит, ретинит, поражение нервной системы

a. **Cordero E, et al. *Transplant Proc*. 2012; 44:694-70.**
b. **Kotton CM. *Nature Reviews Nephrology*. 2010; 6:711-721**

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

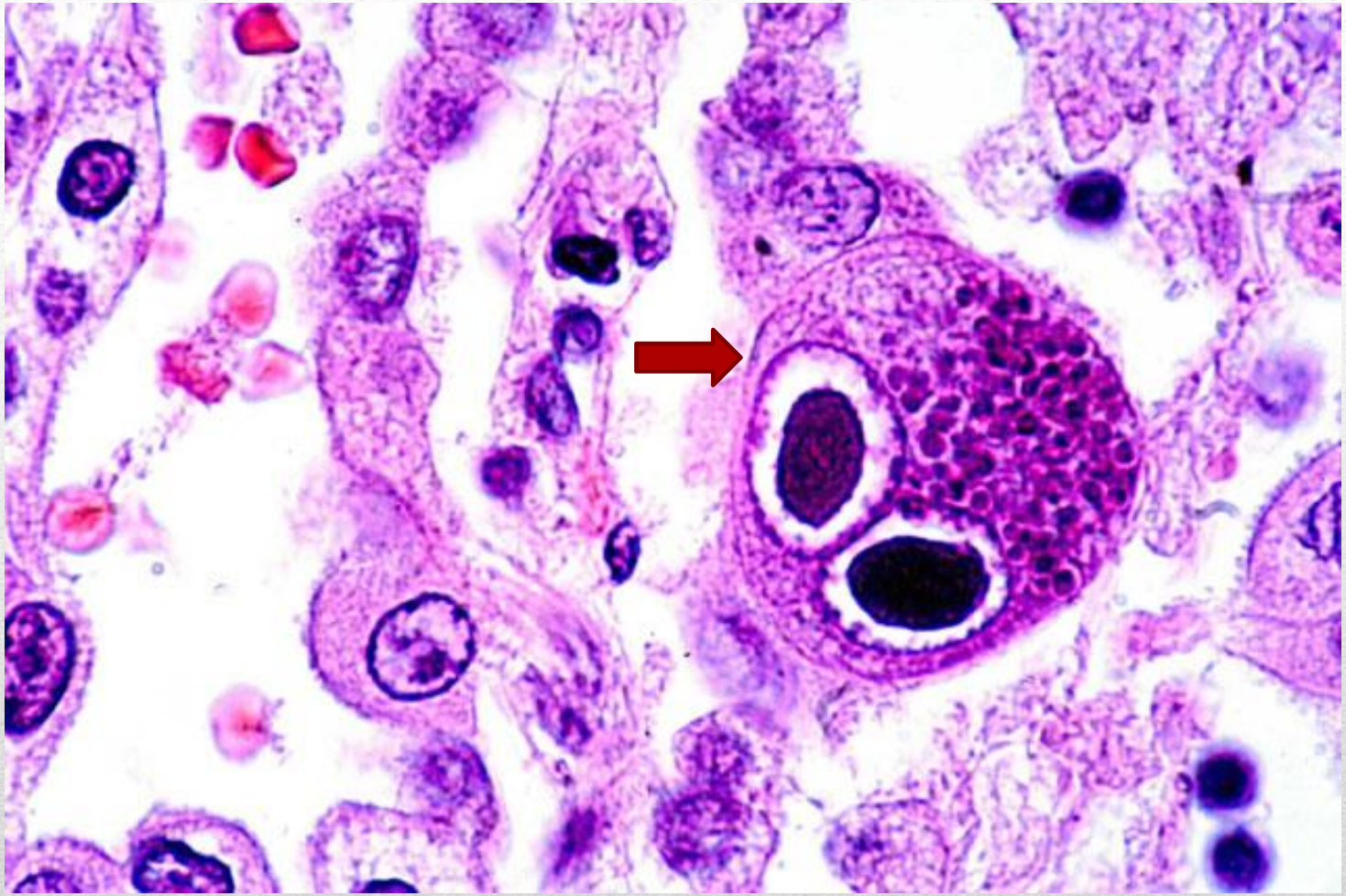
- Серологический - Ig M, Ig G
- **ПЦР – качественный и количественный**
- **Антигенный анализ - pp65 (непрямой метод иммунофлуоресценции)**
- Культура клеток - *Shell vial assay*
- Цитологический
- Рентгенологический – рентгенография, компьютерная томография

Методы оценки резистентности к противовирусной терапии:

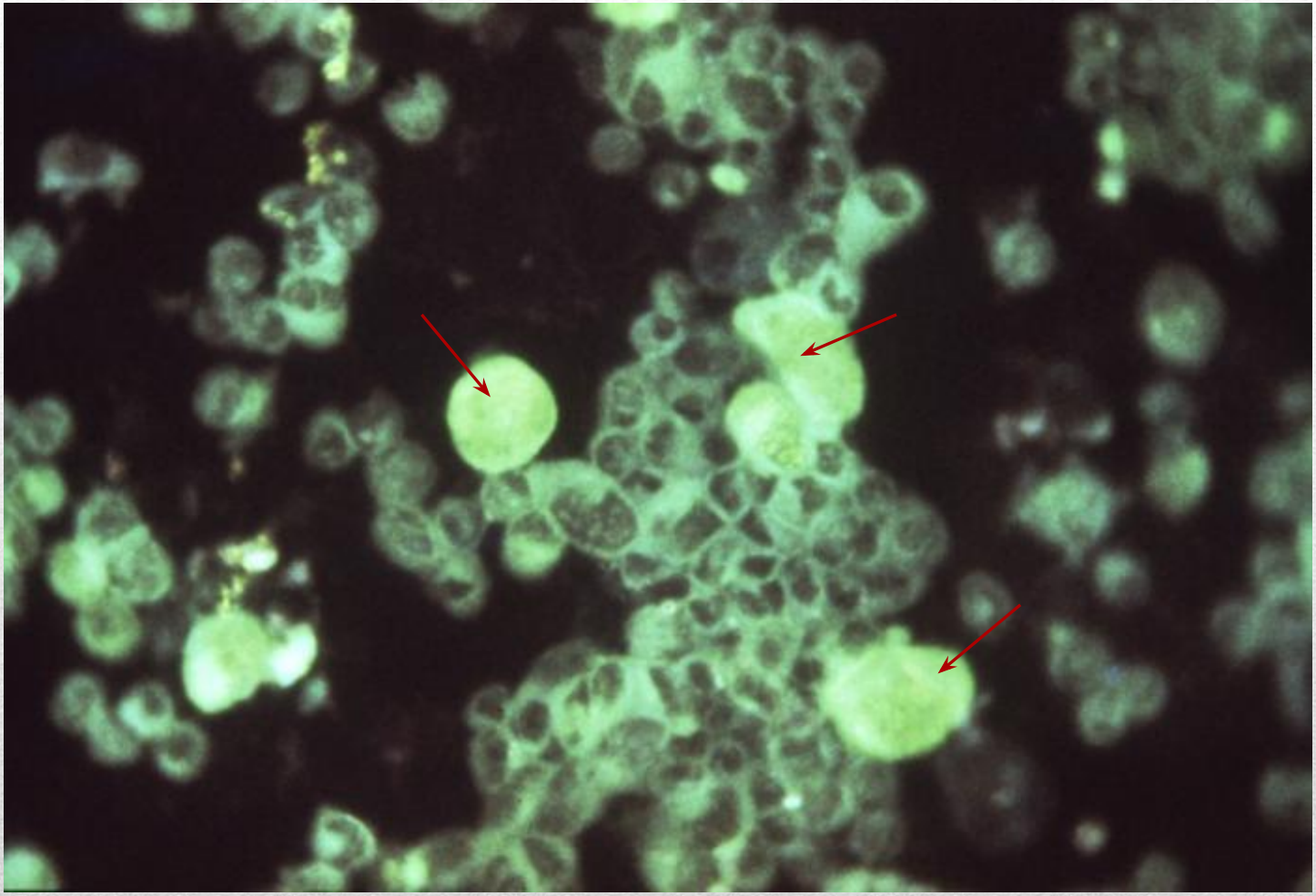
- иммуногенотипическое исследование ликвора или крови, содержащие ДНК ЦМВ (мутации генов : *UL-97* and *UL-54*)

- 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

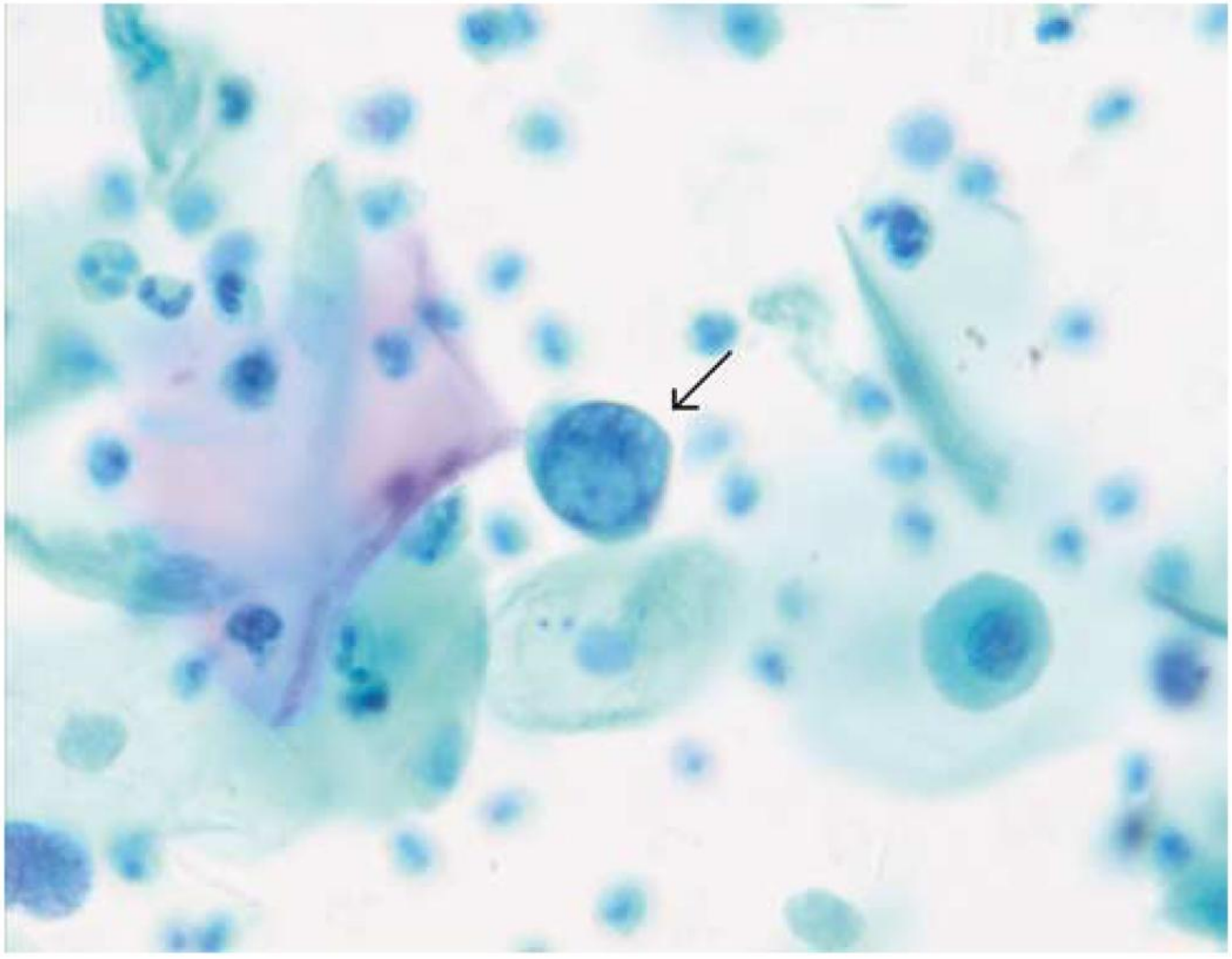
Факторы риска: пол, тип донора, реперфузионные ишемические повреждения, интенсивная иммуносупрессия, наличие **стента** мочеточника, использование **такролимуса** в качестве иммуносупрессии

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
- мониторирование вирусной нагрузки

Профилактика должная 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 антивирусными препаратами до 200 дней
Продолжение терапии после эпизода ЦМВ – болезни до 3 месяцев
Недостатки:

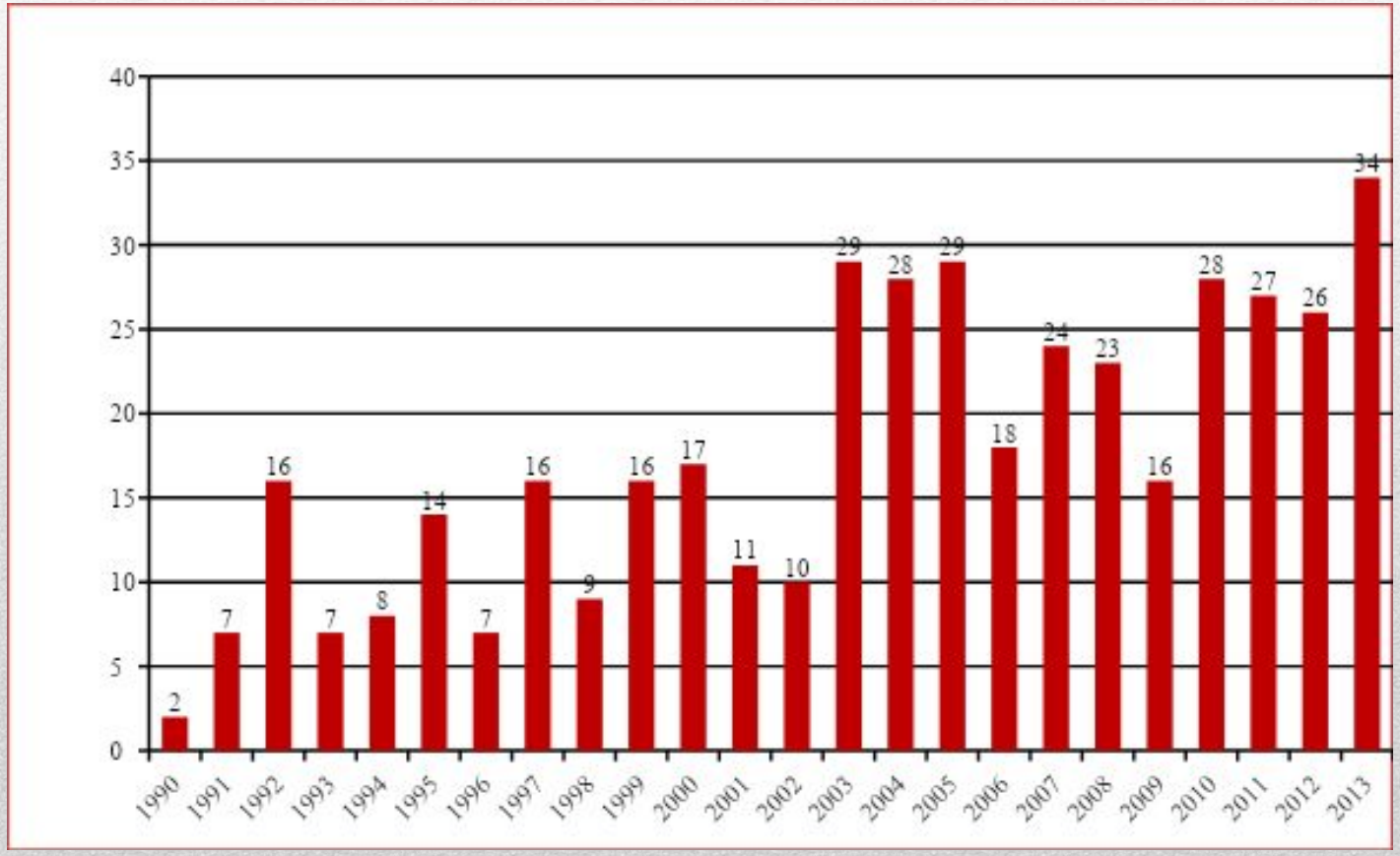
- стоимость
- побочное действие - цитопения
- вариабельность приверженности пациентов к лечению

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

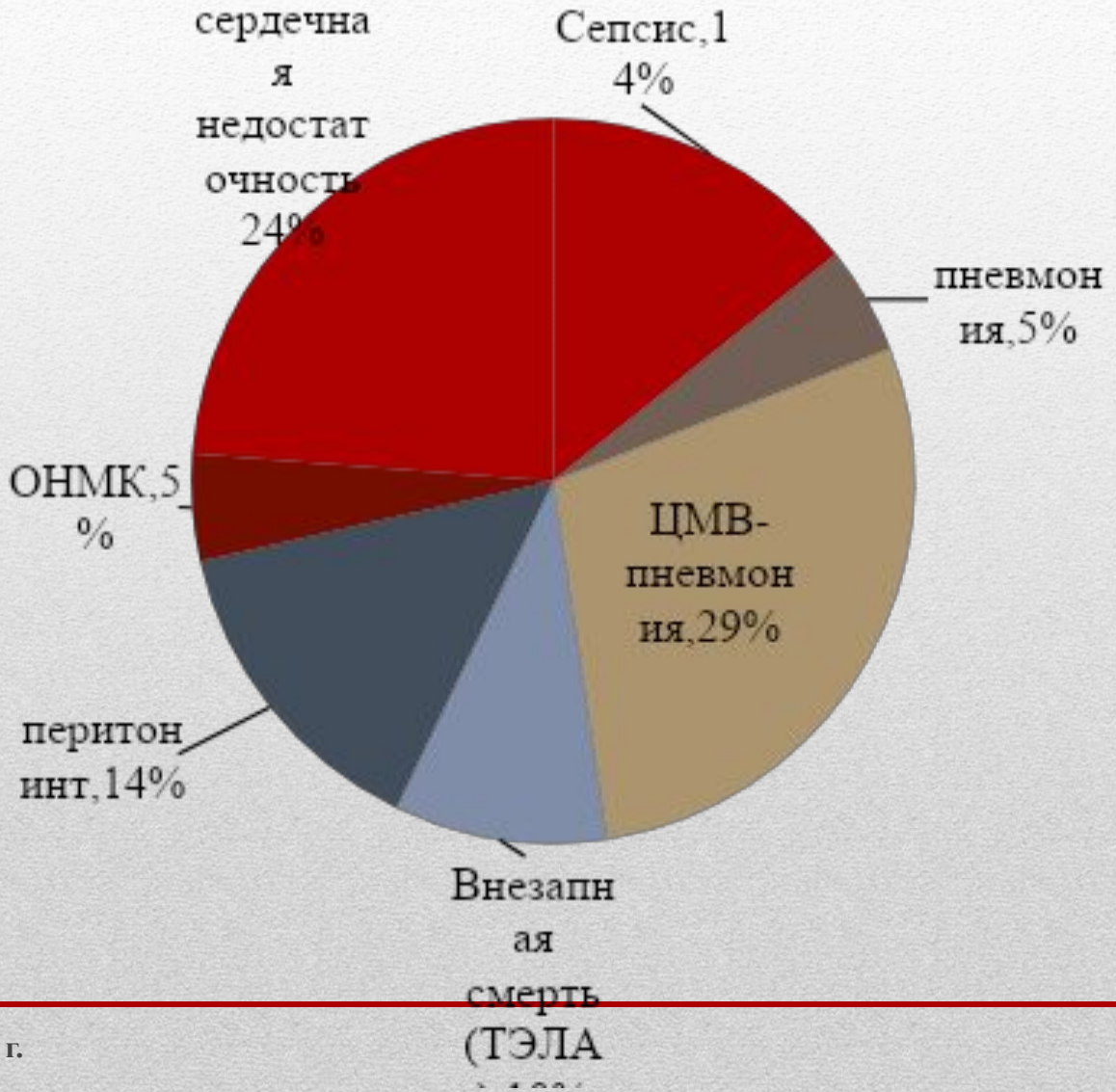
Количество трансплантаций почки с 1990 - 2013гг. (422 операции)



Структура осложнений в течение первого года после трансплантации

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% Биономер:	Enterococcus faecium 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
Левофлоксацин	>= 8	R	Рифампицин		
Моксифлоксацин	4	R	Триметоприм/сульфаметоксазол		
Индуцибельная резистентность к клиндамицину					

Идентификация	Время анализа:	4,75 час(ов)	Статус:	Завершен
Микроорганизм	Вероятность 98% Биономер:	Escherichia coli 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/клавуланговая 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

Екатеринбург, 18.10.2016 г.

Идентификация	Время анализа:	4,00 час(ов)	Статус:	Завершен
Микроорганизм	Вероятность 99% Биономер:	Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae 6607734773564010		
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/СУЛЬФОНАМИДЫ	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.

Екатеринбург, 18.10.2016 г.

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

Вирусные инфекции - *16,4%*

До операции и мониторирование 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:

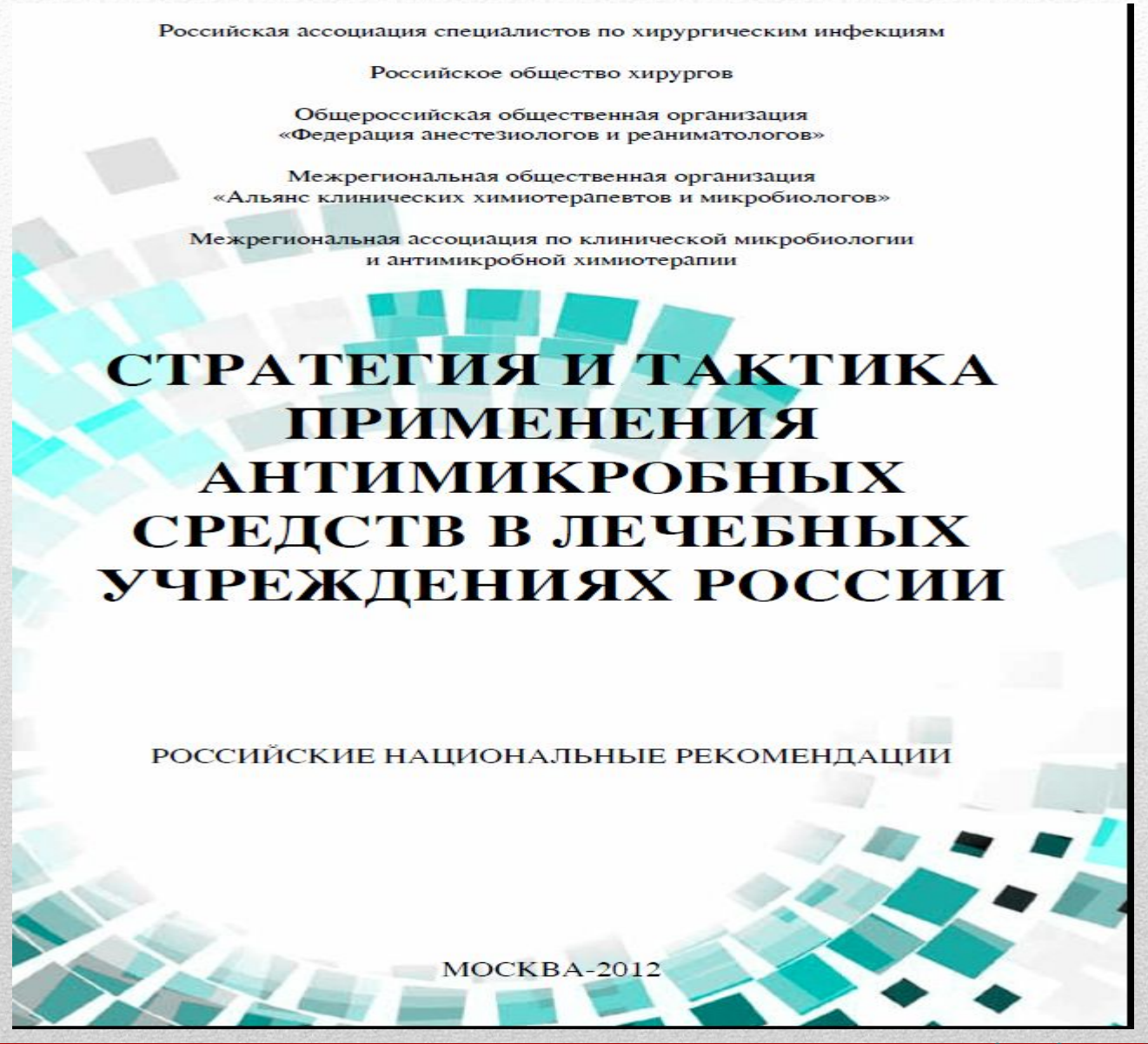
- Предсуществующие инфекции донора
- Предсуществующие инфекции реципиента
- Инфекции, характерные для данного региона
- Нозокомиальные инфекции (локальная практика)

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