

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Инфекции мочевыводящих путей у реципиентов трансплантата почки

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск БелМАПО

2022

УДК 616.61-089.843:616.6-022

ББК 56.9+55.14+54.547

Р 84

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 03.12.2022 (протокол № 9)

Авторы:

Носик А.В., доцент кафедры трансплантологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук;
Пикиреня И.И., заведующий кафедрой трансплантологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент;

Коротков С.В., доцент кафедры трансплантологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент;

Штурч И.П., доцент кафедры трансплантологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент;

Калачик О.В., профессор кафедры трансплантологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор;

Руммо О.О., директор ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» доктор медицинских наук, профессор, академик НАН РБ;

Рецензенты:

Байко С.В., профессор 1-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор;

Кафедра хирургических болезней № 1 УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Инфекции мочевыводящих путей у реципиентов

трансплантата почки: Учеб.-метод. пособие/ А.В. Носик и др.

Р84 - Минск: БелМАПО, 2022.- 30 с.

ISBN 978-985-584-799-2

В учебно-методическом пособии приведены основные данные об эпидемиологии, этиологии и микробиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике, лечении и профилактике инфекции мочевыводящих путей у пациентов после трансплантации почки.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Урология» и «Нефрология»; повышения квалификации врачей-хирургов, врачей-урологов, врачей-нефрологов, а также клинических ординаторов и врачей-интернов.

УДК 616.61-089.843:616.6-022

ББК 56.9+55.14+54.547

ISBN 978-985-584-799-2

© Носик А.В. [и др.], 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение	5
Глава 1. Эпидемиология и патогенез инфекций мочевыводящих путей среди реципиентов трансплантата почки	6
<i>Влияние инфекции мочевыводящих путей на результаты трансплантации почки.....</i>	<i>7</i>
<i>Патогенез инфекции мочевыводящих путей и факторы риска.....</i>	<i>8</i>
Глава 2. Классификация и клинические проявления ИМП у реципиентов трансплантата почки.....	11
<i>Микробиология инфекции мочевыводящих путей у реципиентов трансплантата почки.....</i>	<i>15</i>
Глава 3. Профилактика, диагностика и лечение ИМП у реципиентов трансплантата почки.....	17
<i>Профилактика бактериальным ИМП у реципиентом почечных трансплантатов</i>	<i>17</i>
<i>Диагностика инфекции мочевыводящих путей</i>	<i>18</i>
<i>Лечение ИМП у реципиентом почечных трансплантатов</i>	<i>20</i>
Тестовые задания.....	25
Заключение.....	27
Литература.....	28

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AST – американское общество трансплантологов;
EAU – Европейская ассоциация урологов;
БелМАПО – государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;
ББ – бессимптомная бактериурия;
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
МП – мочевого пузыря;
ОПТП – острый пиелонефрит трансплантата;
ПЗТ – почечно-заместительная терапия;
СД – сахарный диабет;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно отмечается рост числа пациентов с утратой функции почек вследствие различных причин. Это провоцирует рост численности пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии. Существует 3 вида почечно-заместительной терапии (ПЗТ): гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки. Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в диализотерапии, трансплантация почки остается оптимальным методом ПЗТ, который увеличивает сроки выживаемости пациентов и значительно улучшает качество жизни страдающих терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Одним из наиболее частых типов осложнений после трансплантации является развитие инфекционных осложнений, а среди всех осложнений данного типа наибольшую долю занимает развитие инфекций мочевыводящих путей. Это связано с рядом факторов. Применение же иммуносупрессивной терапии предрасполагает к осложненному течению послетрансплантационного периода. Развитие инфекции мочевыводящих путей после трансплантации почки является значимой медицинской и социо-экономической проблемой увеличивающей заболеваемость смертность пациентов после трансплантации почки, сопряжена с факторами снижающими сроки функционирования трансплантата, качество жизни реципиентов почечного аллогraftа и увеличением экономических затрат на лечение данной категории пациентов.

Глава 1. Эпидемиология и патогенез инфекции мочевыводящих путей среди реципиентов трансплантата почки

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является значимой медицинской проблемой как для общественного здравоохранения в целом, так и для трансплантационной нефрологии в частности. ИМП является второй по распространённости среди взрослого населения земного шара и включает до 25% всех эпизодов инфекционных заболеваний. В Соединенных Штатах Америки среди инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ИМП занимают четвертое место. Лечение и профилактика инфекций мочевыводящих путей составляет существенную статью расходов системы здравоохранения различных стран. ИМП у реципиентов трансплантата почки остается одной из основных причин заболеваемости и смертности, связана со значимым снижением сроков функционирования трансплантата и выживаемости пациентов. Несмотря на совершенствование хирургической техники, антимикробной профилактики, протоколов иммуносупрессивной терапии и гигиено-санитарных мероприятий в лечении пациентов после трансплантации почки, инфекции мочевыводящих путей остаются основным типом инфекционных осложнений у данной группы пациентов и в 30% случаев приводят к развитию уросепсиса. Распространенность ИМП среди реципиентов почечного аллографта значительно варьирует от 7% до 80%, что связано с трудностями единого определения различных категорий ИМП от бессимптомной бактериурии, различия возможностей диагностики, периодичности наблюдения пациентов, географической локации и антимикробных профилактических режимов. Эпизод симптоматической ИМП чаще определяется в первые 2 года после трансплантации, в сравнении с промежутком 2-5 лет после операции (42% против 34%). Особенностью ИМП у реципиентов трансплантата почки является их высокая склонность к рецидивированию. По данным литературы, повторный эпизод ИМП с тем же возбудителем встречается в 4-72% случаев.

Влияние инфекции мочевыводящих путей на результаты трансплантации почки

Наличие связи между развитием эпизода ИМП либо бессимптомной бактериурии (ББ) и снижением функции трансплантата почки, снижением сроков функционирования трансплантата, или повышением заболеваемости и смертности реципиента остается неоднозначной. Видимо, это можно так же адресовать отсутствию четких дефиниций категорий ИМП во время проведения большинства опубликованных исследований. В литературе представлены исследования, показывающие значимое снижение функции трансплантат почки при развитии ИМП как в течении первого года наблюдения, так и в течении пятилетнего периода. Однако, результаты других исследований, которые проводились в тоже время и не уступали в мощности, не выявили значимого повышения сывороточного креатинина у пациентов, перенесших ИМП, ни через 1 год, ни через 5 лет наблюдения. К тому же, данные одного из исследований не показали разницы между уровнем креатинина через 5 лет у пациентов без ИМП, перенесших 1 эпизод ИМП, и реципиентов страдающих рецидивирующей ИМП. Если анализировать данные выживаемости, то исследования, проведенные в 1990-х и начале 2000-х годах, демонстрируют, что повышение рисков потери трансплантат почки были либо статистически не значимо, либо достигало относительного риска в 3,6 раза. При этом смертность пациентов либо не оценивалась, либо относительный риск увеличивался в 3,5 раза. Однако, исследования, проведенные позднее 2010 года, декларируют отсутствие статически значимого снижения сроков функционирования трансплантата и выживаемости пациентов, перенесших ИМП.

Часть исследований, более детально характеризуя нюансы ИМП после трансплантации почки, свидетельствовала, что снижение функции почечного аллографта и сроков функционирования трансплантата ассоциировано лишь с развитием ИМП в первые 3 месяца после операции или с осложненным течением ИМП в виде острого пиелонефрита трансплантата (ОПТП).

Несмотря на дискутабельность данного вопроса, большинство исследований говорит о влиянии на результаты трансплантации, росте экономических затрат на лечение, снижении качества жизни пациентов и повышении рисков развития иных

осложнений (отторжения трансплантата, бактериемия, цитомегаловирусная инфекция) при развитии ИМП после трансплантации почки.

Патогенез инфекции мочевыводящих путей и факторы риска

Развитие ИМП проходит несколько стадий.

Первой стадией является **контаминация мочевыводящих путей уропатогеном**. Выделяют несколько путей попадания возбудителя в мочевыводящие пути. Наиболее частым является так называемый «восходящий» путь контаминации, когда сначала патоген колонизирует дистальную уретру, попадая из окружающих тканей. Это облегчается наличием таких факторов как постоянная катетеризация, использование спермицидных средств контрацепции. Далее уропатоген контаминирует и колонизирует уротелий мочевого пузыря, а при недостаточном иммунном ответе и наличии факторов риска, патоген контаминирует и повреждает уротелий чашечно-лоханочной системы почки. Развитие ИМП и контаминации мочевого пузыря и почки зависит от наличия на поверхности патогена специфических адгезивных белковых структур – пилей (фимбрии или ворсинки), задействующих в своей сборке путь шаперон-ашер. Семейство данных пилей позволяет уропатогену напрямую взаимодействовать с клетками эпителия мочевого пузыря, состоящего из зонтичных, промежуточных и базальных клеток. Большинство пилей взаимодействует с молекулами уроплакинов, массивно экспрессированных на поверхности уротелия и обеспечивающих защиту от токсического действия компонентов мочи. Кроме уроплакинов в качестве рецепторов пилей могут выступать и другие молекулы на поверхности уротелия, к примеру, интегрины. Адгезия позволяет целенаправленно повреждать клетки уротелия продуцируемыми токсинами и получать нутритивные факторы, необходимые для жизнедеятельности уропатогена. В ответ на повреждение уротелия развивается воспалительный ответ, задействующий преимущественно резидентные нейтрофилы. Таким образом, для дальнейшего развития ИМП необходимы **мультиплификация патогена и формирование защиты от иммунной системы**. Формирование защиты происходит преимущественно 3 путями. Первый – это активация актина при адгезии

патогена к поверхности клетки уротелия и интернализация возбудителя в цитоплазму клетки, что делает его недоступным для распознавания клетками иммунной системы. Второй – это изменение морфологии клетки патогена, чаще приводящее к филаментации клетки. Данный процесс заключается в блокировании формирования разделительного кольца и деления бактериальной клетки. В результате патоген становится недоступным для распознавания клетками иммунной системы. Третий механизм защит патогена – это формирование биопленок. Многие экстрацеллюлярные субстанции позволяют формировать скаффолды с многоклеточным бактериальным сообществом, защищенным от клеток иммунной системы, антимикробных лекарственных средств и других воздействий. Схема патогенеза ИМП в нижних

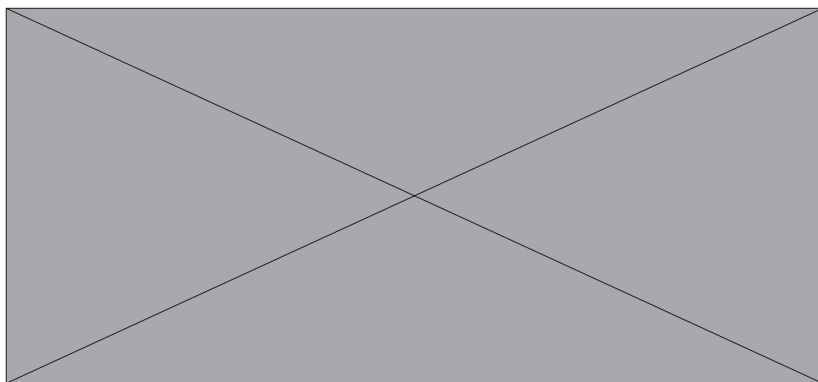


Рис.1. *Схема патогенеза инфекции мочевыводящих путей в нижних мочевыводящих путях.*

мочевыводящих путях представлена на рисунке 1. Все перечисленное позволяет **мигрировать уропатогену в почку**. Этот процесс облегчен при трансплантации отсутствием естественных сфинктеров между мочевым пузырем и мочеточником, и значимым снижением длины мочеточника трансплантата. Колонизация почки сопровождается повреждением уротелия чашечно-лоханочной системы, собирательных трубочек и извитых канальцев. Последнее позволяет уропатогену проникнуть в кровяное русло и вызвать бактериемию.

Можно выделить следующие факторы риска развития ИМП при трансплантации почки – прием иммуносупрессивной тера-

пии, женский пол, ИМП в анамнезе, сексуальное поведение, вагинальные инфекции, сахарный диабет, ожирение, генетическая предрасположенность, нарушения уродинамики, почечная недостаточность, наличие стентов и других инородных тел. В течении жизни многие пациенты получают лечение антибактериальными препаратами, в том числе и по поводу ИМП. Это является фактором риска изменения вагинального или кишечного микробиома, а также способствует селекции резистентных штаммов микроорганизмов. Это может приводить к занятию ниши и длительной колонизации резистентными уропатогенами, что затрудняет лечение данной категории пациентов.

Глава 2. Классификация и клинические проявления ИМП у реципиентов трансплантата почки

Существует большое количество классификаций инфекций мочевыводящих путей. К примеру, широко распространены классификации Centres for Disease Control and Prevention (CDC), Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Food and Drug Administration (FDA). Однако, все они имеют ряд недостатков в классификации и структурировании большого разнообразия инфекционных проявлений, факторов риска, прогноза течения инфекционного процесса и выбора тактики лечения. Наиболее современной и широко адаптированной является классификация Европейского общества урологов (EAU) основывающаяся на клинической картине ИМП, анатомическом уровне ИМП, тяжести ИМП, категоризирующая факторы риска и антимикробную терапию ИМП.

Эта классификация включает следующие клинические проявления инфекции мочевыводящих путей: цистит, пиелонефрит, тяжелый пиелонефрит, уросепсис, тяжелый уросепсис, уросептический шок. Данные категории и их клинические различия представлены в таблице 1.

Классификация EAU так же включает систему категоризации факторов риска тяжелого течения ИМП. Эта система имеет аббревиатуру ORENUC, где каждая буква определяется категорию факторов риска. Система ORENUC и факторы риска осложненного течения ИМП представлены в таблице 2.

Однако, данная классификация не подходит для определения прогноза и тактики лечения пациента после трансплантации почки в виду нарушения анатомического разобщения нижних и верхних мочевыводящих путей (формирование искусственного соустья мочеточника и мочевого пузыря, снижение длины мочеточника), и наличия такого перманентного фактора риска как иммуносупрессивная терапия. К тому же классификация EAU включает явление бессимптомной бактериурии лишь как фактор риска осложненного течения ИМП, что может быть не совсем корректно для пациентов после трансплантации почки.

Таблица 1. Клиническая классификация и симптоматика ИМП.

Акроним	Клиническая категория	Симптомы
CY-1	Цистит	Дизурия, поллакиурия, urgency, иногда неспецифические симптомы
PN-2	Пиелонефрит	Лихорадка, боль и отек поясницы, иногда неспецифические симптомы, с или без CY
PN-3	Тяжелый пиелонефрит	PN-2 с тошнотой и рвотой, с или без CY
US-4	Уросепсис	Температура >38°C или <36°C, ЧСС>90 уд, ЧД>20 в мин, Лейкоциты >12x10 ³ кл/мл или <4x10 ³ кл/мл, с или без симптомов PN и CY
US-5	Тяжелый уросепсис	US-4 с органной дисфункцией, гипоперфузией или гипотензией
US-6	Уросептический шок	US-4 или US-5 с органной гипоперфузией, резистентной к адекватной инфузионной терапии

Более целесообразным представляется применение классификации ИМП Американского общества трансплантологов (AST), включающая 4 категории (бессимптомная бактериурия, острый цистит, острый пиелонефрит/осложненная ИМП, рецидивирующая ИМП) и представлена в таблице 3.

Бессимптомная бактериурия предполагает обнаружение уропатогена в количестве >10⁵ КОЕ/мл при отсутствии как симптомов со стороны урогенитальной системы, так и системных проявлений. Данное явление связывается с контаминацией образца мочи перинеальной флорой или с колонизацией мочевыводящего тракта без признаков патологического инфекционного процесса. Если развитие ИМП у реципиентов почечного трансплантата влияет на результаты трансплантации, то обнаружение бессимптомной бактериурии может носить защитный характер, препятствуя развитию патогенных микроорганизмов.

Таблица 2. Классификация факторов риска тяжелого течения ИМП ORENUC.

Категория	Определение	Пример
O	Нет известных факторов риска	
R	Факторы риска рецидива ИМП, но нет факторов риска тяжелого течения	Сексуальное поведение (частота, применение спермицид) Постменопауза Контролируемый СД
E	Экстраурогенитальные факторы, которые ухудшают прогноз течения и лечения	Недоношенность, Новорожденный Беременность Мужской пол Неконтролируемый СД Иммуносупрессия
N	Нефропатические факторы, которые ухудшают прогноз течения и лечения	Почечная недостаточность Поликистозная нефропатия Интерстициальный нефрит
U	Урологические факторы (корректируемые), которые ухудшают прогноз течения и лечения	Обструкция конкрементом Контролируемые нейрогенные расстройства МП Кратковременный наружный мочевого катетер Бессимптомная бактериурия
C	Постоянная мочевого катетеризация либо некорректируемые урологические факторы, которые ухудшают прогноз течения и лечения	Длительный наружный мочевого катетер Неразрешенная обструкция Неконтролируемые нейрогенные расстройства МП

Таблица 3. Классификация ИМП у реципиентов почечного аллографта Американского общества трансплантологов.

Классификация	Описание	Лабораторные исследования
Бессимптомная бактериурия	Нет локальных или системных признаков инфекции	$>10^5$ КОЕ/мл уропатогена
Острый цистит	Дизурия, urgency и/или поллакиурия, боль над лобком, но отсутствие системных проявлений, отсутствие уретеральных стентов, нефростомы, хронического мочевого катетера	>10 лейкоцитов в мл мочи $>10^3$ КОЕ/мл уропатогена
Острый пиелонефрит	Лихорадка, озноб, недомогание, нестабильность гемодинамики, лейкоцитоз, боль в области трансплантата, бактериемия уропатогеном	>10 лейкоцитов в мл мочи $>10^4$ КОЕ/мл уропатогена
Рецидивирующая ИМП	более 3 эпизодов ИМП в течении 12 месяцев	см. выше

Острый цистит включает значимый рост уропатогена, выявляемый культурально, и такие симптомы патологии нижних мочевых путей как дизурия, поллакиурия, urgency мочеиспускания или боли над лобком, но без системных проявлений инфекционного процесса. При этом диагностически значимым является количество $>10^3$ КОЕ/мл мочи микроорганизма, способного вызвать ИМП.

Если же данные симптомы сопровождаются хотя бы одним системным проявлением инфекционного процесса (лихорадка, озноб, недомогание, лейкоцитоз, нестабильность гемодинамики, тахикардия) или локальным изменением в области трансплантата (боль, отек, напряжение мышц передней брюшной стенки), следует думать о развитии пиелонефрита почечного аллографта. Стоит отметить, что при развитии пиелонефрита трансплантата, дизурических расстройств может и не быть. К данной категории

относятся все ИМП с наличием хотя бы одного фактора риска (морфо-структурные и функциональные аномалии), задействование соседних органов (к примеру простатит), наличие внутренних и наружных дренажей мочевыводящих путей.

Рецидивирующая ИМП может быть как релапсом одного возбудителя, так и реинфекций. Диагностический критерий – это минимум 3 эпизода культурально-подтвержденной ИМП за 12 месяцев.

Необходимо отметить, что цистит или пиелонефрит у пациентов после трансплантации почки обычно сопровождаются пиурией. Отсутствие пиурии требует определения тактики уточнения альтернативного диагноза.

Небольшая часть ИМП может сопровождаться снижением количества уропатогена до 10^4 КОЕ/мл и даже ниже. Не все лаборатории могут давать результат ниже порога в 10^4 КОЕ/мл, что может приводить к ложноотрицательным результатам и задержке в лечении пациента.

Микробиология инфекций мочевыводящих путей у реципиентов трансплантата почки

Наиболее частыми возбудителями ИМП у пациентов после трансплантации почки являются грамотрицательные бактерии, которые составляют от 50% до 90% всех патогенов. Среди них чаще определяется *Esherichia coli*, как и в общей популяции. Другими часто выявляемыми патогенами являются *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, штаммы *Pseudomonas*, и *Staphylococcus saprophyticus*. Необходимо отметить, что если *E. coli* является наиболее частым возбудителем ИМП, то *Klebsiella sp.* обладает большей склонностью к колонизации уротелия. Превалирование того или иного возбудителя отличается в различные сроки после трансплантации почки. Так, некоторые исследования показывают, что в первый месяц после трансплантации наиболее частым патогеном являются *Enterococcus spp.*, которые могут составлять до 30% всех возбудителей ИМП. Среди потенциальных факторов, способствующих данному распространению, выделяют повсеместную катетеризацию мочевыводящих путей, а также распространенное использование мочеточниковых стентов. Со второго месяца после трансплантации на первое место по частоте выходит *E. coli*. Спустя 6 месяцев после трансплантации все большее место занимают

энтеробактерии, особенно резистентные к антибиотикотерапии.

Не всегда выявление микроорганизмов в культуре образца мочи свидетельствует о ИМП. Так, установление *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus*, или *Gardnerella vaginalis* маловероятно говорит о развитии ИМП. Так же и получение микст флоры, говорит о контаминации образца мочи. Штаммы *Candida* зачастую являются флорой, колонизирующей «нижние» мочевые пути, однако, могут вызывать восходящую ИМП с развитием кандидемии.

Патогенность выявленных *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* остается неоднозначной. Описаны единичные случаи, когда данные возбудители вызывали пиелонефрит, с возможным развитием паренхиматозных и параренальных абсцессов.

Вирусные патогены, приводящие к ИМП, заслуживают отдельного рассмотрения. Поражение мочевыводящих путей цитомегаловирусной, аденовирусной или полиомавирусной инфекциями характеризуется специфическими проявлениями, в виде развития геморрагического цистита, нефропатии трансплантата, а также стенозирования мочеточника трансплантата.

Все большее значение занимают микроорганизмы резистентные к антибиотикотерапии. Расширение показаний к использованию противомикробных препаратов, как и применение первичной профилактики, привело к селекции штаммов и росту резистентности *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* к триметоприму-сульфаметоксазолу до 80%. Исследования продемонстрировали, что около 30% случаев ИМП были вызваны *Escherichia coli*, резистентной к ципрофлоксацину либо продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра. Если первый случай ИМП лишь в 13% связан с резистентными микроорганизмами, то третий рецидив в 46% ассоциирован с выявлением мультирезистентных патогенов. Это затрудняет назначение адекватной эмпирической терапии. Так, показано, что до 85% пациентов после трансплантации солидных органов не получали эмпирической терапии содержащей карбапенемы. Рост частоты инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных резистентными грамотрицательными бактериями является новым вызовом для систем здравоохранения в независимости от региона, и является фактором ухудшающим прогноз лечения после трансплантации почки.

Глава 3. Профилактика, диагностика и лечение ИМП у реципиентов трансплантата почки

Профилактика бактериальных ИМП у реципиентов почечного трансплантата

Развития ИМП является основной причиной назначения антибиотиков пациентам после трансплантации почки. С целью снижения частоты развития ИМП широкое распространение во всем мире получило применение первичной антимикробной профилактики в качестве стандарта.

Большинство национальных протоколов использует в качестве первичной профилактики применение триметоприма-сульфаметоксазола. Это продиктовано как применением данного препарата в профилактике пневмоцистной пневмонии, так и результатами нескольких исследований 80-х и 90-х годов по профилактике ИМП у пациентов после трансплантации почки. Однако, необходимо отметить несколько ограничений данного подхода. Во-первых, дозировки, применяемые для профилактики пневмоцистной пневмонии, в несколько раз ниже необходимых для профилактики ИМП и могут быть недостаточны. Во-вторых, широкое применение триметоприма-сульфаметоксазола в качестве профилактики и лечения ИМП у различных групп пациентов, привело к росту резистентности микроорганизмов к данному препарату. Таким образом, эффективность применения триметоприма-сульфаметоксазола в качестве первичной профилактики ИМП у реципиентов почечного аллографта в настоящее время можно охарактеризовать как недоказанное. Данное утверждение можно ограниченно подтвердить результатами исследований, где первичная профилактика, усиленная дополнительными антимикробными препаратами, была более эффективна, чем профилактика триметопримом-сульфаметоксазолом. Так дополнительное применение фторхинолонов (ципрофлоксацина или офлоксацина) продемонстрировало снижение частоты ИМП после трансплантации, независимо от сроков использования данных антибиотиков. Однако, применение фторхинолонов для профилактики ИМП было неразрывно связано с ростом резистентности. К тому же длительное применение фторхинолонов

связано со значимыми побочными эффектами. Это не позволяет расширить применением данной группы препаратов с целью первичной профилактики ИМП у пациентов после трансплантации почки. Так же и применение фосфомицина совместно не продемонстрировало увеличения эффективности, при росте резистентности микроорганизмов.

Особое место занимает вопрос первичной профилактики ИМП при непереносимости триметоприма-сульфаметоксазола. Применяемые при этом дапсон или пентамидин не обладают активностью в отношении профилактики бактериальных ИМП. Исследованиями продемонстрирована эффективная возможность использования нитрофурантоина или цефалексина. Однако, применение нитрофурантоина ограничено отсутствием данных об его использовании у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин), нефро- и пулмотоксичностью, побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно при длительном приеме. Применение цефалексина, несмотря на эффективность первичной профилактики, связано с увеличением резистентности к цефалоспорином второго и третьего поколений.

Важным аспектом профилактики ИМП у пациентов после трансплантации почки является модификация факторов риска в виде раннего удаления мочеточникового стента, ограничение применения азатиоприна, сиролимуса и тимоглобулина в протоколе иммуносупрессивной терапии.

Диагностика инфекций мочевыводящих путей

Основопологающим в диагностике и классификации ИМП является сбор подробного анамнеза пациента. Это помогает разделить бессимптомную бактериурию и инфекции мочевыводящих путей, а также выявить наличие у пациента факторов риска осложненного течения ИМП.

Важным вопросом является получение образца мочи для культурального исследования. Широко распространенным методом является забор средней порции мочи после обработки наружных половых органов антисептиком. Это позволяет избежать попутной контаминации образца мочи. Альтернативой является стерильная катетеризация мочевого пузыря, либо надлобковая пункция. Необходимо отметить, что у пациентов с уже установ-

ленным уретральным катетером, с целью получения не контаминированного образца мочи, необходимо удаление катетера и получение либо средней порции мочи, либо установка нового катетера.

Исследование образца мочи включает в себя два основных вопроса: первый – это наличие, количество и характеристика микроорганизмов, и второй – наличие и количество лейкоцитов в моче, как признак воспаления мочевыводящего тракта. С целью выявления бактериурии и характеристики уропатогена разработано большое количество методов, все они обладают определенными плюсами и минусами. Так, применение тест-полосок, общий анализ мочи, в том числе и автоматический, а так же микроскопия осадка мочи позволяют выявить наличие бактерий в моче и полуколичественно оценить их количество. Однако, эти исследования не позволяют характеризовать возбудителя и определить чувствительность к химиопрепаратам. Плюсом данных методов является скорость получения результатов. Это позволяет установить факт наличия бактериурии и в комплексе с другими результатами исследований начать эмпирическую терапию. Большой характеризующей способностью обладает микроскопия осадка мочи с различными окрасками. Этот метод позволяет категорировать возбудителя (кокки, палочки и т.д.), а также не специфически охарактеризовать чувствительность возбудителя к химиопрепаратам. В настоящее время золотым стандартом являются культуральные методы исследования образца мочи на различных средах. Данные методы позволяют наиболее точно определить количество возбудителя, максимально точно охарактеризовать возбудителя, а также оценить чувствительность патогена к химиопрепаратам. Вместе с тем, наиболее значимым недостатком данных методов является скорость получения результатов. Установление некоторых возбудителей (например Микобактерии туберкулеза) требует длительной культивации и еще более длительным является определение чувствительности к химиопрепаратам. В некоторых случаях этот недостаток может быть фатальным для пациента. Учитывая данные особенности широко распространённых методов диагностики бактериурии, разработаны и исследуются новые методы, в основе которых лежит молекулярно-генетическая оценка образца мочи. Методы, базирующиеся на полимеразной цепной реакции, зарекомендовали себя в общей популяции пациентов с ИМП для диагности-

ки атипичных возбудителей и возбудителей инфекций, передающихся половым путем. Однако, созданы наборы позволяющие проводить качественную, количественную диагностику большого числа наиболее частых возбудителей ИМП, а также характеризовать их по чувствительности к химиопрепаратам. Получение результатов занимает короткое время. Но данные методы не могут охватить весь спектр возбудителей и их характеристики чувствительности в одной пробе, что увеличивает экономические затраты на проведение исследования. Новыми методами, активно развивающимися в диагностике бактериурии, являются масс-спектрометрия и цитофлюориметрия. Эти методы требуют для правильной интерпретации обученного персонала, дорогостоящие, но в тоже время позволяют в короткие сроки получить большой объем информации о микробном пейзаже и характеристике установленных возбудителей.

Пиурия является важным показателем инфекции мочевыводящих путей, позволяющим дифференцировать ИМП от бессимптомной бактериурии. Методы позволяющие установить наличие лейкоцитов в моче и оценить их количество включают применение тест-полосок, общий анализ мочи, в том числе автоматический, микроскопию осадка мочи. Отсутствие пиурии требует от врача пересмотра диагностической тактики с целью исключения альтернативного инфекционного процесса.

Применение методов визуализации структуры и функции мочевыводящих путей не всегда целесообразно. Оценка наличия факторов риска требуется чаще при остром пиелонефрите трансплантата, уросепсисе, отсутствии эффекта от терапии любого типа ИМП, рецидивирование инфекции мочевыводящих путей, особенно пиелонефрита.

Лечение инфекции мочевыводящих путей у реципиентов почечного аллографта

В настоящее время не получено убедительных данных в пользу скрининга и лечения бессимптомной бактериурии. Терапевтически терапия бессимптомной бактериурии может быть обоснована прогрессированием в пиелонефрит трансплантата. Однако, данные литературы говорят о низкой частоте такого развития, всего 4-7% случаев. Большинство исследований не выявили ассоциации бессимптомной бактериурии с последующим

развитием ИМП тем же возбудителем. К тому же, в большинстве случаев наблюдалось спонтанное разрешение бактериурии без терапии. В тех же исследованиях, где продемонстрировано развитие ИМП тем же патогеном, что и при предшествующей бессимптомной бактериурии, инфекционный процесс не приводил к дисфункции трансплантата и увеличению смертности пациентов. Важно отметить, что многие хорошо спланированные исследования демонстрирует ухудшение результатов при лечении бессимптомной бактериурии, снижение частоты санации мочевыводящих путей, развитие устойчивости микроорганизмов к химиопрепаратам. В одном из исследований селекция резистентных микроорганизмов достигла 80% случаев лечения бессимптомной бактериурии. Таким образом, рекомендации различных трансплантологических обществ предлагают проведение лечения бессимптомной бактериурии, как потенциальной причины подъема уровня сывороточного креатина, лишь при получении одного возбудителя при исследовании повторного образца мочи, обязательно с учетом чувствительности возбудителя, наиболее узким по спектру химиопрепаратом. Эмпирическая терапия не должна применяться. При ликвидации бактериурии или изменении патогена при повторном исследовании мочи терапия бессимптомной бактериурии противопоказана. Не показана терапия бессимптомной бактериурии, вызванной мультирезистентным микроорганизмом, так как это может привести к увеличению резистентности.

Терапия острого цистита у пациентов после трансплантации почки отличается от таковой в общей популяции пациентов. Эмпирическая антимикробная терапия предполагает применение фторхинолонов, амоксициллина клавулата или цефалоспоринов третьего поколения. Возможно также применение короткого курса препаратов нитрофурантоина, которое показало свою эффективность и безопасность у пациентов после трансплантации почки при лечении острого цистита. Однако, следует помнить об отсутствии данных о безопасности применения нитрофурантоина у пациентов с почечной недостаточностью, особенно с СКФ менее 30 мл/мин. Фосфомицин не должен применяться у пациентов после трансплантации почки в качестве препарата первой линии в лечении острого цистита, тем более, в качестве эмпирической терапии с целью предупреждения увеличения резистентности микроорганизмов. При получении результатов чувствительно-

сти возбудителя к химиопрепаратам, лечение должно проводиться наиболее узким по спектру антибиотиком. Оптимальный курс терапии не установлен, различные эксперты и результаты исследований придерживаются продолжительности в 5-7 дней и 7-10 дней с целью достижения полной эрадикации возбудителя. Однако, отсутствуют данные о эффективности однократного применения и трехдневного курса антибиотиков. Антибиотикотерапия ИМП у пациентов после трансплантации почки не должна применяться в данных режимах с целью предупреждения увеличения резистентности патогенов к химиопрепаратам.

Лечение острого пиелонефрита или осложненной ИМП должно проводиться антимикробными препаратами парентерально с целью максимизации биодоступности и накопления в мочевыводящих путях. В качестве инициальной эмпирической терапии рекомендовано применение бета-лактамов с антисингнойной активностью, таких как цефепим, пиперациллин-тазобактам или карбапенемы, совместно или без фторхинолонов. У стабильных пациентов с умеренно выраженными признаками инфекционного процесса возможно применение инициальной эмпирической терапии химиопрепаратами с более узким противомикробным спектром: цефтриаксон, защищенные пенициллины, фторхинолоны до получения результатов культурального исследования. Во всем мире нарастает резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам. Если в качестве уропатогена ожидается микроорганизм, продуцирующий бета-лактамазы расширенного спектра (на основании индивидуального анамнеза и/или локальных данных об антибиотикорезистентности) эмпирическая терапия пиелонефрита трансплантата должна включать карбенем. При получении результатов культурального исследования необходимо продолжение терапии наиболее узким по спектру химиопрепаратом в течении 14-21 дня или до ликвидации обструкции либо абсцесса трансплантата. При тяжелом инфекционном процессе, сопровождающемся развитием уросепсиса, целесообразна редукция либо отмена иммуносупрессивной терапии. Обязательно проведение визуализации с целью исключения обструкции мочевыводящих путей либо формирования абсцесса трансплантата или паранефральной области, эмфизематозного пиелонефрита. Обструкция мочевыводящих путей должна быть ликвидирована до старта антибиотикотерапии с целью профилактики развития уросептического шока. Необходимо

отметить, что выбор антимикробного препарата должен включать и фармакокинетические особенности. Так моксифлоксацин плохо выводится мочой и не создает достаточные терапевтические концентрации, что не позволяет использовать его в терапии ИМП. В тоже время нитрофурантоин и фосфомицин практически не накапливаются в паренхиме трансплантата почки и, соответственно, не должны применяться в качестве монотерапии пиелонефрита.

Лечение эпизода рецидивирующей ИМП проводится по рекомендациям для острого цистита или пиелонефрита. Наиболее важным вопросом рецидивирующих ИМП является вторичная профилактика рецидива, так как это связано с повышением заболеваемости реципиентов, значимым снижением качества жизни пациентов и ростом резистентности микроорганизмов. Обязательным является индивидуализированная оценка факторов риска рецидива, модификация образа жизни, коррекция выявленных морфологических и функциональных расстройств мочевыделительной системы (в особенности пузырно-мочеточникового рефлюкса в трансплантат), компенсация системных расстройств. Исследований, посвященных вторичной профилактике рецидива ИМП у пациентов после трансплантации почки, крайне мало, поэтому представляется возможным использование рекомендаций по профилактике рецидива в общей популяции пациентов. Практически для всех модальностей, применяемых для профилактики рецидива, отсутствует сильная доказательная база, поэтому их использование должно быть строго индивидуализировано с учетом рисков для пациента. В целом мероприятия по профилактике рецидива можно разделить на модификацию поведения, неантимикробную медикаментозную профилактику и антимикробную медикаментозную профилактику. Среди модификаций поведения пациента возможно увеличение объема потребляемой жидкости в течении суток, частое мочеиспускание в т.ч. по временным интервалам, мочеиспускание после полового акта, корректный туалет наружных половых органов для женщин, исключение вагинального секса после анального полового акта. Среди неантимикробных медикаментозных мероприятий доказана польза применения вагинальных эстрогенов в постменопаузальном периоде, что значительно снижает число рецидивов ИМП. Эффект от применения других неантимикробных медикаментозных средств не доказан, но может быть рассмотрено

применение пробиотиков, метеамина гипсурата, L-метионина, D-маннозы, препаратов клюквы и клюквенного сока. Антимикробная профилактика рецидива ИМП у пациентов после трансплантации почки изучена плохо. Эксперты рекомендуют однократное применение антимикробных препаратов после полового акта при установленной связи рецидива ИМП с сексуальной активностью. Однако, эффективность применения различных противомикробных препаратов не изучена. При отсутствии связи рецидива ИМП с сексуальной активностью, и особенно частых рецидивах ИМП, может быть рассмотрено применение длительной ежедневной антимикробной профилактики. Нет данных об эффективности различных препаратов при таком режиме. Выбор химиопрепарата должен быть основан на предыдущих результатах микробиологического исследования, аллергоанамнезе пациента и региональной резистентности микроорганизмов.

Увеличивающейся проблемой терапии ИМП после трансплантации почки является лечение мультирезистентных микроорганизмов. Если уропатогены продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра хорошо поддаются терапии карбепенемами, то грамотрицательные бактерии, продуцирующие карбепенемазы, значительно ухудшают результаты. Хорошие результаты лечения данной категории ИМП продемонстрировало применение колистина, амикацина, фосфомицина, доксициклина, высоких дозировок меропенема, тигациклина в том числе и в комбинации. Однако, усиление резистентности мультирезистентных микроорганизмов продолжается, периодически встречаются штаммы грамотрицательных бактерий не чувствительные к колистину либо тигециклину. Это требует от фармакологической промышленности создания новых лекарственных препаратов для решения данной проблемы. Такими новыми препаратами, которые ещё не зарегистрированы в Республике Беларусь, являются: цефтазидим-авибактам, миноциклин, меропенем-ваборбактам, имипенем-релебактам, плазомицин, эравациклин. Вместе с тем, требуется проведение многоцентровых исследований с целью уточнения эффективности и безопасности применения данных препаратов у пациентов после трансплантации почки.

Тестовые задания

Выберите один или несколько правильных ответов:

1. Наиболее частым инфекционным осложнением после трансплантации почки являются:	
А	Легочные инфекции.
Б	Инфекции мочевыводящей системы.
В	Локальные инфекции раны.
2. Какова частота развития уросепсиса при инфекции мочевыводящих путей после трансплантации почки:	
А	10%.
Б	20%.
В	30%.
3. «Золотой стандарт» диагностики бактериурии:	
А	Бактериологическое исследование мочи.
Б	Микроскопия осадка мочи.
В	Общий анализ мочи.
4. Сколько кинических категорий входит в классификацию ИМП АСТ:	
А	2.
Б	3.
В	4.
5. Необходимо ли лечить бессимптомную бактериурию:	
А	Да.
Б	Нет.
В	При рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей.
6. Сколько категорий факторов риска входит в классификацию ИМП EAU:	
А	2.
Б	4.

В	6.
7. Что характерно для острого цистита после трансплантации почки:	
А	Дизурия, поллакиурия, urgenность мочеиспускания, боли над лобком.
Б	Лихорадка, озноб, боли в области трансплантата.
В	Нестабильность гемодинамики, тахикардия, бактериемия.
8. Что характерно для острого пиелонефрита после трансплантации почки:	
А	Дизурия, поллакиурия, urgenность мочеиспускания, боли над лобком.
Б	Лихорадка, озноб, боли в области трансплантата.
В	Нестабильность гемодинамики, тахикардия, бактериемия.
9. Что характерно для уросепсиса после трансплантации почки:	
А	Дизурия, поллакиурия, urgenность мочеиспускания, боли над лобком.
Б	Лихорадка, озноб, боли в области трансплантата.
В	Нестабильность гемодинамики, тахикардия, бактериемия.
10. Какие существуют методы профилактики рецидива ИМП:	
А	Модификация образа жизни.
Б	Неантимикробная медикаментозная профилактика.
В	Антимикробная медикаментозная профилактика.
Г	Все перечисленное.

Варианты правильных ответов к тестам:

1.	Б
2.	В
3.	А
4.	В
5.	Б
6.	В
7.	А
8.	Б
9.	В
10	Г

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей являются наиболее частым типом инфекционных процессов у реципиентов почечного аллографта и значимой причиной увеличения заболеваемости, частоты и сроков госпитализации, смертности и отрицательно влияют на качество жизни пациентов после трансплантации почки. К тому же развитие ИМП ассоциировано с рядом негативных эффектов, которые в свою очередь отрицательно влияют на сроки функционирования трансплантата почки. Многие особенности течения ИМП после трансплантации почки остаются не изученными, а терапия основывается на экстраполяции данных с общей популяции пациентов либо на основании мнения экспертов. Требуется проведение многоцентровых рандомизированных исследований, которые позволят стандартизировать и оптимизировать классификацию, диагностику и лечение инфекций мочевыводящих путей у реципиентов почечного аллографта, что улучшит результаты трансплантации и качество жизни реципиентов почечного аллографта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Андреев А. А. и др. Рациональная антибактериальная терапия инфекционных осложнений после аллотрансплантации почки // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2004. – №. 16-17. – С. 30-32.
2. Goldman J. D., Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice // Clinical Transplantation. – 2019. – Т. 33. – №. 9. – С. e13507.
3. Bonkat G. et al. Urological infections // Arnhem: European Association of Urology. – 2018.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients // American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. – 2009. – Т. 9. – С. S1-S155.
5. Pouch S. M., Patel G., AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in solid organ transplant recipients—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice // Clinical Transplantation. – 2019. – Т. 33. – №. 9. – С. e13594.

Дополнительная

6. Трушкин Р. Н., Лубенников А. Е., Макуров А. И. Бактериальные инфекции мочевыводящих путей у больных после трансплантации почки // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – №. 4. – С. 80-85.
7. Лубенников А. Е., Трушкин Р. Н., Подкорытова О. Л. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс после трансплантации почки // Московский хирургический журнал. – 2014. – №. 3. – С. 64-68.
8. Саманчук И. С. Основные факторы риска развития инфекции мочевых путей (ИМП) у пациентов после трансплантации почки. – 2015.
9. Smelov V., Naber K., Johansen T. E. B. Improved classification of urinary tract infection: future considerations // European Urology Supplements. – 2016. – Т. 15. – №. 4. – С. 71-80.
10. Chacón-Mora N., Díaz J. P., Matía E. C. Urinary tract

infection in kidney transplant recipients // *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. – 2017. – T. 35. – Nº. 4. – C. 255-259.

11. Yuan X. et al. Epidemiology, susceptibility, and risk factors for acquisition of MDR/XDR Gram-negative bacteria among kidney transplant recipients with urinary tract infections // *Infection and drug resistance*. – 2018. – T. 11. – C. 707.

12. Coussement J. et al. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Nº. 2.

13. Hollyer I., Ison M. G. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients // *Transplant Infectious Disease*. – 2018. – T. 20. – Nº. 2. – C. e12828.

14. Flores-Mireles A. L. et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options // *Nature reviews microbiology*. – 2015. – T. 13. – Nº. 5. – C. 269-284.

Учебное издание

Носик Александр Викторович
Пикирения Иван Иванович
Коротков Сергей Владимирович
Штурич Иван Павлович
Калачик Олег Валентинович
Руммо Олег Олегович

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У РЕЦИПИЕНТОВ
ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.03.2022. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Georgia».

Печ. л. 1,81. Уч.- изд. л. 1,38. Тираж 120 экз. Заказ 12.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.