

Поражение почечного трансплантата при инфекциях различной этиологии

(Наблюдения, представленные на клинико-морфологической конференции, состоявшейся 25.11.2010 г. в Московском городском нефрологическом центре*)

Е.С. Столяревич¹, Е.И. Прокопенко²

¹ ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Renal transplant involvement in different infections

Cases presented at a conference held 25.11.2010 in Moscow city nephrology center

E.S. Stolyarevich¹, E.I. Prokopenko²

¹ Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

² M.F. Vladimirsky Moscow regional clinical and research institute (MONIKI), Moscow

Ключевые слова: почечный трансплантат, поражение, инфекции.

Представленные клинические наблюдения демонстрируют поражения почечного трансплантата различными возбудителями инфекций: бактериями, ВК-полиомавирусом, микобактериями туберкулеза. Подчеркнута важность использования морфологического исследования ткани трансплантата для установления причины дисфункции трансплантата.

We presented clinical cases which demonstrate kidney transplant involvement in infections caused by bacteria, BK-polyomavirus, Mycobacterium tuberculosis. Morphological study of graft is crucially important for correct determination of the cause of transplant dysfunction.

Key words: renal transplant, injury, infections.

Инфекционные осложнения посттрансплантационного периода являются важнейшей проблемой клинической трансплантологии. Ослабление противoinфекционного иммунитета под действием иммуносупрессивной терапии, которую получают реципиенты в течение всего периода функционирования трансплантата, возможность переноса различных возбудителей с донорским органом и реактивации латентных инфекций, уже имевшихся у пациента до трансплантации, повышенная восприимчивость к инфицированию *de novo* на фоне иммуносупрессии повышают риск развития инфекций у больных с почечным трансплантатом. В то же время необычность спектра возбудителей инфекционных осложнений, стертая или нетипичная клиническая симптоматика, тяжесть течения инфекций и сложность их лечения делают ведение реципиентов

с инфекционными осложнениями непростой задачей. Инфекции являются главной причиной смерти больных с функционирующим ренальным трансплантатом в первые годы после трансплантации, в отдаленные сроки, уступая первое место сердечно-сосудистым заболеваниям.

Нередкой ситуацией является поражение различными микроорганизмами почечного трансплантата, как изолированное, так и в рамках системного инфекционного процесса. При инфекции трансплантата часто нарушается его функция, однако причину дисфункции выявить не просто. Другие факторы, такие как дегидратация на фоне лихорадки, нестабильность гемодинамики при тяжелом течении инфекций, нефротоксичность некоторых антимикробных препаратов, повышение концентрации в крови ингибиторов кальциневрина с

* В конференции участвовали сотрудники Московского городского нефрологического центра, Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова, Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Московского городского центра трансплантации почки.

развитием острой нефротоксичности, редукция иммуносупрессивной терапии и развитие отторжения также могут вызывать ухудшение функции трансплантата. Визуализирующих и лабораторных методов часто оказывается недостаточно для подтверждения инфекционного поражения почечного трансплантата, и в этих случаях решающим методом диагностики становится нефробиопсия. Приведенные ниже три клинических наблюдения иллюстрируют сложности диагностики инфекций почечного трансплантата и важную роль морфологического исследования почечной ткани в верификации диагноза.

Наблюдение 1

Полиомавирусная нефропатия трансплантата

*М.А. Корчилава, Я.Г. Мойсюк,
Н.Л. Можейко, И.М. Ильинский*

Больная Г., 1975 г. р. (35 лет), жительница Республики Адыгея, поступила в отделение пересадки почки и печени ФНЦ трансплантологии и искусственных органов с диагнозом: **Состояние после аллотрансплантации почки слева от 15.12.09 г. Острое отторжение. Острая почечная недостаточность. Анурия. Анемия. Гепатит С.**

Из анамнеза известно, что в 1994 г. во время 1-й беременности был выявлен пиелонефрит, в 2001 г. диагностирован хронический пиелонефрит, получала симптоматическую терапию. С декабря 2005 г. отмечен рост азотемии, пациентка наблюдалась и лечилась по месту жительства. С февраля 2006 г. начато лечение программным гемодиализом. 15.12.09 г. больной была выполнена операция АТПП в левую подвздошную область. Послеоперационный период протекал без осложнений, в качестве индукционной терапии дважды вводили симулект. Начальная иммуносупрессивная терапия включала програф, майфортик и кортикостероиды. Нормализация креатинина и мочевины – на 6-е сутки. Была выписана под наблюдение нефролога по месту жительства. Контроль анализов производился 1 раз в 2 недели первые 6 месяцев, в последующем – 1 раз в месяц. Последний контроль анализов – в конце сентября 2010 г.: креатинин – 108 мкмоль/л, концентрация такролимуса в крови – 5,7 нг/мл. С 22.10.10 г. – жидкий стул, со слов больной, «бессчетное количество раз», явления дизурии. Диарея продолжалась в течение 4 дней. Уменьшилось количество мочи, развилась анурия.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Жалобы на слабость, недомогание, отсутствие аппетита, головокружение. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, с землистым оттенком. По органам – без особенностей. Почечный трансплантат маленьких размеров, мягкой консистенции.

Данные лабораторного обследования: гемоглобин – 89 г/л, эритроциты – $3,13 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты – $9,8 \cdot 10^9$ /л, п/я – 37%, с/я – 41%, лимф. – 10%, мо – 9%, тромбоциты – $330 \cdot 10^9$ /л. Мочевина сыворотки – 13,9 ммоль/л, креатинин – 0,68 ммоль/л, К – 4,1 ммоль/л, Na – 132 ммоль/л, Са – 2,39 ммоль/л, Р – 0,66 ммоль/л, билирубин – 9,39 мкмоль/л, АЛТ – 6,3 ЕД/л, АСТ – 11,9 ЕД/л, холестерин – 4,24 ммоль/л. Общий анализ мочи: плотность – 1005; белок – 0,032 г/л, лейкоциты – 15–20 в п/зр. Эритроциты покрывают все поля зрения.

Коагулограмма: АЧТВ – 37 с., протромбиновый инд. – 67%, фибриноген – 4190 мг/л, фибринолитическая активность плазмы >180 с.

Концентрация такролимуса – 7,2 нг/мл.

ЭКГ: синусовая брадикардия. ЧСС – 56 в мин. ЭОС – нормальное положение.

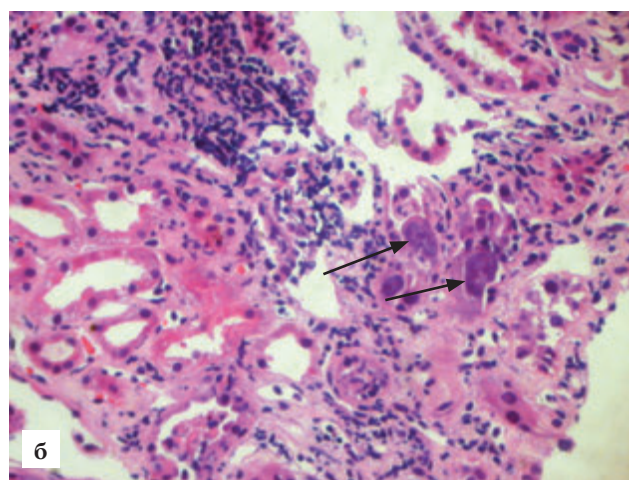
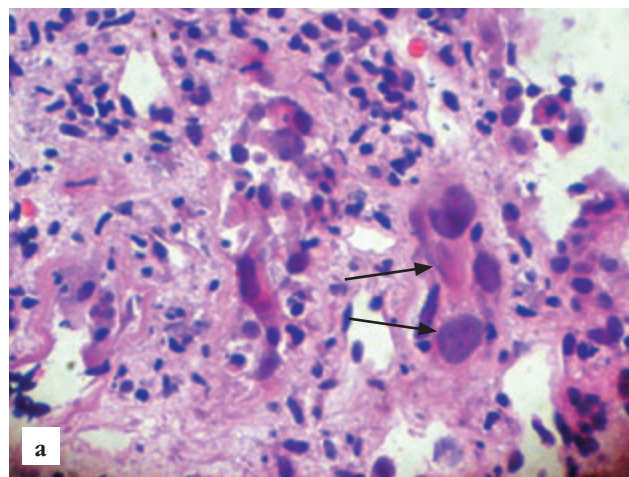


Рис. 1. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками. Во многих канальцах кортикального слоя встречаются крупные эпителиальные клетки, размеры которых в 3–5 раз превышают размеры нормальных эпителиоцитов (стрелка)

Посев мочи: роста нет. ПЦР ДНК CMV – положительный результат.

УЗИ: почечный трансплантат размерами 107 × 52 × 54 мм. V – 154 см³. Экстрауренальная лоханка диаметром 8 мм. УЗДГ сосудов трансплантата: общая артерия Ri – 0,71, сегментарная Ri – 0,69, дуговая Ri – 0,69 (норма).

Для уточнения причины дисфункции трансплантата 29.10.10 г. больной была проведена пункционная биопсия, по данным которой было заподозрено вирусное поражение трансплантата – полиомавирусная нефропатия (рис. 1).

По данным ПЦР-исследования мочи и крови выявлена ДНК полиомавируса в титре 10^6 .

Больная получила сеансы гемодиализа с ультрафильтрацией, курс антибактериальной терапии. Майфортик отменен, доза прографа уменьшена до 8 мг/сут.

В связи с развившимися необратимыми явлениями почечной недостаточности показано продолжение лечения программным гемодиализом по месту жительства.

Комментарий. Полиомавирусная нефропатия (ПВН) является достаточно редким осложнением, развивающимся, по различным данным, у 1–9% реципи-

ентов почечного трансплантата вследствие активации и репликации вируса полиомы, как правило, штамма ВК, и нередко обозначается также как ВК-нефропатия.

Вирус полиомы относится к числу широко распространенных вирусов, в обычных условиях редко вызывающих заболевания. Инфицирование полиомавирусом в большинстве случаев происходит в первые годы жизни человека, и во взрослой популяции серопозитивность достигает 80–90%. Далее оно остается латентным с локализацией вируса в канальцевом эпителии и уротелии почки, и у иммунокомпетентных людей реактивация с возникновением транзиторной незначительной вирурии без клинических проявлений болезни возникает лишь в 5–10% случаев. Исключение составляют ситуации иммунодефицита, и в частности, состояние после трансплантации почки. Нефропатия возникает вследствие реактивации «спящего» в уротелии и/или в паренхиме донорского органа вируса в условиях значительного подавления иммунитета, и частота ее развития во многом зависит от характера и интенсивности иммуносупрессии. Частое развитие полиомавирусной нефропатии связывают с применением такролимуса и/или ММФ, что имело место и в представленном случае. При этом риск этого осложнения повышен именно после трансплантации почки, что связывают с такими возможными предрасполагающими факторами, как повреждение пересаженной почки вследствие ишемии-реперфузии, отторжения или обструкции мочевыводящих путей.

Факторы риска развития ПВН до настоящего времени остаются предметом изучения. Помимо интенсивности иммуносупрессии обсуждается также роль таких факторов риска, как возраст старше 50 лет, мужской пол, совместимость по НЛА-антигенам, ишемическое повреждение трансплантата, использование уретрального стента, наличие других вирусных инфекций и ряда других. Предметом изучения является и потенциальное значение особенностей серологического статуса как донора (высокий титр ВК-антител), так и реципиента (низкий титр ВК-антител).

Особенностью полиомавирусной нефропатии является изолированное нарушение функции трансплантата, которое может выявляться в разные сроки после операции – от 6 дней до 6 лет, но в среднем – через 380 дней. В начальной стадии функция трансплантатированной почки может быть сохранной, и в таких случаях заболевание может быть выявлено лишь при протокольной биопсии. Сложность диагностики ПВН определяется тем, что системные проявления инфекции, и в частности лихорадка, при этом отсутствуют. В типичных случаях отсутствуют и гематурия, и лейкоцитурия. В описываемом наблюдении полиомавирусная нефропатия была выявлена через 10 месяцев после операции уже в далеко зашедшей стадии. Проявления инфекции мочевых путей (дизурия, лейкоцитурия, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево) были, по всей видимости, следствием сопутствующей бактериальной инфекции. Перспективным подходом, позволяющим выявлять ПВН на ранней стадии, является скрининговое цитологическое исследование мочи на десоу-клетки с последующим исследованием ВК-вирурии и виремии методом полимеразной цепной реакции, а при необходимости и выполнением биопсии

трансплантатированной почки у пациентов с высоким риском развития нефропатии.

Морфологическим субстратом полиомавирусной (ВК-вирусной) нефропатии является поражение эпителия канальцев с развитием клеточной воспалительной реакции, напоминающей картину интерстициального нефрита. Уже на ранних стадиях этого процесса можно обнаружить характерные вирусные включения. Чаще всего они выглядят как гиперхромные базофильные внутриядерные включения. Эти изменения, как правило, сочетаются с отеком интерстиция, инфильтрацией его лимфоцитами и плазматическими клетками, а также с явлениями тубулиты. Повреждение канальцев проявляется некрозом отдельных клеток канальцевого эпителия, слущиванием их в просвет канальцев и оголением тубулярной базальной мембраны. В дальнейшем по мере прогрессирования процесса активная воспалительная реакция сменяется развитием нефросклероза.

Несмотря на характерную морфологическую картину при типичном варианте ВК-нефропатии, надежных критериев диагноза при рутинном исследовании не существует. Диагностика особенно затруднена, если вирусные включения немногочисленны или выглядят нетипично. В этих случаях для постановки диагноза ВК-нефропатии необходимо проведение иммуногистохимического исследования с определением соответствующего вирусного антигена.

В описываемом наблюдении имела место типичная морфологическая картина полиомавирусной нефропатии с большим количеством вирусных внутриядерных включений и характерными изменениями клеток канальцевого эпителия, что позволило предположить диагноз вирусного поражения трансплантата даже в отсутствие специальных иммуногистохимических методов. Особенностью течения нефропатии у данной пациентки можно считать быстрое прогрессирование нефропатии с развитием терминальной ХПН в течение месяца с момента последнего нормального анализа мочи. При этом, по данным биопсии, наряду с формированием нефросклероза, который можно считать основным морфологическим субстратом терминальной ХПН, сохранялась достаточно высокая активность процесса с диффузной интерстициальной инфильтрацией и явлениями тубулиты, что, по-видимому, и послужило причиной столь быстро прогрессирующего течения нефропатии.

Наблюдение 2 Туберкулезное поражение почечного трансплантата

*И.Е. Кандидова, Я.Г. Мойсюк,
Н.П. Можейко, И.М. Ильинский*

Большая Г., 1980 года рождения, поступила в отделение пересадки почки и печени ФНЦ трансплантологии и искусственных органов 22.09.10 г. с диагнозом: **Поликистоз почек, ХБП. Состояние после билатеральной нефрэктомии, состояние после трансплантации почки (1994 г.) и трансплантатактонии (2009 г.). Состояние после повторной трансплантации почки, трансплантат в стадии восстановления. Хронический гепатит С.**

Из анамнеза известно, что впервые заболевание почек выявлено в 1989 после обнаружения в анализах мочи изменений в виде протеинурии. Ребенок госпитализирован, был поставлен

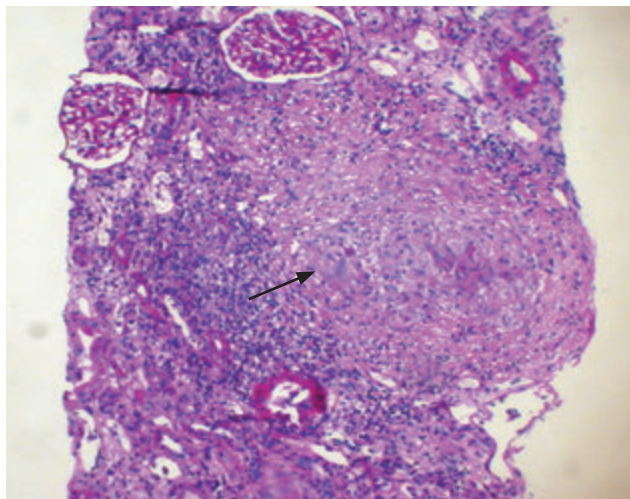


Рис. 2. Специфическая туберкулезная гранулема с признаками начинающегося казеозного некроза. Продуктивная воспалительная инфильтрация вокруг этого очага выражена слабо и состоит из клеток воспалительного ряда с единичными эпителиоидными клетками, гигантской клеткой Пирогова–Лангханса (стрелка)

диагноз поликистоз почек. В этом же году диагностированы признаки почечной недостаточности, и вскоре начато лечение программным гемодиализом. В 1992 г. выполнена билатеральная нефрэктомия. В 1994 г. в РДКБ выполнена операция АТПП. В течение 12 лет трансплантат функционировал удовлетворительно, к 2007 г. функция угасла, и в связи с выраженной интоксикацией выполнена трансплантатэктомия.

В связи с наличием гистосовместимого трансплантата 26.08.10 г. выполнена повторная аллотрансплантация почки. Учитывая высокую степень сенсibilизации, больная с первых суток получала следующую схему иммуносупрессии: АТГ 100 мг/сут в течение 7 дней, програф, метипред, индукция симулектом дважды. Выполнено 4 сеанса плазмафереза. Проводилась профилактика ЦМВ-инфекции цимевеном в дозе 125 мг/сут с последующим переводом на вальцит (450 мг два раза в день). Перед окончанием курса АТГ больной выполнена биопсия трансплантата: данных за отторжение нет. Больной было продолжено лечение гемодиализом в связи с отсроченной функцией трансплантата, причиной которой был острый тубулярный некроз. Постепенно отмечалось нарастание темпа диуреза. 6.09.10 г. при УЗИ отмечается резкое увеличение объема трансплантата, что было расценено как криз отторжения. Начато лечение метипредом в суммарной дозе 1500 мг. На фоне лечения поликлональными антителами развилась панцитопения, что потребовало введения грасальвы (колониестимулирующего фактора). В течение следующей недели диурез восстановился, креатинин снизился до 0,14 ммоль/л. С 20.09.10 г. у больной стали отмечаться эпизоды высокой лихорадки. Многократные бактериальные посевы крови, мочи были отрицательными. Исследование крови на вирусы и грибы дало негативные результаты. Лихорадка оставалась резистентной к сочетанной противовирусной, противогрибковой и антибактериальной терапии. Все это время отмечалась лейкопения. При КТ-исследовании органов грудной клетки данных за воспалительный процесс не получено. При МРТ-исследовании органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия, наличие свободной жидкости в брюшной полости, лимфатические узлы не увеличены. У больной сохранялась лихорадка, в связи с чем начато углубленное исследование на наличие специфического процесса.

Сдан посев мочи на наличие МБТ (НИИ туберкулеза). 26.10.10 г. люминесцентным методом исследования осадка мочи выделены микобактерии туберкулеза (2+). Пациентка проконсультирована физиатром заочно, начата специфическая терапия, включающая в себя стрептомицин, изониазид, этамбутол, офлоксацин; минимизирована иммуносупрессия. На фоне начатой терапии резко ухудшилась функция трансплантата, в связи с чем возобновлено лечение программным гемодиализом. Помимо этого, противотуберкулезная терапия оказала выраженный гепатотоксический эффект (повышение билирубина до 200 мкмоль/л, повышение трансаминаз и ферментов холестаза) и нейротоксический эффект (спутанное сознание, нарушение зрения). Терапия была временно прекращена. Для решения дальнейшей судьбы трансплантата выполнена биопсия. По данным биопсии трансплантата в материале обнаружена специфическая гранулема (рис. 2).

Учитывая сложившуюся клиническую картину, 12.11.10 больной выполнена трансплантатэктомия, иммуносупрессия отменена.

Удаленный трансплантат почки массой 200 г, размерами 11 × 8 × 4 см на диафрагмальной и висцеральной поверхности имел множественные белесовато-желтые образования диаметром от 0,2 до 0,5 см. При морфологическом исследовании в тканях трансплантата были выявлены немногочисленные специфические гранулемы с гигантскими клетками Пирогова–Лангханса (рис. 3, а), а также формирующиеся полости распада, содержащие тканевой детрит и полинуклеарные лейкоциты (рис. 3, б).

В послеоперационном периоде возобновлена противотуберкулезная терапия феназидом, рифампицином и таваником, витаминотерапия (витамин В₆ с целью профилактики нейротоксичности феназида). В течение длительного времени больная получала рекомендуемую схему, однако сохранялась лихорадка, отмечались выраженные симптомы интоксикации. К лечению подключена иммуномодулирующая терапия (курс габрилулина, УФО крови). Состояние стабилизировалось. В связи с появлением признаков застойной сердечной недостаточности (в т. ч. полисерозита) была интенсифицирована программа гемодиализа до 4–5 сеансов в неделю, вводился 20% альбумин, проводилось переливание эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы. При контрольном рентгеновском исследовании органов грудной клетки выявлен выпотной плеврит справа, в связи с чем произведена пункция плевральной полости. Получено 1200 мл светло-желтой жидкости. Выполнить посев на МБТ не удалось по техническим причинам, однако бактериальный посев был произведен. Получен рост *Klebsiella pneumoniae*. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии и появление новых данных бактериального посева, больной модифицирована схема терапии: рифампицин 0,3 (per rectum) однократно в день, феназид 0,25 г дважды, пиразинамид 0,5 г дважды в день, меронем 250 мг/сут, дигоксин 1/2 таб. через день, глицин, витамины группы В, гептрал или урсофальк, линекс, актовегин в/в. В настоящий момент рифампицин отменен в связи с тромбоцитопенией и лейкопенией, по поводу которой 28.01.11 г. была введена тромбоцитарная масса и 1 доза грасальвы.

Данные лабораторного обследования при выписке: гемоглобин – 75 г/л, лейкоциты – 4,0 · 10⁹/л, тромбоциты – 58 · 10⁹/л. ПИ – 76%. Фибриноген – 2744, АЧТВ – 38 с. Мочевина сыворотки – 14,3 ммоль/л, креатинин – 520 мкмоль/л, общий белок – 72 г/л, билирубин – 12,9 мкмоль/л, АЛТ – 30,5 ЕД/л, АСТ – 10,8 ЕД/л, ЩФ – 1082 ЕД/л, ГГТ – 649, холестерин – 3,8 ммоль/л. ЦМВ (ПЦР) отр., прокальцитонин – 0,773 нг/мл. Многократные посевы крови стерильны. Рентгеновское исследование органов грудной клетки: двусторонние изменения легких за счет интерстициального компонента, мелкие очаги уплотнения в верхних долях легких. В связи с наличием интерстициального компонента

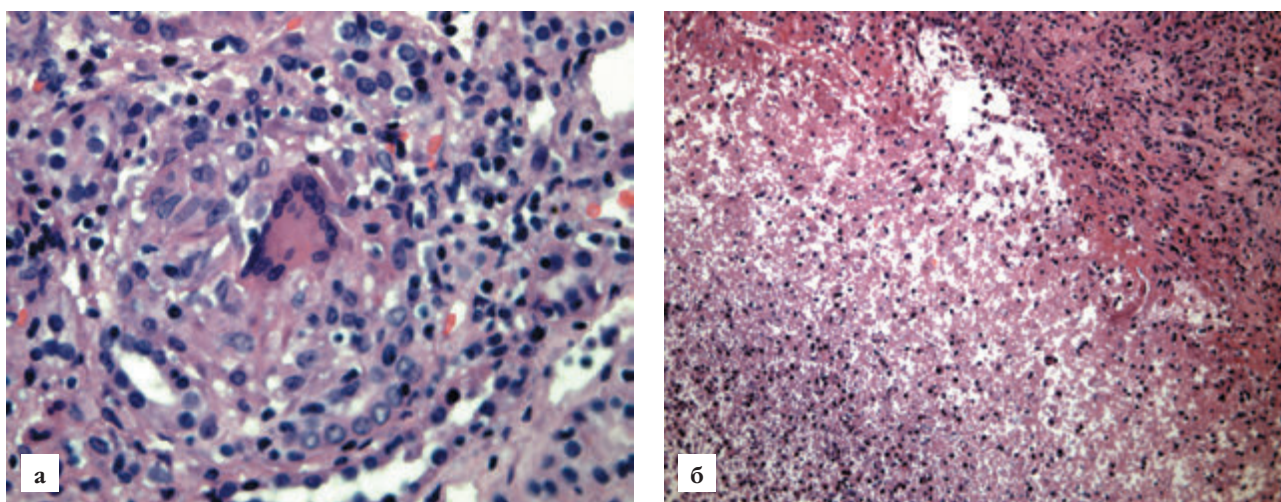


Рис. 3. Морфологическое исследование тканей удаленного трансплантата: а – туберкулезный бугорок с гигантской клеткой Пирогова–Лангханса; б – формирование полостей с распадом, содержащим тканевой детрит и полинуклеарные лейкоциты

говорить о специфическом поражении легких не представляется возможным: ЭКГ-признаки гипертрофии левых отделов сердца, в перикарде около 100 мл жидкости.

Больная получает терапию: феназид 0,25 г/сут, рифампицин 0,15 г/сут (отменен 28.01.2011 г. в связи с тромбоцитопенией), пирразинамид 0,5 г дважды в сутки, меронем 250 мг/сут, линекс, гептрал или урсофальк, дигокин 1/2 таб. ч/д, ренитек, беталок, витамины группы В, 1-альфа Д3 0,25 мкг/сут, актовегин 5,0 мл в/в. Переливание эритроцитарной массы, альбумина по показаниям.

Заключительный диагноз: Поликистоз почек, билатеральная нефрэктомия (1992 г.) Трансплантация почки (1994 г.) и трансплантатэктомия (2009 г.). Повторная трансплантация почки 26.08.10 г. Паренхиматозный туберкулез трансплантата, активная фаза. Трансплантатэктомия от 12.11.10 г. Двусторонняя застойная пневмония. Программный гемодиализ. Состояние после длительной иммуносупрессии. Анемия, астенический синдром. Хронический гепатит С.

Больная была выписана для продолжения лечения программным гемодиализом по месту жительства с рекомендацией продолжить противотуберкулезную терапию с последующей консультацией врача-фтизиатра.

Комментарий. Туберкулез у больных с трансплантированными органами является серьезной клинической проблемой. Известно, что риск развития активного туберкулеза у реципиентов ренального трансплантата в десятки раз превышает соответствующий показатель в общей популяции. Частота активного туберкулеза после ТП зависит от географического положения региона, уровня социально-экономического развития и колеблется от 0,35–1,2% в США до 5–15% в Индии и Пакистане. Летальность у реципиентов с активным туберкулезом очень высока, а значимыми прогностическими факторами риска смерти являются лечение острого отторжения, применение антилимфоцитарных антител и диссеминированный туберкулез.

Источники инфицирования туберкулезом у больных после ТП могут быть различными. Возможно первичное инфицирование воздушно-капельным путем уже после операции, перенос микобактерий с донорским органом, но эти пути передачи считают-

ся редкими. Чаще всего на фоне иммуносупрессии происходит эндогенная реинфекция или экзогенная суперинфекция микобактериями туберкулеза (МБТ). По-видимому, в представленном наблюдении имела место именно реактивация латентной туберкулезной инфекции у пациентки после повторной ТП, получавшей индукционную терапию антилимфоцитарными антителами (что было оправдано, учитывая высокий иммунологический риск).

Особенностью течения туберкулеза у больных с трансплантированной почкой является отсутствие каких-либо характерных симптомов, неспецифичность рентгенологической картины изменений в легких или отсутствие рентгенологических признаков поражения легочной ткани, сложность микробиологического подтверждения туберкулезной инфекции. Нередко в начальном периоде заболевания «лихорадка неясного генеза» является единственным симптомом активного туберкулеза у реципиентов ренального трансплантата. В обсуждаемом случае длительное повышение температуры тела, устойчивое к антибактериальной терапии, заставило начать специальное обследование с целью выявления туберкулеза. В ситуации, когда этиология инфекционного осложнения остается неясной, не следует забывать о гистологических методах исследования. Биопсия измененной кожи и подкожной клетчатки, увеличенных лимфатических узлов, трансбронхиальная биопсия легочной ткани и в ряде случаев биопсия почечного трансплантата могут стать ключом к правильному диагнозу. В представленном наблюдении гистологическое исследование биоптата трансплантированной почки, а затем удаленного трансплантата в сочетании с выявлением МБТ в моче методом люминесцентной микроскопии стало решающим в подтверждении туберкулеза.

Лечение туберкулеза в посттрансплантационном периоде также является нелегкой задачей. Необходимо учитывать не только гепато-, нефро- и нейротоксичность противотуберкулезных препаратов, но и взаимодействие рифампицина с ингибиторами кальциневрина. У больной Г. терапию затруднила и индивидуальная

непереносимость ряда специфических препаратов. К сожалению, тяжелое течение туберкулезной инфекции нередко приводит к необходимости трансплантатаэктомии. Но и удаление трансплантата с отменой иммуносупрессивной терапии не всегда улучшает клиническую ситуацию. По-видимому, первоочередной задачей должен быть тщательный скрининг кандидатов на трансплантацию с целью выявления латентного туберкулеза и химиопрофилактика изониазидом (возможно, и двумя препаратами) с первого дня после трансплантации у больных группы риска. К факторам риска можно отнести туберкулезные контакты в анамнезе, затяжные пневмонии и плевриты, неясные эпизоды повышения температуры тела до ТП, рентгенологические признаки перенесенного туберкулеза органов дыхания и положительные результаты туберкулиновой пробы.

Наблюдение 3 Острый бактериальный тубулоинтерстициальный нефрит пересаженной почки

*Е.И. Прокопенко, Е.О. Щербаклова, А.В. Ватазин,
А.А. Смоляков, Р.О. Кантария, А.Б. Зулькарнаев*

Больной Л., 1947 г. р., житель г. Ивантеевка Московской обл., профессия – анестезиолог-реаниматолог, впервые обратился в МОНКИ им. М.Ф. Владимирского осенью 2009 г. с уровнем креатинина сыворотки 686 мкмоль/л, СКФ 10,2 мл/мин. Диагноз: **Хронический гломерулонефрит (морфологически не подтвержденный). Нефролитиаз. ХБП 5-й ст. Артериальная гипертензия. Анемия.**

Впервые изменения в анализах мочи в виде небольшой протеинурии выявлены в 2000 г., УЗИ почек: в 2000 г. – без патологических изменений, в 2002 г. – дистанционная ударно-волновая литотрипсия по поводу нефролитиаза. В дальнейшем наблюдался нерегулярно. В 2006 г. впервые обнаружено повышение креатинина сыворотки (со слов пациента), артериальная гипертензия. Обращался в ГКБ им. С.П. Боткина, однако назначенное обследование не выполнил. Антигипертензивные препараты принимал нерегулярно.

В декабре 2009 г. больному имплантирован перитонеальный катетер, начат перитонеальный диализ. 20.01.2010 г. выполнена аллотрансплантация трупной почки. Функция ренального трансплантата первичная, снижение сывороточного креатинина до 0,13 ммоль/л – на 5-е сутки после операции. Иммуносупрессивная терапия: симулект по 20 мг – 0-е и 4-е сутки, метилпреднизолон в/в – суммарная доза 1,5 г, програф в стартовой дозе 10,5 мг (0,15 мг/кг), селлсепт 2 г, преднизолон 30 мг. Концентрация такролимуса в крови на 4-е сутки – 9,4 нг/мл.

Течение раннего посттрансплантационного периода – без существенных особенностей. ДНК герпетических вирусов в крови не обнаружена. С 10-х суток начата профилактика ЦМВ-инфекции вальцитом в дозе 450 мг/сут. Посевы крови и посевы из послеоперационной раны стерильны. В моче получен рост *E. faecium* 10³ КОЕ/мл, чувствительного к фторхинолонам. Проведен курс лечения таваником. При последующем исследовании – в моче роста нет.

Перед выпиской из стационара 19.02.2010: Т тела – N; АД – 140/90 мм рт. ст., суточный диурез – 3,1 л, гемоглобин – 105 г/л, лейкоциты крови – 7,5 · 10⁹/л. В моче – 2–3 лейкоцита в п. зр. Посев мочи роста не дал. Креатинин сыворотки – 0,13 ммоль/л, мочевины – 8,3 ммоль/л, УЗИ трансплантата – норма. Концентрация такролимуса в крови – 9,8 нг/мл. Доза прографа – 11 мг/сут.

Рекомендовано продолжить прием прографа, ММФ, преднизолон 20 мг/сут с постепенным снижением дозы, вальцита, лозартана, амлодипина, кваматела (в связи с язвенной болезнью желудка).

26.02.10 г. (через неделю после выписки) – резкое ухудшение состояния: повышение температуры тела до 39–40 °С, снижение АД до 70/40–80/50 мм рт. ст., снижение диуреза. 27.02.10 г. врачами районной больницы на дому проводилась инфузионная терапия, пациент принимал амоксициклав. Несмотря на лечение, сохранялась лихорадка, гипотония, олигурия. Креатинин сыворотки вечером 27.02.10 г. – 0,47 ммоль/л.

Утром 28.02.10 г. больной доставлен в центр трансплантации и диализа МОНКИ. При поступлении в стационар 28.02.2010 г. жалобы на выраженную слабость, снижение диуреза. Общее состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, отеков нет. Температура тела – 38 °С. В легких дыхание везикулярное, хрипов не слышно. ЧД – 14 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС – 90 в 1 мин, АД – 80/50 мм рт. ст. (без приема гипотензивных препаратов). Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Перистальтика выслушивается. Диареи нет. Мочеиспускание свободное, безболезненное, редкое. Суточный диурез – 500 мл. Ренальный трансплантат при пальпации обычной консистенции, безболезненный.

Данные лабораторного обследования: гемоглобин – 105 г/л, эр. – 3,23 · 10¹²/л, лейкоциты – 44,0 · 10⁹/л, тромбоциты – 237 · 10⁹/л. Общий ан. мочи: плотность – 1015, сол.-желтая, прозрачность полная, реакция щелочная, белок – 0,3 г/л, глюкоза – нет, лейкоциты – 0–1 в п. зр., эритроциты – 0–1 в п. зр. Посевы мочи и крови от 29.02.2010 г. – роста нет. Мочевина сыворотки – 17,8 ммоль/л, креатинин – 0,31 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, калий – 4,4 ммоль/л, общий белок – 62 г/л, альбумин – 38 г/л, глюкоза – 5,2 ммоль/л, билирубин – 3,3 мкмоль/л, АЛТ – 21 ЕД/л, АСТ – 12,5 ЕД/л, ЛДГ – 156 ЕД/л. Маркеры ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса не выявлены. ПЦР с кровью от 29.02.10 г. на ДНК CMV, EBV, VZV, HSV-1, -2, HHV-6 и -7 – отрицательный результат.

При рентгенографии грудной клетки, ЭКГ и эхокардиографии существенных патологических изменений не обнаружено. УЗИ и УЗДГ трансплантата: размеры пересаженной почки обычные, контуры ровные, четкие; дифференциация на слои сохранена; корковый слой в средней трети до 18 мм; ЧЛС не расширена; жидкостных образований нет; ПА 6 мм, Vs 81, Vd 30, RI 0,6. Междольевые артерии: Vs 31, Vd 9, RI 0,72, диастола имеется на всем протяжении. Междольковые артерии: Vs 18, Vd 8, RI 0,52 (норма).

Принимая во внимание лихорадку, картину крови и клинику эндотоксического шока, предполагалось развитие у больного после ТП инфекционного осложнения, по-видимому – бактериального. Была снижена доза ММФ до 1 г/сут. Начато лечение антибиотиками широкого спектра – ванкомицином и меронемом, а также инфузионная терапия – с частичным эффектом: стабилизация гемодинамики, снижение температуры тела до субфебрильной, уменьшение лейкоцитоза до 11 · 10⁹/л, восстановление адекватного диуреза – 2,2 л/сут, снижение сывороточного креатинина до 0,24–28 ммоль/л на 4-е сутки лечения.

Однако локализация инфекционного очага оставалась неясной, сохранялась дисфункция почечного трансплантата, и 03.03.10 г. выполнены РКТ грудной клетки и брюшной полости и биопсия почечного трансплантата.

Заключение по результатам РКТ. Имеются очаговые изменения в паренхиме трансплантата почки – мелкие кисты? Собственные почки – вторично-сморщенные, с наличием в них мелких кист. Легочная ткань без очаговых и инфильтративных изменений.

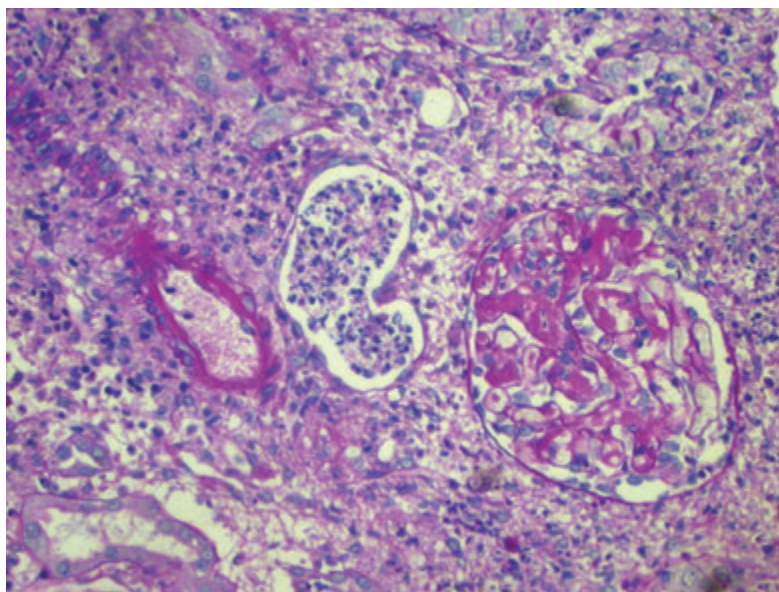


Рис. 4. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками с преобладанием нейтрофилов. Отек интерстиция. Многие каналцы содержат лейкоцитарные цилиндры

Определяется дополнительное образование в области бифуркации левого главного бронха, для уточнения характера которого показана бронхоскопия. Фибробронхоскопия: при осмотре трахеи и бронхов данных за опухолевый процесс не получено.

Исследование почечного биоптата. В препарате 10 клубочков. В одном клубочке, расположенном в зоне плотной нейтрофильной инфильтрации, отмечается тромбоз капиллярных петель. Остальные клубочки выглядят малоизмененными. Отек интерстиция, диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками с преобладанием нейтрофилов. Многие каналцы содержат лейкоцитарные цилиндры. Имеется участок практически полностью разрушенной почечной ткани с массивной нейтрофильной инфильтрацией в этой области. Большая часть канальцев в этой зоне некротизированы. Артерии – умеренный артериосклероз. Артериолы – без особенностей.

Иммунофлюоресценция: IgG, IgA, IgM, C3, C4d – негативно.

Заключение. Острый пиелонефрит трансплантата с элементами абсцедирования (рис. 4).

Продолжена терапия ванкомицином и меронемом, к лечению добавлен флюконазол. 06.03.10 г. и 08.03.10 г. проведены сеансы селективной адсорбции эндотоксина грамотрицательных бактерий (колонки «Тогапутхин»), после чего отмечена стойкая нормализация температуры тела, дальнейшее снижение креатинина сыворотки. Во время стационарного лечения ни в одном из анализов мочи не было повышенного количества лейкоцитов. В конце марта 2010 г. пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, с хорошей функцией почечного трансплантата. При последующем наблюдении инфекционных эпизодов не было. В течение года наблюдения самочувствие удовлетворительное, АД – 135/85 мм рт. ст. Гемоглобин – 122–125 г/л. В общем анализе мочи – 2–3 лейкоцита в п. зр. Сывороточный креатинин – 0,12–0,14 ммоль/л. Концентрация такролимуса в крови – 7,2–8,5 нг/мл. Доза прографа – 8 мг/сут. Доза преднизолон – 7,5 мг/сут.

Комментарий. Инфекции мочевой системы являются наиболее часто встречающимся видом инфекционных осложнений после ТП. Они развиваются у 40–60%

реципиентов ренального трансплантата, при этом почти у 15% больных отмечается бактериемия. Факторами, способствующими развитию инфекций мочевой системы после ТП, являются претрансплантационная инфекция мочевых путей, длительное использование уретральных катетеров, мочеточниковых стентов, рефлюкс в области неоуретероцистоанастомоза, атония мочевого пузыря, посттрансплантационные урологические осложнения и иммуносупрессивная терапия.

Диагностика инфекций мочевой системы у реципиентов ренального трансплантата обычно не представляет затруднений, а исход их при своевременно начатом адекватном лечении чаще всего благоприятен. Но у ряда больных пиелонефрит трансплантата и инфекции мочевыводящих путей склонны к частому рецидивированию. Возникновению рецидивов могут способствовать персистирующие нарушения уродинамики (в том числе доброкачественная гиперплазия предстательной железы у пациентов мужского пола), наличие очагов хронической инфекции (простатит, гинекологические воспалительные заболевания, хронический пиелонефрит и нагноившиеся кисты собственных нефункционирующих почек), посттрансплантационный сахарный диабет. Поэтому важными направлениями лечения инфекций мочевой системы помимо направленной антибактериальной терапии является обеспечение нормального пассажа мочи, коррекция метаболических нарушений и санация хронических очагов инфекции. Больным с рецидивами мочевой инфекции необходим микробиологический мониторинг мочи и лечение бессимптомной бактериурии.

Особенностью представленного клинического случая является бурное развитие и тяжелое течение острого бактериального тубулоинтерстициального нефрита трансплантата с развитием бактериемического шока и ОПН. При этом у пациента кроме иммуносупрессивной терапии не было явных факторов риска развития посттрансплантационных инфекций мочевой системы.

В данном случае оправданным представляется использование термина «бактериальный интерстициальный нефрит», а не «пиелонефрит», поскольку вовлечения почечной лоханки в воспалительный процесс, по-видимому, не было и возбудитель попал в почечную ткань не восходящим, а скорее гематогенным путем. Отсутствие лейкоцитурии (при неоднократном исследовании мочи), отрицательные данные микробиологического исследования мочи и нормальная ультразвуковая картина ренального трансплантата у пациента с клинической картиной бактериемического шока затруднили диагностику. Доказать бактериальное поражение трансплантированной почки удалось только с помощью гистологического исследования нефробиоптата.

Хотя идентифицировать возбудителя и определить его чувствительность к антибактериальным препаратам не удалось, лечение антибиотиками широкого спектра (ванкомицин и меропенем) в сочетании с селективной адсорбцией эндотоксина грамотрицательных бактерий и инфузионной терапией оказалось успешным. Инфекционный процесс был купирован, функция трансплантата полностью восстановилась. Данное на-

блюдение демонстрирует возможность молниеносного развития и тяжелого течения бактериальной инфекции ренального трансплантата, осложненной бактериемическим шоком, у стабильного пациента без очевидных факторов риска.

Таким образом, поражение трансплантата может быть вызвано различными возбудителями – вирусами, бактериями, микобактериями туберкулеза, а также грибами и паразитами. Для установления точного диагноза необходимо использование комплекса различных методов обследования (клинических, лабораторных, визуализирующих), в том числе раннее выполнение биопсии пересаженной почки, если причина дисфункции трансплантата остается неясной по результатам неинвазивных исследований. Своевременная этиологическая диагностика при инфекционных поражениях пересаженной почки имеет огромное значение, поскольку лишь целенаправленная антимикробная терапия способна спасти трансплантат, а нередко и жизнь больного.

Дата получения статьи: 27.04.11
Дата принятия к печати: 23.06.11