

низмами. Полученные результаты могут быть обусловлены перестройкой нейрогуморальных механизмов, регулирующих функции почек. Это предположение требует дальнейшего анализа. Результаты исследования функции сердечно-сосудистой системы, выявившие снижение нормотонического типа реакции и увеличение распространенности астенического типа реакции среди детей, характеризуют состояние напряжения со стороны механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы. Аналогичные изменения у детей, проживающих в условиях техногенной нагрузки, были обнаружены и другими исследователями [2, 10].

Заключение

Результаты углубленного изучения состояния здоровья детей, проживающих в районах с различными по гигиеническим параметрам подземными источниками питьевой воды, позволяют заключить, что длительное употребление воды с высокой концентрацией минеральных солей оказывает неблагоприятное влияние на организм, выражающееся в нарушении функций почек, деятельности сердечно-сосудистой системы, замедлении процессов физического развития и полового созревания. Полученные результаты дают основание утверждать, что на юге Западной Сибири, в пределах Барабинской и Кулундинской низменностей сформировалась природная биогеохимическая провинция, характеризующаяся неблагоприятно действующей на организм высокоминерализованной питьевой водой.

Литература

1. Воробьева Л.В., Селюжицкий Г.В., Чернова Г.И. Гигиенические аспекты региональной санитарной оценки качества воды в условиях Северо-Западного промышленного региона. Гигиена и санитария 1990; 5: 4–7.
2. Дмитриев А.Д., Дмитриев Д.А., Романова М.Г. и др. Оценка воздействия антропогенного загрязнения на морфофункциональный статус детей школьного возраста. Гигиена и санитария 2003; 2: 41–43.
3. Калужная Р.А. Состояние сердечно-сосудистой системы подростков в зависимости от интенсивности развития и полового созревания. Советская медицина 1968; 9: 51.
4. Каракашов А.В., Вичев Е.П. Микрометоды в клинической лаборатории. София: 1968.
5. Кучма В.Р., Сердюковская Г.Н., Демин А.В. Руководство по гигиене и охране здоровья школьников. М.: 2000: 150.
6. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1980: 114–115.
7. Лутай Г.Ф. Химический состав воды и здоровье населения. Гигиена и санитария 1992; 1: 13–15.
8. Методические рекомендации. Возрастные аспекты исследования водно-солевого обмена и функций почек у человека с помощью водной и водно-солевых функциональных проб. М.: 1984: 48.
9. Мудрый И.В. О влиянии минерального состава питьевой воды на здоровье населения. Гигиена и санитария 1999; 1: 15–18.
10. Поборский А.Н., Пиенцова И.Л. Здоровоохранение Российской Федерации 1999; 1: 31–33.
11. Соколова М.М. Определение концентрации осмотически активных веществ в биологических жидкостях. Лабораторное дело 1967; 10: 589–591.
12. Хотько Н.И., Добло А.Д., Дмитриев А.П. и др. Выявление экологически обусловленных заболеваний в Поволжье. В кн.: Гигиеническая наука и практика на рубеже XXI века: Материалы IX Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. М.: 2001; 1: 653–657.

Инфекции мочевой системы у больных с почечным трансплантатом

Е.И. Прокопенко, Е.О. Щербакова, А.В. Ватазин, Е.Е. Круглов, Н.Е. Будникова, С.Г. Агафонова, А.Л. Валов, К.И. Савицкая, Е.В. Русанова
Отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки и лаборатория клинической микробиологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Infections of urinary system in kidney transplant recipients

E.I. Prokopenko, E.O. Scherbakova, A.V. Vatazin, E.E. Krouglov, N.E. Boudnikova, S.G. Agafonova, A.L. Valov, K.I. Savitskaya, E.V. Rusanova

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессия, инфекции мочевой системы.

Инфекции мочевой системы (ИМС) являются частым осложнением после трансплантации почки (ТП). Целью нашего исследования было изучение частоты и клинических особенностей ИМС у больных с ренальным трансплантатом (РТ), факторов риска и возбудителей ИМС, влияния ИМС на выживаемость реципиентов и РТ. В ретроспективное исследование были включены 1169 реципиентов РТ. Более подробно ИМС были изучены у 134 больных после ТП. Частота ИМС составила 53,7%. У большинства пациентов (60,5%) это осложнение развивалось в первый месяц после операции. Доля больных с ИМС зависела от схемы иммуносупрессии: ИМС чаще наблюдались при использовании высоких доз кортикостероидов (КС) с

*Адрес для переписки: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки и лаборатория клинической микробиологии
 Телефон: (095) 684-57-91, 684-56-86. Прокопенко Елена Ивановна*

азатиоприном (Аза), а также больших доз циклоспорина А (ЦсА) с КС в сравнении с трехкомпонентной иммуносупрессией. Частота ИМС была достоверно выше у больных с урологическими заболеваниями собственных почек и урологическими осложнениями после ТП. ИМС не влияли на выживаемость РТ, но оказывали существенное негативное влияние на 2- и 3-летнюю выживаемость реципиентов. Анализ чувствительности к антибактериальным препаратам выявил наличие штаммов возбудителей ИМС, устойчивых к ряду антибиотиков, в том числе цефалоспорином III и IV поколения и карбапенемам. Профилактическая терапия после курса антибактериального лечения позволила снизить частоту рецидивов в первые 6 месяцев и среднюю продолжительность стационарного лечения в течение года.

Urinary tract infection (UTI) is often complication after renal transplantation (RT). The aim of the study was to assess the frequency and clinical features of UTI in patients with renal graft (RG), risk factors and bacterial agents of UTI, influence of urinary infections on a survival rate of the recipients and RG. 1169 recipients of RG were included in retrospective study. More precisely UTI in 134 patients after RT were studied. The frequency of UTI was 53,7%. The majority of the patients (60,5%) had this complication during the first month after operation. The incidence of UTI depends on immunosuppression protocol: UTI were observed more often in patients with high doses of corticosteroids (CS) and azathioprin and high doses of cyclosporine A (CsA) with CS in comparison with triple immunosuppression. The frequency of UTI was significantly higher in the patients with urological diseases of native kidneys and urological complications after RT. UTI did not influence on survival rate of RG, but had essential negative influence on 2- and 3-year's survival of the recipients. The analysis of sensitivity to antibacterial drugs has revealed the presence of bacterial agent species, resistant to many antibiotics, including cephalosporins of III and IV generation and carbapenems. The prophylactic therapy after a course of antibacterial treatment has allowed to lower frequency of relapses during the first 6 months and average duration of hospital treatment within one year.

Одними из наиболее частых инфекционных осложнений у больных после трансплантации почки являются инфекции мочевой системы, которые развиваются у 26–61% реципиентов ренального трансплантата (РТ) [1, 17]. Риск ИМС наиболее высок в раннем послеоперационном периоде и в течение первого года после трансплантации [1, 16, 17]. Мочевые инфекции, развившиеся в ранние сроки после пересадки почки, имеют склонность к частому рецидивированию и, следовательно, требуют продолжительного лечения. ИМС в отдаленные сроки после операции обычно имеют более благоприятное течение [1]. Рецидивирующие ИМС наблюдаются в среднем у 42% больных [10]. Бессимптомная бактериурия выявляется у 4–60% больных с пересаженной почкой и требует назначения антибактериальных препаратов с учетом иммуносупрессивного состояния данной категории пациентов [15]. Примерно у 15% реципиентов РТ с ИМС выявляется бактериемия [10]. Проведенное в США исследование показало, что ИМС имелись у 30,6% больных с трансплантированной почкой, госпитализированных по поводу септицемии [9].

Предрасполагающими факторами для развития ИМС после ТП служат, по данным разных авторов, претрансплантационная инфекция мочевых путей, длительная катетеризация мочевого пузыря, атония мочевого пузыря, рефлюкс в области неоуретеростомы и иммуносупрессивная терапия [1, 10, 12]. У реципиентов РТ с рецидивирующими ИМС выявлено не связанное с применением ЦсА снижение уровня гликозаминогликанов в моче и секреторного иммуноглобулина А, являющихся важными факторами противинфекционной защиты мочевыводящих путей [14].

Ряд исследователей отрицают влияние катетеризации мочевого пузыря на развитие инфекционных осложнений и необходимость профилактического назначения антибиотиков реципиентам с уретральным катетером [11, 16]. В то же время отечественные авторы рекомендуют проводить урологические лечебно-диагностические мероприятия у больных ХПН до и после

трансплантации почки под прикрытием антибактериальной терапии [2].

Данные о влиянии ИМС на выживаемость реципиентов и почечных аллотрансплантатов неоднозначны. Исследования V. Muller с соавт., а также O. Witzke с соавт. показали, что ИМС – важный фактор риска развития хронического отторжения, неизбежно приводящего к потере РТ [13, 17]. Результаты других работ не подтверждают данные о негативном воздействии эпизодов мочевых инфекций на выживаемость трансплантатов и реципиентов [1, 16].

«Микробный пейзаж» возбудителей ИМС как у иммунокомпетентных больных, так и у пациентов с иммуносупрессией меняется с течением времени и во многом зависит от географического положения, стратегии антимикробной терапии в ведущих лечебных учреждениях региона. У больных без нарушений иммунитета, проживающих в Московской области, среди возбудителей ИМС важное место занимают грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Enterobacter*), доля которых составляла ранее 76–90%, но в последние годы снизилась до 61,9% [4–6]. Наблюдается тенденция к резкому увеличению удельного веса грамположительных кокков – с 13,1% в 1991 г. до 38,1% в 1997 г. [4, 8]. Большое значение в последнее время придается обнаружению в моче грибов. Пациентам, перенесшим ТП, даже при бессимптомной кандидурии рекомендуется превентивное лечение антимикотическими препаратами из-за высокого риска развития диссеминированного кандидоза у данной категории больных. Средством выбора в данной ситуации является флюконазол в дозе 50–200 мг/сут, поскольку этот препарат быстро поступает в мочу в неизмененном виде и накапливается в высоких концентрациях [7].

Целью нашего исследования было изучение у больных с функционирующим РТ частоты и клинических особенностей ИМС, факторов риска, состава возбудителей и их чувствительности к антибактериальной терапии, влияния ИМС на результаты ТП.

Пациенты и методы

В ретроспективное исследование частоты ИМС были включены 1169 больных терминальной ХПН, которым было выполнено в общей сложности 1268 аллотрансплантаций трупной почки в ОХГ и ТП МОНИКИ в 1983–2003 гг. Основным заболеванием, приведшим к развитию терминальной ХПН, был хронический гломерулонефрит (82,5%). Медиана продолжительности лечения диализом до трансплантации почки составила 9,7 мес. (0,0–204,5 мес.). Средний возраст больных составил на момент трансплантации $37,13 \pm 0,34$ года; среди них мужчин было 750 (64,2%), женщин – 419 (35,8%). В различное время использовались 5 основных протоколов иммуносупрессии: высокие дозы КС с Аза использовались у 163 реципиентов (схема 1); высокие дозы ЦсА (10–17 мг/кг) в сочетании с КС применялись у 355 больных (схема 2); ЦсА 6 мг/кг с КС и Аза – у 263 больных (схема 3); ЦсА 2–4 мг/кг в сочетании с КС, Аза и кетоконазолом 100 мг/сут (Кето), который назначался с целью поддержания терапевтической концентрации ЦсА при снижении его дозы, – у 333 больных (схема 4); ЦсА 4 мг/кг с КС, Кето и мофетила микофенолатом (ММФ) – у 55 реципиентов РТ (схема 5).

Более детально ИМС изучены у 134 больных с почечным трансплантатом, которым было выполнено 139 ТП в 1998–2003 гг. Мужчин было 92 (68,7%), женщин – 42 (31,3%). Средний возраст пациентов в момент ТП – $38,19 \pm 0,917$ года, медиана возраста – 39,0 года (14,4–62,5 года). Причиной развития терминальной ХПН были следующие заболевания: хронический гломерулонефрит – у 79,9% больных, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и гипоплазия почек – у 7,9%, аутосомно-доминантный поликистоз почек – у 5,8%, хронический пиелонефрит – у 4,3%, мочекаменная болезнь – у 1,4% и системный васкулит – у 0,7% пациентов. Методом заместительной почечной терапии (ЗПТ) у 84,3% больных был гемодиализ, у 11,9% – перитонеальный диализ, а 3,7% пациентов была выполнена ТП без предшествующего лечения диализом. Средняя продолжительность ЗПТ составила $23,3 \pm 2,4$ мес., медиана – 14,4 мес., минимум – 0 мес., максимум – 204,5 мес. Среднее время холодовой ишемии донорской почки – $20,3 \pm 0,6$ часа. В 55 случаях (39,6%) реципиенты получали после ТП иммуносупрессию по схеме 5, в 84 (60,4%) – по схеме 4. Суммарная доза КС, введенных внутривенно, составила в среднем $2,03 \pm 0,069$ г. Антилимфоцитарные антитела (АТГ или ОКТ3) получали 31,6% реципиентов. В раннем послеоперационном периоде с целью антимикробной профилактики использовался цефазолин в дозе 2 г/сут.

Диагноз ИМС основывался на данных физикального обследования, клинического анализа крови, общего анализа мочи, анализа мочи по Нечипоренко, бактериологического исследования мочи, данных ультразвукового обследования. Материалом для бактериологических исследований мочи служили пробы средней порции мочи, полученные у взрослых реципиентов почечного трансплантата с клиническими проявлениями ИМС. Анализ проб проводили в лаборатории клинической микробиологии МОНИКИ. Первичный посев проб проводили по методу Голда–Родмана на плотные питательные среды: 5% кровяной агар, Эндо, ЖСА, Сабуро. Для идентификации выделенных условно-патогенных бактерий использовали общепринятые методы, а также полуавтоматический анализатор mini API («BioMerieux», Франция). Чувствительность свежeweделенных изолятов к антибактериальным препаратам определяли с помощью диско-диффузионного метода в соответствии с рекомендациями NCCLS. Использовали диски с препаратами фирмы «BectonDickenson», среду Muller–Hinton («BectonDickenson»). Процент высеваемости микроорганизмов рассчитывался на количество проб с ростом. Рост был получен в 67% проб мочи, остальные 33% были стерильны.

Статистический анализ данных. Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены в виде $M \pm SEM$ (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего); показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались при помощи медианы и диапазона колебаний. Межгрупповой анализ данных проводился с помощью двухстороннего критерия Стьюдента, внутригрупповой – с применением парного критерия Стьюдента. Для оценки достоверности различия качественных признаков использовался точный критерий Фишера (для двух параметров) и χ^2 -критерий (для трех и более параметров) с поправкой на правдоподобие (likelihood ratio). Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью логрангового критерия. В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Мы исследовали частоту ИМС в целом, частоту инфекций мочевыводящих путей, пиелонефрита трансплантата или собственных почек в зависимости от схем базисной иммуносупрессивной терапии (табл. 1). Частота развития ИМС статистически значимо

Таблица 1

Частота ИМС у реципиентов при различных схемах базисной иммуносупрессии

	КС + Аза (1)	ЦсА 12–17 мг/кг + КС (2)	ЦсА 6 мг/кг + Аза + КС (3)	ЦсА 2–4 мг/кг + Аза + КС + Кето (4)	ЦсА 4 мг/кг + ММФ КС + Кето (5)	p
Инфекция мочевой системы, всего	71,8%	65,1%	58,9%	61,9%	47,2%	0,008
Инфекция мочевыводящих путей	58,3%	53,8%	48,6%	55,6%	37,8%	0,013
Пиелонефрит трансплантата или собственных почек	13,5%	11,3%	10,3%	6,3%	9,4%	0,023
Частота уросепсиса	1,8%	1,1%	0,8%	0,9%	0,0%	0,750
Доля уросепсиса среди всех случаев сепсиса	16,7%	33,3%	28,6%	25,0%	0,0%	0,826

Таблица 2

Частота развития ИМС у реципиентов РТ с различными вирусными осложнениями

Параметр		Вирусные гепатиты		Герпетическая инфекция		ЦМВИ		Вирусные инфекции, всего	
		нет	да	нет	да	нет	да	нет	да
Мочевые инфекции	нет	51	25	72	4	66	10	38	38
	да	35	28	59	4	59	4	30	33
Частота		52,5%	40,7%	52,8%	45,0%	50,0%	47,2%	28,6%	44,1%
p		0,219		1,000		0,259		0,865	

зависела от протокола иммуносупрессии ($\chi^2 = 13,678$, $p = 0,008$). Следует отметить, что в таблице схемы иммуносупрессии пронумерованы в хронологическом порядке; схема 1 является наиболее старой, схема 5 появилась совсем недавно. В настоящее время схемы 1 и 2 в нашем центре не применяются. С целью устранения влияния «эффекта накопления инфекций» у больных с более длительными сроками наблюдения в таблицу включены ИМС, развившиеся в первые 2 года после ТП. По мере совершенствования иммуносупрессивной терапии частота ИМС снижалась. При использовании схемы 5, включающей Цса с кетоконазолом, КС, Аза и ММФ, частота ИМС была достоверно ниже, чем на фоне применения высоких доз КС с Аза (схема 1) и Цса в высоких дозах в сочетании с КС (схема 2), $\chi^2_{1-5} = 9,690$, $p = 0,002$; $\chi^2_{2-5} = 5,579$, $p = 0,018$. Применение схемы 5 в сравнении со схемой 4 (малые дозы Цса с кетоконазолом, КС, Аза) также сопровождалось почти достоверным снижением частоты ИМС – $\chi^2_{4-5} = 3,518$, $p = 0,061$. У больных, получавших Цса в дозе 6 мг/кг/сут с КС и Аза (схема 3) или Цса 2–4 мг/кг с кетоконазолом, КС и Аза (схема 4) было статистически достоверно меньше ИМС, чем у реципиентов, принимавших высокие дозы КС и Аза – $\chi^2_{1-3} = 6,646$, $p = 0,010$, $\chi^2_{1-4} = 4,213$, $p = 0,038$. Частота уросепсиса значимо не различалась при использовании различных протоколов иммуносупрессии и составляла от 0 до 1,8% ($p = 0,750$). Среди всех наблюдаемых больных уросепсис развился у 1,0% пациентов. Доля больных с уросепсисом среди реципиентов с сепсисом также не различалась между группами и колебалась от 0 до 33,3% ($p = 0,826$). Отсутствие случаев уросепсиса у пациентов, получавших схему иммуносупрессии 5, объясняется, по-видимому, небольшим числом больных в этой группе. Поскольку схема, включающая ММФ, применяется недавно, а уросепсис, к счастью, развивается после ТП нечасто, мы пока не можем оценить реальную частоту этого осложнения в данной группе пациентов.

Таким образом, совершенствование иммуносупрессии (снижение доз стероидов, введение Цса в средних дозах в сочетании с Аза) позволило достоверно уменьшить частоту развития инфекций мочевой системы у пациентов после ТП.

В дальнейшем мы приводим данные об ИМС у пациентов, оперированных в 1998–2003 гг. ИМС развились после ТП у 72 из 134 больных (53,7%). Анализ сроков развития ИМС показал, что у большинства больных (60,5%) это осложнение развилось в течение первого месяца после ТП, у 20,9% пациентов – через 30–90 дней после ТП, у 7,0% – через 91–365 дней и у 11,6% – через год и более после операции.

Учитывая иммуномодулирующий эффект вирусов, способствующий возникновению серьезных бактериальных осложнений, мы провели анализ частоты ИМС у больных после ТП с различными вирусными инфекциями (табл. 2). Было установлено, что вирусные инфекции в целом не оказывают значимого влияния на частоту мочевых инфекций. У реципиентов с вирусными ин-

фекциями частота ИМС составила 44,1%, у реципиентов без вирусных осложнений – 28,6% ($p = 0,865$).

Анализ частоты ИМС при отдельных видах вирусных инфекций (вирусные гепатиты, ЦМВИ, а также герпетическая инфекция – простой и опоясывающий герпес) также не выявил достоверных различий.

Для нас представилось интересным изучение влияния на развитие ИМС посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) и «предрасполагающих урологических факторов» (ПУФ), к которым мы эмпирически отнесли урологические заболевания собственных почек, урологические осложнения при ТП (мочевые затеки и свищи, обструктивные осложнения, нефролитиаз трансплантата) и плановое использование мочеточникового стента с целью профилактики урологических осложнений (табл. 3). Урологическими заболеваниями собственных почек считались хронический пиелонефрит, поликистоз почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и другие аномалии развития мочевой системы, сопровождающиеся нарушениями уродинамики и развитием инфекции.

У пациентов с ПТСД частота ИМС была выше, чем у реципиентов с нормальным углеводным обменом – 55,6 против 43,8%, хотя степень различий не достигает уровня статистической значимости ($p = 0,351$). Использование мочеточникового стента не отражалось на развитии мочевых инфекций ($p = 0,664$). Наличие в анамнезе урологических заболеваний собственных почек было достоверно связано с повышенной частотой ИМС после трансплантации ($p = 0,013$). Развитие урологических осложнений после ТП также сопровождалось значимым возрастанием частоты мочевых инфекций: частота ИМС составила 65,4% у больных с урологическими осложнениями трансплантации против 40,7% у пациентов без урологических проблем ($p = 0,022$).

В целом наличие ПУФ достоверно повышает частоту встречаемости ИМС у больных после ТП: мочевые инфекции развивались у 63,6% пациентов, имеющих ПУФ, и только у 33,3% больных без ПУФ ($p = 0,0004$) (табл. 3).

В нашем исследовании ИМС не оказывали влияния на выживаемость трансплантатов (табл. 4), что согласуется с данными ряда отечественных и иностранных авторов [1, 16]. Этот показатель был несколько хуже через 2 и 3 года после ТП у реципиентов с мочевыми инфекциями по сравнению с больными без ИМС, но различия были статистически не значимы. Своеобразной оказалась динамика кривых выживаемости реципиентов (табл. 4, рис. 1). Если через 1 год после ТП выживаемость реципиентов РТ без ИМС и больных с ИМС достоверно не различалась (98,2 против 93,0% соответственно, $p = 0,208$), то через 2 и 3 года после

Таблица 3
Влияние «предрасполагающих урологических факторов» и ПТСД на частоту ИМС у реципиентов с РТ

Параметр	Наличие	Мочевые инфекции		Частота	p
		нет	да		
Предрасполагающие урологические факторы (ПУФ)	нет	56	28	33,3%	0,0004
	да	20	35	63,6%	
Урологические заболевания собственных почек	нет	67	45	40,2%	0,013
	да	9	18	66,7%	
Урологические осложнения после ТП	нет	67	46	40,7%	0,022
	да	9	17	65,4%	
Плановое использование мочеточникового стента	нет	37	33	47,1%	0,664
	да	39	30	43,5%	
Посттрансплантационный сахарный диабет	нет	68	53	43,8%	0,351
	да	8	10	55,6%	

Таблица 4
Влияние ИМС на выживаемость почечных трансплантатов и реципиентов

Параметр	Выживаемость трансплантатов		Выживаемость реципиентов	
	нет	да	нет	да
1 год после ТП	83,9%	86,0%	98,2%	93,0%
	p	p	p	p
2 года после ТП	78,6%	73,7%	96,4%	85,2%
	0,714	0,620	0,208	0,065
3 года после ТП	78,6%	71,9%	96,4%	84,2%
	0,488	0,488	0,037	0,037

трансплантации различия в выживаемости существенно возросли. Через 2 года после ТП выживаемость пациентов без мочевых инфекций составила 96,4%, а пациентов с ИМС – только 85,2%, $p = 0,065$. Еще более выраженными стали различия в выживаемости реципиентов через 3 года после операции – 96,4 и 84,2% соответственно, $p = 0,037$.

Показатели функции почечного трансплантата через 12 месяцев после ТП не различались между группами больных: у больных без ИМС средний уровень креатинина плазмы был $0,1344 \pm 0,0070$ ммоль/л, у реципиентов с ИМС – $0,1369 \pm 0,0115$ ммоль/л, $p = 0,853$. Показатель СКФ составил в среднем $64,18 \pm 4,38$ мл/мин/1,73 м² и $62,23 \pm 4,32$ мл/мин/1,73 м² соответственно, $p = 0,752$. Через 24 мес. после трансплантации средний уровень креатинина плазмы у больных без мочевых инфекций был $0,1381 \pm 0,0092$ ммоль/л по сравнению с $0,1402 \pm 0,0121$ ммоль/л у пациентов с ИМС, $p = 0,890$. Не было различий и в СКФ через 2 года после ТП: в группе больных без ИМС СКФ была $63,05 \pm 4,28$ мл/мин/1,73 м², у пациентов без ИМС – $60,75 \pm 4,64$ мл/мин/1,73 м², $p = 0,716$. Частота развития хронической трансплантационной нефропатии в группе больных с ИМС была выше, чем в группе больных без мочевых инфекций – 17,9% против 9,1%, но различия не были статистически достоверными, $p = 0,267$.

Из табл. 5 видно, что среди возбудителей ИМС у реципиентов РТ, получающих иммуносупрессивную терапию, наряду с грамотрицательными бактериями важнейшее место занимают грамположительные кокки: частота их обнаружения в моче составляет не менее 40,0%, а в отдельные годы они преобладают над грамотрицательными палочками. В 2003 г. доля грамположительных кокков составила 55,2% среди всех высеваемых микроорганизмов за счет

значительного увеличения доли энтерококков. С 1998 г. по настоящее время отмечается тенденция к росту удельного веса неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ), который достиг 23,5% в 2001 г., и грибов. Некоторое уменьшение частоты встречаемости грибов *Candida* и дрожжеподобных грибов к 2002 г. можно объяснить началом применения в нашей клинике в 2001–2002 гг. тактики активной противогрибковой профилактики флюконазолом при тяжелых инфекциях, однако в 2003 г. снова отмечено увеличение частоты обнаружения грибов в моче пациентов с функционирующим РТ.

Микробные ассоциации (в основном двухкомпонентные) были выявлены в 19,6% проб мочи с ростом. По частоте встречаемости в составе микробных ассоциаций преобладали энтерококки и дрожжеподобные грибы, их доли среди всех микроорганизмов, растущих в ассоциациях, составили 50 и 60% соответственно. При длительном течении инфекции на фоне иммуносупрессии и продолжительной антибиотикотерапии может наблюдаться рост в моче большого числа микроорганизмов. Например, у реципиента Ш, погибшего впоследствии от сепсиса, из одной пробы мочи был получен рост грамположительных и грамотрицательных бактерий (*S. spp.* (гем+), *E. faecium*, *Citrobacter spp.*), а также грибка *Candida albicans*. Отметим, что сбор мочи для бактериологического исследования производился с соблюдением всех необходимых правил [3], поэтому полученный результат нельзя отнести к последствиям

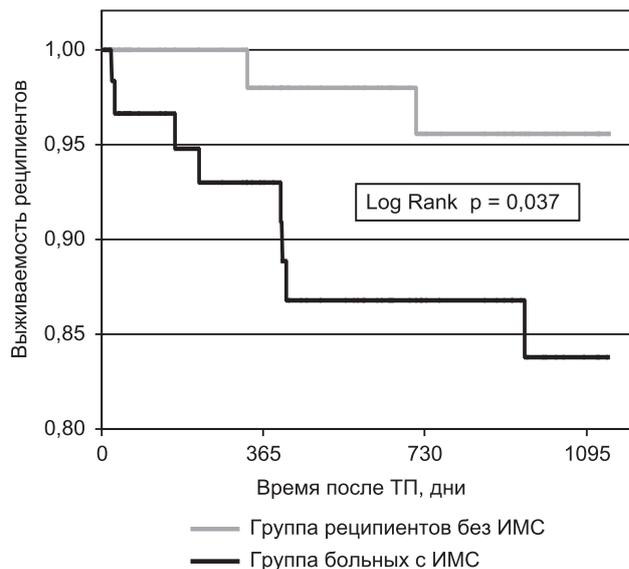


Рис. 1. Влияние ИМС на выживаемость реципиентов РТ

Таблица 5

Частота выделения различных микроорганизмов из мочи реципиентов РТ по годам наблюдения (%)

Год наблюдения	Грамположительные кокки	стафилококки	стрептококки	энтерококки	Грамположительные палочки	энтеробактерии	НГОБ, в том числе	<i>P. aeruginosa</i>	Грамположительные палочки	Грибы <i>Candida</i> и дрожжеподобные грибы	Всего
1998	41,7	16,7	25,0	0	58,3	50,0	8,3	0	0	0	100
1999	50,0	8,3	25,0	16,7	25,0	8,3	16,7	16,7	16,7	8,3	100
2000	53,3	6,7	33,3	13,3	26,7	16,7	10,0	6,7	3,3	16,7	100
2001	41,2	0	17,6	23,5	47,1	23,5	23,5	23,5	0	11,8	100
2002	45,2	12,9	16,1	22,6	45,2	22,6	22,6	9,7	3,2	6,4	100
2003	55,2	6,9	10,3	37,9	31,0	27,6	3,4	0	0	13,8	100

Таблица 6

Чувствительность к антибиотикам (% чувствительных к препарату изолятов) возбудителей ИМС у реципиентов РТ

Препарат	Энтерококки	Стафилококки	Стрептококки	Грамположительные (все)	Энтеробактерии	НГОБ	Грамположительные (все)	Грамположительные	Все бактерии
Пенициллин	50%	0%	9%	28%				0%	26%
Ампициллин	57%	0%	8%	29%	19%	0%	13%	0%	21%
Карбенциллин			50%	50%	22%	0%	13%		18%
Оксациллин	0%	20%	9%	6%				0%	6%
Цефазолин	36%	40%	20%	31%	0%	0%	0%	0%	27%
Цефакор	50%	67%	29%	42%	0%		0%	100%	47%
Цефалексин	17%	100%	29%	25%				0%	24%
Цефамандол	100%	67%	57%	64%	50%	0%	45%		55%
Цефепим	71%	0%	33%	50%	67%	100%	80%		59%
Цефоперазон	0%	0%	100%	25%	36%	0%	29%		28%
Цефотаксим	0%	0%	50%	17%	36%	0%	25%	0%	22%
Цефтазидим	0%	0%	50%	20%	53%	71%	59%		52%
Цефтриаксон	0%	0%	50%	14%	54%	33%	47%		38%
Цефуроксим			100%	100%	67%	50%	60%		67%
Имипенем	63%	50%	50%	57%	94%	0%	67%		63%
Меропенем	50%	50%	0%	44%	86%	50%	78%		61%
Азидина	0%	50%	50%	29%	71%	100%	79%		68%
Гентамицин	8%	0%	33%	18%	58%	0%	39%	50%	27%
Тобрантолин	0%	0%	20%	6%	55%	0%	40%	100%	25%
Эритромицин	20%	0%	13%	14%				0%	13%
Азидина	7%	0%	9%	7%	50%		50%	0%	9%
Доксицилин	0%		0%	0%	29%	14%	25%		22%
Тетрацилин	14%	50%	43%	31%	0%	0%	0%	0%	20%
Ванкомицин	100%	100%	100%	100%				100%	100%
Рифампицин	31%	100%	90%	60%	0%		0%	100%	53%
Офлоксацин	67%	100%	33%	63%	65%	100%	75%		72%
Пефлоксацин	33%	0%	50%	29%	44%	100%	58%		47%
Ципрофлоксацин	7%	0%	17%	10%	31%	86%	48%	0%	25%
Левомецитин	44%	33%	9%	26%	57%	0%	36%	50%	31%

технических ошибок.

Чувствительность ИМС к антибиотикам является важной для клинициста информацией. Анализ наших

данных (табл. 6) свидетельствует о том, что стрептококки, выделенные из мочи больных с почечным трансплантатом, оказались наиболее чувствительными к ванкомицину и цефалоспориновым антибиотикам цефоперазону и цефуроксиму (100% чувствительных штаммов). 90% выделенных микроорганизмов из группы стрептококков проявляли чувствительность к рифампицину. Только половина изолятов была чувствительна к карбенициллину, цефотаксиму, цефтазидиму и цефтриаксону, а также к имипенему, амикацину и пефлоксацину.

Стафилококки обладали абсолютной чувствительностью к цефалексину, ванкомицину, рифампицину и офлоксацину. Обращает на себя внимание полное отсутствие чувствительности стафилококков к пенициллину и ампициллину, ципрофлоксацину, большому числу антибиотиков из группы цефалоспоринов, в том числе относящихся к III и IV поколению. В отношении энтерококков наиболее эффективными были ванкомицин (100%), цефамандол (100%), цефепим (71%). К офлоксацину проявили чувствительность 67% изолятов, к имипенему – 63%. Таким образом, единственным препаратом, к которому оказались чувствительными все грамположительные кокки, был ванкомицин.

Представители семейства энтеробактерий проявили отличную чувствительность к имипенему (94%) и меропенему (86%). Хуже была чувствительность к амикацину (71%), цефепиму (67%) и цефуроксиму (67%), офлоксацину (65%). Эффективность пефлоксацина и ципрофлоксацина в отношении энтеробактерий оказалась совсем низкой. *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* обладали абсолютной чувствительностью (100%) к имипенему и меропенему.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ), важнейшим представителем которых является *P. aeruginosa*, сохраняли в 1998–2003 гг. в 100% случаев чувствительность к

цефепиму, амикацину, офлоксацину и пefлоксацину. К ципрофлоксацину были чувствительны 86% изолятов, что является высоким показателем. К гентамицину и тобрамицину НГОБ были абсолютно устойчивы. Низкая чувствительность отмечена у этих микроорганизмов и к карбапенемам.

К таким препаратам, как пенициллин, ампициллин, оксациллин, цефазолин, гентамицин, эритромицин и линкомицин, тетрациклин, доксициклин, левомицетин, проявили низкую чувствительность практически все микроорганизмы.

Важной проблемой ведения реципиентов РТ с ИМС является высокая частота рецидивов инфекции после окончания терапии. Мы сравнили результаты лечения ИМС у группы реципиентов, получивших только курс антибактериальной терапии, и у группы больных, которым после окончания основного курса лечения антибиотиками проводилась профилактическая терапия (ПТ) (табл. 7). С целью профилактики рецидивов сразу после терапии антибиотиками назначались в течение 2,5–3 недель уроантисептики: нитрофураны (фурагин) или препараты налидиксовой кислоты (неграм, невиграмон) или нитроксолин в обычных дозировках. По окончании курса уроантисептиков пациенты начинали принимать фитопрепараты в течение 4–6 недель. Из анализа были исключены больные с урологическими осложнениями после ТП, поскольку у них динамика ИМС зависела от своевременности и адекватности коррекции нарушений уродинамики.

Из таблицы видно, что доля больных с рецидивами ИМС в течение 6 месяцев после курса антибактериальной терапии была достоверно ниже в группе больных, которым проводилась ПТ, по сравнению с пациентами, получившими только основной курс антибактериальной терапии – 16,6 против 50,0% соответственно ($p = 0,036$). Однако по частоте рецидивов в течение 12 мес., а также ухудшения функции ренального трансплантата в течение года группы достоверно не различались. Профилактическое лечение позволило статистически значимо снизить среднюю продолжительность пребывания в стационаре в течение года с $56,43 \pm 4,605$ дня до $41,96 \pm 2,748$ дня ($p = 0,012$).

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой частоте развития ИМС у реципиентов РТ: у больных, оперированных в 1998–2003 гг., частота ИМС составила 53,7%. У большинства больных с ИМС (60,5%) наблюдалось раннее развитие этого осложнения – в первый месяц после ТП. С течением времени частота развития мочевых инфекций снижается. Однако и после года с момента операции ИМС наблюдаются у 11,6% больных. Особенностью ИМС у реципиентов

РТ является частое их рецидивирование: даже при отсутствии урологических осложнений доля больных с рецидивами мочевых инфекций в течение 6 месяцев составила 32,6%, а в течение года – 52,2%.

Выявлена значимая зависимость частоты ИМС от характера иммуносупрессивной терапии. ИМС реже развивались у пациентов, получавших средние или малые дозы ЦсА в составе различных вариантов трехкомпонентной иммуносупрессии, по сравнению с большими, леченными высокими дозами КС с Аза или большими дозами ЦсА с КС. Наиболее низкая частота ИМС наблюдалась у больных, принимавших небольшие дозы ЦсА с кетоконазолом, КС и ММФ 1,5–2 г/сут.

Не обнаружено статистически достоверной зависимости между частотой развития вирусных осложнений (вирусные гепатиты, ЦМВИ, герпетическая инфекция) и мочевых инфекций. Посттрансплантационный сахарный диабет, по нашим данным, значимо не влиял на частоту ИМС. В то же время «предрасполагающие урологические факторы» в целом, урологические заболевания собственных почек, а также урологические осложнения после ТП способствовали развитию ИМС.

Частота развития хронической трансплантационной нефропатии значимо не различалась между группами больных с ИМС и без них. Мочевые инфекции не оказывали влияния на 1-, 2- и 3-летнюю выживаемость почечных трансплантатов, но существенно снижали 2- и 3-летнюю выживаемость реципиентов.

Среди возбудителей ИМС у реципиентов нашего центра большую роль, наряду с грамотрицательными микроорганизмами, играют грамположительные кокки, прежде всего – энтерококки. Наблюдается тенденция к повышению частоты обнаружения неферментирующих грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов.

Грамположительные кокки пока сохраняют абсолютную чувствительность к ванкомицину. Обращает внимание появление их штаммов, устойчивых к цефалоспорином III и IV поколения и карбапенемам (имипенему и меропенему). Энтеробактерии были чувствительны к имипенему, меропенему и амикацину. НГОБ (в т.ч. *P.aeruginosa*) сохранили чувствительность к амикацину и фторхинолонам.

Пенициллин, ампициллин, оксациллин, цефазолин, гентамицин, эритромицин и линкомицин, тетрациклин, доксициклин и левомицетин оказались малоэффективными в отношении абсолютного большинства микроорганизмов, поэтому мы считаем нецелесообразным использовать эти препараты для эмпирической терапии ИМС у реципиентов РТ. Важно подчеркнуть, что адекватное антибактериальное лечение мочевых инфекций у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, невозможно без микробиологического исследования мочи.

Таблица 7

Результаты профилактической терапии при ИМС у реципиентов РТ

Параметр	Число больных с рецидивами в течение 6 мес.	Число больных с рецидивами в течение 12 мес.	Ухудшение функции трансплантата в течение 12 мес.	Продолжительность стационарного лечения в течение года, дни
Пациенты без ПТ (n = 22)	11 (50,0%)	14 (68,5%)	4 (18,2%)	$56,43 \pm 4,605$
Пациенты с ПТ (n = 24)	4 (16,7%)	10 (50,8%)	1 (4,2%)	$41,96 \pm 2,748$
p	0,036	0,232	0,293	0,012

Противорецидивное лечение ИМС, включающее курсы уроантисептиков и фитотерапии после основного курса антибактериального лечения, снижает частоту рецидивов в первые 6 месяцев и среднюю продолжительность стационарного лечения реципиентов в течение года.

Литература

1. Белорусов О.С., Горяинов В.А. В кн.: Введение в клиническую трансплантологию. М.: Наука, 1993: 313–314.
2. Еникеев М.Э. Состояние нижних мочевых путей у больных при трансплантации почки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2001; 20.
3. Журавлев В.Н., Ахметова Л.И., Сехин С.В. и др. Правила сбора мочи для бактериологического исследования и интерпретация его результатов. Клиническая и антимикробная химиотерапия 1999; 1 (3): 109–112.
4. Нестерова М.В., Трапезникова М.Ф., Аваши Ю.Б. и др. Мониторинг антибиотикочувствительности возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Альманах «Клиническая медицина». М.: 2000; 3: 34–43.
5. Савицкая К.И., Трапезникова М.Ф., Нестерова М.В. и др. Особенности антибиотикочувствительности грамотрицательных возбудителей осложненных уроинфекций в Московской области. Клиническая фармакология и терапия 2001; 10 (2): 33–42.
6. Савицкая К.И., Трапезникова М.Ф., Нестерова М.В. и др. Особенности антибиотикочувствительности грамположительных возбудителей осложненных уроинфекций у больных региона Московской области. Клиническая фармакология и терапия 2002; 11 (2): 34–44.
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. М.: Бином, 2003: 439.
8. Строчунский Л.С., Сехин С.В., Абрамова Э.Р. и др. Резистентность грамотрицательных возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам у амбулаторных пациенток в России. Результаты многоцентрового исследования. Терапевтический архив 2000; 6: 30–35.
9. Abbott K.C., Oliver J.D. 3rd, Hypolite I. et al. Hospitalizations for bacterial septicemia after renal transplantation in the United States. Am J Nephrol 2001; 21 (2): 120–127.
10. Bantar C., Fernandez Canigia L., Diaz C. et al. Clinical, epidemiologic, and microbiologic study of urinary infection in patients with renal transplant at a specialized center in Argentina. Arch Esp Urol 1993; 46 (6): 473–477.
11. de Oliveira L.C., Lucon A.M., Nabas W.C. et al. Catheter-associated urinary infection in kidney post-transplant patients. Sao Paulo Med J 2001; 119 (5): 165–168.
12. Maraba B., Bonten H., van Hooff H. et al. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. Clin Microbiol Infect 2001; 7 (11): 619–625.
13. Muller 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.
14. Stabellini G., Calastrini C., Gilli P., Bedani P.L. Urinary glycosaminoglycans in recurrent urinary tract infections in kidney transplant patients. Biomed Pharmacother 1999; 53 (5–6): 274–277.
15. Stein G., Funfstuck R. Asymptomatic bacteriuria. Med Clin 2000; 95 (4): 195–200.
16. Takai K., Tollemar J., Wilczek H.E. et al. Urinary tract infections following renal transplantation. Clin Transplant 1998; 12 (1): 19–23.
17. Witzke O., Schmidt C., Kobnle M. et al. Impact of febrile infections on the long-term function of kidney allografts. J Urol 2001; 166 (6): 2048–2052.

Эффективность применения рекомбинантного эритропоэтина у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и онкогематологическими заболеваниями, находящимися на гемодиализе

Н.В. Пурло, Л.С. Бирюкова, Г.И. Козинец
Гематологический научный центр РАМН, г. Москва

Efficiency of rEPO therapy in hemodialysis patients with chronic renal failure and oncohaematologic diseases on HD

N.V. Purlo, L.S. Birjukova, G.I. Kozinets

Ключевые слова: анемия, ХПН, программный гемодиализ, эритропоэтин.

Изучали эффект влияния рЭПО («Эпрекс») на показатели красной крови у больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на программном гемодиализе. Пациенты были разделены на 3 группы: I – больные с ХПН, II – пациенты с онкогематологическими заболеваниями, осложнившимися ХПН, III – контрольная.

Адрес для переписки: г. Москва, Новый Зыковский пр., д. 4а. Гематологический научный центр РАМН
Телефон: 213-24-68. Бирюкова Людмила Семеновна, Пурло Наталья Владимировна