

# Диагностика и лечение туберкулеза у больных с почечным аллотрансплантатом: одноцентровое ретроспективное исследование

\* Е.И. Прокопенко, Е.О. Щербакова, С.Г. Агафонова,

А.В. Ватазин, Е.Е. Круглов, Н.Е. Будникова,

\*\* С.Е. Борисов, М.А. Владимирский, Л.К. Шипина

\* Отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки МОНКИ им. М.Ф. Владимирского,

\*\* НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва

## Diagnosis and treatment of tuberculosis in renal transplant recipients: a single-center retrospective sTUDY

E.I. Prokopenko, E.O. Scherbakova, S.G. Agafonova, A.V. Vatazin, E.E. Krouglov,

N.E. Boudnikova, S.E. Borisov, M.A. Vladimirsky, L.K. Shipina

*Ключевые слова: туберкулез, трансплантация почки, иммуносупрессия.*

Целью настоящего исследования было изучение частоты активного туберкулеза при различных протоколах иммуносупрессии у реципиентов ренального аллотрансплантата, клинических особенностей туберкулеза, характера специфической терапии и ее осложнений, исходов заболевания. В ретроспективное исследование были включены 907 больных, которым было выполнено 1084 трансплантации почки с 1987 г. по 2003 г. включительно. Применялось 5 основных схем иммуносупрессивной терапии: у 28 больных – ЦсА 17 мг/кг + кортикостероиды, КС (схема I); у 366 – ЦсА 10–12 мг/кг + КС (II); у 210 – ЦсА 6 мг/кг + КС + азатиоприн, Аза (III); у 310 – ЦсА 2–4 мг/кг + КС + Аза + кетоконазол (IV); у 80 – ЦсА + КС + ММФ + кетоконазол (V). Туберкулез развился у 27 (2,98%) больных. Средний возраст заболевших на момент трансплантации составил  $37,1 \pm 2,1$  лет. Интервал между трансплантацией и развитием туберкулеза составил в среднем 869 дней (от 14 до 3140 дней). Частота туберкулеза при использовании разных схем иммуносупрессии достоверно не различалась: 3,6% (I), 1,4% (II), 3,8% (III), 3,5% (IV), 2,5% (V),  $p = 0,201$ . Наиболее частой формой заболевания был туберкулез легких – 70,4%. Внелегочные формы встречались у 7,4% больных. Общая частота генерализованного туберкулеза составила 37,0%. В группе больных с генерализованным туберкулезом летальность от туберкулеза составила 90,0%, в группе пациентов с локальными формами – 12,5%. У 22,2% больных изменения в легких выявлялись только при рентгеновской компьютерной томографии. Выживаемость реципиентов с туберкулезом была наиболее высокой при использовании 4–5 противотуберкулезных препаратов. На фоне лечения у 20% больных наблюдалось нарушение функции печени, у 95% – снижение концентрации ЦсА в крови, обусловленное приемом рифампицина. Мы считаем, что несмотря на серьезный прогноз, активная диагностика и настойчивое лечение могут улучшить течение туберкулеза у пациентов с почечным трансплантатом.

Tuberculosis is a serious infectious complication after kidney transplantation. The aim of this study is to assess the incidence of tuberculosis in renal transplant recipients with the use of different protocols of immunosuppression, clinical features of tuberculosis, character of antituberculosis therapy and complications of treatment, outcomes of tuberculosis. Our retrospective study included 907 patients (1084 transplantations), who were transplanted from January 1987 to December 2003. We used 5 protocols of immunosuppression: in 28 patients – CsA 17 mg/kg + corticosteroids, CS (protocol I), in 366 – CsA 10–12 mg/kg + CS (II), in 210 – CsA 6 mg/kg + CS + Aza (III), in 310 – CsA 2–4 mg/kg + CS + Aza + ketoconazole (IV), in 80 – CsA 4 mg/kg + CS + MMF + ketoconazole (V). Tuberculosis developed in 27 (2,98%) patients. The mean patient age at transplantation was  $37,1 \pm 2,1$  years. Median interval from transplantation to development of tuberculosis was 869 days (range 14–3140 days). There were no differences in prevalence of tuberculosis in patients received different protocols of immunosuppression: 3,6% (I), 1,4% (II), 3,8% (III), 3,5% (IV), 2,5% (V),  $p = 0,201$ . Pulmonary tuberculosis was the most common form of the disease – 70,4%. Extrapulmonary forms developed in 7,4%. The total incidence of disseminated tuberculosis was 37,0%. Mortality rate from tuberculosis was 90,0% in patients with disseminated disease and 12,5% – with local tuberculosis. In 22,2% of patients the lung involvement was revealed only

*Адрес для переписки: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, МОНКИ им. М.Ф. Владимирского  
Телефон: (095) 684-57-91, 684-56-86. Прокопенко Елена Ивановна*

**with X-ray CT. Survival rate of recipients with tuberculosis was higher on the treatment of 4–5 antituberculosis drugs. We observed hepatic dysfunction in 20% of patients treated with antituberculosis therapy, decrease of CsA blood level – in 95% of patients received rifampin. To our mind, an aggressive diagnostic approach and adequate treatment can improve outcome of tuberculosis in renal transplant recipients.**

Туберкулез у больных с почечным трансплантатом является тяжелым инфекционным осложнением, оказывающим негативное влияние на выживаемость реципиентов и трансплантатов [8]. Постоянная иммуносупрессивная терапия существенно изменяет эпидемиологические и клинические характеристики этой инфекции. Заболеваемость туберкулезом у пациентов с пересаженной почкой в 40–50 раз превышает заболеваемость в общей популяции [5], при этом чрезвычайно высока частота развития генерализованного туберкулеза – около 40% [10]. Диагностика заболевания сложна из-за стертости и атипичности клинических проявлений у больных с иммуносупрессией [6, 9]. Нередко единственным симптомом активного туберкулеза у данной группы пациентов является лихорадка неясной этиологии [10, 11]. Лечение туберкулезной инфекции у реципиентов ренального трансплантата также является непростой задачей, поскольку имеется высокий риск неблагоприятного взаимодействия противотуберкулезных и иммуносупрессивных препаратов с развитием токсических эффектов и/или изменением уровня иммуносупрессии [2, 3].

Целью настоящего исследования было изучение частоты активного туберкулеза при различных протоколах иммуносупрессии у реципиентов ренального аллотрансплантата, клинических особенностей туберкулеза, характера специфической терапии и ее осложнений, а также исходов заболевания.

### Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 907 больных терминальной ХПН, которым было выполнено в общей сложности 1084 операции аллотрансплантации трупной почки в ОХГ и ТП МОНИКИ с 1987 г. по 2003 г. включительно. Повторные трансплантации были произведены 169 пациентам. Средний возраст больных составил на момент трансплантации  $36,92 \pm 0,33$  лет; среди них мужчин было 562 (62,0%), женщин – 345 (38,0%). Основной причиной развития терминальной ХПН послужил хронический гломерулонефрит (82,5%). Медиана продолжительности лечения диализом до трансплантации почки составила 9,4 мес. (0,0–204,5 мес.) Больные, оперированные в разные годы, получали различные схемы иммуносупрессии, что отражает историю совершенствования иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки и введения в клиническую практику новых препаратов. Всего использовалось 5 основных схем базисной иммуносупрессии. Высокие дозы ЦсА (17 мг/кг) в сочетании с кортикостероидами (КС) применялись у 28 больных; ЦсА в дозе 10–12 мг/кг с КС – у 366 пациентов; ЦсА 6 мг/кг с КС и азатиоприном (Аза) – у 210 больных; ЦсА 2–4 мг/кг в сочетании с КС, Аза и кетоконазолом 100 мг/сут. (Кето), который назначался с целью сохранения терапевтической концентрации ЦсА при снижении его дозы, у 310 больных; ЦсА 4 мг/

кг с КС, Кето и мофетила микофенолатом (ММФ) – у 80 реципиентов почечного трансплантата. Острое отторжение диагностировали по клиническим признакам: кризом отторжения считалось ухудшение функции трансплантата при исключении других причин снижения функции, требовавшее лечения, по меньшей мере, «пульсами» стероидов. У каждого четвертого больного отторжение было подтверждено гистологически. При тяжелых кризах вводились антилимфоцитарные препараты – АТГ или ОКТ<sub>3</sub>. В схему лечения отторжения гуморального типа включался плазмаферез. Кризы отторжения наблюдались у 398 (43,9%) больных. Суммарная доза метилпреднизолона, введенного в/в, составила в среднем  $2,13 \pm 0,20$  г. У 266 больных (29,3%) в качестве антикризовой терапии применялись антилимфоцитарные антитела – АТГ или ОКТ<sub>3</sub>.

С целью диагностики туберкулеза проводилось стандартное общеклиническое обследование с последующим выполнением в ряде случаев рентгеновской компьютерной и ЯМР-томографии. Для подтверждения диагноза активного туберкулеза применялись также специальные микробиологические, иммунологические и молекулярно-биологические методы. Определение антител к микобактериям туберкулеза (МБТ) и ДНК возбудителя туберкулеза производилось в секторе молекулярной диагностики туберкулеза НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова, люминесцентная микроскопия и посевы биологического материала с целью выявления МБТ выполнялись в микробиологической лаборатории НИИ фтизиопульмонологии. Антитела к МБТ в сыворотке крови или в ликворе определялись с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Определение ДНК МБТ в различном материале выполняли с помощью качественной ПЦР с использованием набора «Амплитуб», с целью детекции специфических участков ДНК проводился электрофорез продуктов ПЦР в агарозном геле. Исследование сыворотки на антигены МБТ проводилось с помощью ИФА в ЦНИИ туберкулеза.

*Статистический анализ.* 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; качественные показатели – в долях (процентах), либо в абсолютных значениях. Статистический межгрупповой анализ данных проводился с помощью двухстороннего критерия Стьюдента, внутригрупповой – с применением парного критерия Стьюдента. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовался точный критерий Фишера (для двух параметров) и  $\chi^2$  – критерий (для трех и более параметров). Сравнение долей в группах выполнялось с использованием точного критерия Фишера. Сравнение кривых выживаемостей проводилось с помощью логрангового критерия. В качестве критического уровня

достоверности различий был принят уровень 0,05.

### Результаты

Мы наблюдали развитие активного туберкулеза у 27 из 907 больных, которым была выполнена трансплантация почки с 1987 по 2003 год, что составило 2,98% (табл. 1). Почти ежегодно среди реципиентов, наблюдаемых в нашем центре, выявлялось от 1 до 6 новых случаев туберкулеза, что составляло от 0,4 до 2,3% наблюдаемых в данном году больных с функционирующим трансплантатом. Только в 1988–1990 и в 1993 гг. не было свежих случаев туберкулеза. Средний возраст реципиентов с туберкулезом, распределение их по полу, основному заболеванию, длительность лечения диализом, доля больных, имевших в анамнезе кризы отторжения трансплантата, достоверно не отличались от таковых в общей популяции наблюдаемых больных. Среди заболевших туберкулезом было несколько больше пациентов, получавших АТГ или ОКТ<sub>3</sub> (37%), однако различие с общей популяцией не достигало степени статистической значимости ( $p = 0,136$ ). Медиана интервала между трансплантацией почки и появлением клинических симптомов туберкулеза составила 869 дней (около 29 месяцев). Диапазон колебаний данного интервала достаточно велик: наименьшее значение его – 14 дней, наибольшее 3140 дней (105 месяцев). Обращает на себя внимание высокая доля больных с дисфункцией трансплантата (острым отторжением или хронической трансплантационной нефропатией) в момент диагностики туберкулеза – 44,4%.

Частота возникновения туберкулеза при использовании разных схем иммуносупрессии была примерно одинаковой и колебалась от 1,4% до 3,8%, статистически достоверных различий по этому показателю обнаружить не удалось (табл. 2). Однако это не означает отсутствия влияния особенностей иммуносупрессии на частоту туберкулеза. Во-первых, это влияние может проявиться при анализе большего числа наблюдений. Во-вторых, трудно учесть влияние эпидемиологического окружения, которое менялось с течением времени, а разные схемы иммуносупрессии применялись не одновременно.

Мы достаточно условно разделили клинические формы туберкулеза на туберкулез легких, внелегочные формы ТБ и генерализованный ТБ (табл. 3). С наибольшей частотой (70,4%) встречался туберкулез легких, включавший очаговый, инфильтративный, диссеминированный туберкулез легких, туберкулому, туберкулезный плеврит. Внелегочные формы туберкулеза наблюдались только у 2 наших пациентов, что составило 7,4% от всех заболевших. У одной пациентки диагностирован туберкулез мочевого пузыря, у другого больного – туберкулез ЦНС. У 6 (22,2%) больных туберкулез развивался как генерализованный уже в начале заболевания, а еще у 4 пациентов (14,8%), имевших поначалу локальные формы заболевания, генерализация наступила в разные сроки в процессе наблюдения и лечения. Таким образом, общая частота генерализованного туберкулеза оказалась крайне высокой – 37,0%.

Известно, что генерализованный туберкулез сопровождается высокой летальностью. Мы сравнили влияние на выживаемость реципиентов почечного

трансплантата наличия локальных форм или генерализованного туберкулеза (табл. 4). Оказалось, что в группе больных с локальными формами от туберкулеза умерли 12,5%, по другим причинам – 37,5%, а 50,0% пациентов в настоящее время живы. В группе больных с генерализованным туберкулезным процессом 90,0% больных погибли от туберкулеза, 10% – по другим причинам, а выживших к настоящему моменту нет. Межгрупповые

Таблица 1

#### Демографическая и клиническая характеристика реципиентов с активным туберкулезом

Показатель	Значение показателя	Доля
Число реципиентов с туберкулезом	27	2,98%*
Средний возраст, лет	37,1 ± 2,1	
Пол, женщины: мужчины	11/16	40,7/59,3%
Длительность лечения ГД до ТП, мес.	8,8 (0–232,1)	
Число больных с первичной/повторной ТП	21/6	77,8/22,2%
Число больных с кризом отторжения в анамнезе	16	59,3%
Суточная доза метилпреднизолона в/в, г	2,1 ± 0,2	
Число больных, получавших АТГ или ОКТ <sub>3</sub>	10	37,0%
Ср. интервал между ТП и развитием ТБ, дни	965 ± 178	
Медиана и колебания интервала между ТП и развитием ТБ, дни	869 (14–3140)	
Число б-х с дисфункцией трансплантата в момент диагностики ТБ	12	44,4%

\* от всех больных, вошедших в исследование

Таблица 2

#### Частота развития туберкулеза при различных схемах иммуносупрессии

Иммуносупрессия	Число больных ТБ	Всего реципиентов	Доля заболевших ТБ
ЦсА 17 мг/кг + КС	1	28	3,6%
ЦсА 10–12 мг/кг + КС	5	366	1,4%
ЦсА 6 мг/кг + Аза + КС	8	210	3,8%
ЦсА 2–4 мг/кг + Аза + КС + Кето	11	310	3,5%
ЦсА 4 мг/кг + ММФ + КС + Кето	2	80	2,5%

( $\chi^2 = 5,974, p = 0,201$ )

Таблица 3

#### Основные клинические формы туберкулеза у больных после трансплантации почки

Клиническая форма ТБ	Число больных	Доля больных
ТБ легких	19	70,4%
Внелегочные формы ТБ	2	7,4%
Исходно генерализованный ТБ	6	22,2%
Локальные формы с последующей генерализацией	4	14,8%
Генерализованный, всего	10	37,0%

различия выживаемости высоко достоверны,  $p = 0,0004$ . Медиана срока наблюдения после трансплантации для больных с туберкулезом – 1652 дня (107–5044).

У 11 (40,7%) реципиентов туберкулез развился в течение первого года после трансплантации (что обозначено условно как «ранний туберкулез»), у остальных 16 (59,3%) заболевших – позже, чем через 1 год после операции («поздний туберкулез»). В промежутке от 1 года до 3 лет после трансплантации туберкулезом заболели 3 больных (11,1%), от 3 до 5 лет – 6 больных (22,2%), более 5 лет – 7 пациентов (25,9%). При сравнении демографических и клинических характеристик больных с ранним и поздним туберкулезом выяснилось, что по полу, доле больных с дисфункцией трансплантата, доле больных, получавших антилимфоцитарные антитела, формам туберкулеза, летальности, обусловленной туберкулезом, группы не отличались (табл. 5). Достоверно различался только возраст на момент трансплантации:  $43,1 \pm 3,22$  лет у пациентов с ранним развитием туберкулеза против  $33,1 \pm 2,36$  лет у больных с поздним туберкулезом,  $p = 0,017$ . У погибших от туберкулеза больных медиана срока от установления диагноза до смерти в группе позднего туберкулеза была 264 дня (колебания от 13 до 1320 дней), а в группе раннего туберкулеза – 82 дня (48–120). Таким образом, больные с поздним развитием туберкулеза, которые погибли от этого заболевания, дольше прожили после установления диагноза по сравнению с умершими от раннего туберкулеза, хотя это различие и не достигает статистической достоверности.

Клинические симптомы туберкулеза у реципиентов ренального трансплантата неспецифичны (рис. 1). Наиболее часто наблюдается повышение температуры тела (в 96,3% случаев) и общая слабость (в 77,8%). Далее в порядке убывания следуют потеря массы тела, кашель (очень часто непродуктивный), различные неврологические симптомы (общемозговые и очаговые), плевральные боли, дизурические расстройства. Нельзя назвать характерными изменения в общем анализе крови. Более чем у половины больных отмечается резкое повышение СОЭ (более 30 мм/час.), анемия и лимфопения. У 40,7% пациентов имеется сдвиг лейкоцитарной формулы влево, у 33,3% – лейкоцитоз. Лейкопения и лимфоцитоз встречались достаточно редко.

Патологические изменения, выявляемые при рентгенографии грудной клетки у реципиентов с активным туберкулезом, отражают практически весь спектр форм легочного туберкулеза (табл. 6). С наибольшей частотой обнаруживался плевральный выпот – у 40,7% больных, милиарные изменения – у 22,2%, инфильтративные изменения и легочная диссеминация – по 18,5%. Реже обнаруживались очаги и кальцинаты, а каверна и туберкулома представлены единственными случаями. Чрезвычайно важно, что у 22,2% больных при неоднократном выполнении стандартной рентгенографии не было выявлено существенных изменений. Но у всех этих пациентов туберкулезное поражение легкого обнаружено при рентгеновской компьютерной томографии. У двух больных значимую помощь в установлении диагноза туберкулеза ЦНС оказала ЯМР-томография.

К сожалению, далеко не всегда удавалось получить микробиологическое подтверждение туберкулеза. Нередко причиной этого была невозможность получения

биологического материала для исследования. Кислотоустойчивые микобактерии методом люминесцентной микроскопии обнаружены в мокроте у 2 пациентов

Таблица 4  
Влияние формы туберкулеза на выживаемость больных с почечным аллотрансплантатом

Показатель	Локальные формы ТБ	Генерализованный ТБ
Всего больных	16 (100,0%)	10 (100,0%)
Число выживших	8 (50,0%)	0
Число умерших от ТБ	2 (12,5%)	9 (90,0%)
Число умерших по др. причинам	6 (37,5%)	1 (10,0%)

$$(\chi^2 = 15,465, p = 0,0004)$$

Примечание. 1 пациент, ушедший из-под наблюдения, не включен в анализ.

Таблица 5  
Характеристика больных с ранним и поздним развитием туберкулеза после трансплантации почки

Показатели	Ранний ТБ (в течение 1 года после ТП), n = 11	Поздний ТБ (>1 года после ТП), n = 16	p
Возраст, лет	$43,1 \pm 3,22$	$33,1 \pm 2,36$	0,017
Пол, ж/м	4/7	7/9	NS
Дисфункция трансплантата	3 (27,3%)	9 (56,3%)	NS
Число больных, получавших АТГ или ОКТ <sub>3</sub>	4 (36,4%)	5 (31,3%)	NS
Формы туберкулеза:			
легочный	8 (72,7%)	11 (68,8%)	NS
внелегочный	0 (0,0%)	2 (12,5%)	NS
генерализованный (в дебюте)	3 (27,3%)	3 (18,7%)	NS
генерализация в процессе наблюдения	0	4 (25,0%)	NS
генерализованный, всего	3 (27,3%)	7 (43,8%)	NS
Смерть от туберкулеза	4 (36,4%)	7 (43,8%)	NS
Срок от установления диагноза до смерти от туберкулеза, медиана и колебания, дни	82 (48–120)	264 (13–1320)	NS

Таблица 6  
Характеристика патологических изменений, выявленных при рентгенологическом обследовании реципиентов с активным туберкулезом

Рентгенологические признаки	Число больных	Доля больных от всех заболевших
Плевральный выпот	11	40,7%
Милиарные изменения	6	22,2%
Инфильтративные изменения легочной ткани	5	18,5%
Легочная диссеминация	5	18,5%
Очаговые изменения	4	14,8%
Кальцинаты	4	14,8%
Каверна	1	3,7%
Туберкулома	1	3,7%
Не выявлено изменений при стандартной рентгенографии	6	22,2%

из 4 обследованных, в моче – у 1 больного из 3; посев мокроты на МБТ дал рост в 2 случаях из 6, посев мочи – в 2 случаях из 5. Методом ПЦР удалось обнаружить ДНК МБТ в моче у 1 пациента (всего 3 обследованных), в бронхоальвеолярной лаважной жидкости – у 2 из 4, в крови – у 1 больного (10 обследованных). В ряде случаев ранней диагностике туберкулеза помогло исследование сыворотки крови на антитела и антигены МБТ: антитела обнаружены у 7 из 12 обследованных больных с туберкулезом, антигены – у 5 из 8. При этом в ликворе ни у кого из 3 обследованных больных с туберкулезным менингитом антител выявить не удалось.

По разным причинам (предположительный диагноз туберкулеза, лечение в других учреждениях, сопутствующие заболевания, отмена препаратов из-за развития токсических реакций) не все наши больные с туберкулезом получали стандартизированное лечение, рекомендованное ВОЗ. Схемы специфической терапии включали от 2 до 5 препаратов. Мы проанализировали исходы заболевания при использовании разного количества противотуберкулезных препаратов (табл. 7). Обнаружилось, что доля выживших больных растет с увеличением количества препаратов, входящих в схему лечения. Несмотря на очень малое число больных в группах, эти различия статистически достоверны ( $p = 0,038$ , Likelihood Ratio).

Одной из главных проблем противотуберкулезной терапии было значительное снижение концентрации ЦСА при назначении рифампицина, которое наблюдалось у 19 из 20 больных (95%). У 8 пациентов (40%) концентрацию ЦСА не удалось стабилизировать в границах терапевтического окна, на этом фоне у 5 больных ухудшилась функция трансплантата. Другие побочные эффекты специфического лечения наблюдались реже: гастродуоденит в ходе лечения развился у 3 больных из 21, обострение язвенной болезни – также у 3, нейротоксические эффекты – у 4, гепатотоксичность – у

4 пациентов. Из 4 больных с клинически значимым нарушением функции печени на фоне противотуберкулезной терапии двое больных было с туберкулезом легких и двое с генерализованным ТБ. Все четверо больных были инфицированы вирусами гепатита: 1 – вирусом гепатита В, 2 – вирусом гепатита С, у 1 больного была микст-инфекция В + С. В то же время из 23 реципиентов без проявлений гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов вирусами гепатитов были инфицированы 16 больных.

Мы сравнили кривые выживаемости реципиентов почечного трансплантата, заболевших и незаболевших туберкулезом (рис. 2). За нулевую точку принят не момент трансплантации, а момент выявления туберкулеза в группе заболевших. В группе незаболевших туберкулезом в качестве нулевой взята условная точка, соответствующая времени диагностики туберкулеза у заболевших, т. е. медиане интервала между трансплантацией и выявлением заболевания. Правомерность такого способа построения

Таблица 7

**Выживаемость реципиентов почечного трансплантата при использовании различных схем противотуберкулезной терапии**

Число препаратов	Число выживших	Число умерших, всего	Число умерших от ТБ	Всего больных
0	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	1
2	0 (0%)	5 (100%)	4 (80%)	5
3	3 (27,3%)	8 (72,7%)	4 (36,4%)	11
4	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0 (0%)	4
5	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1
<b>Итого</b>	<b>7</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>22</b>

( $\chi^2 = 10,13, p = 0,038$ )

Примечание. У 5 пациентов из 27 заболевших туберкулезом нет достоверной информации о лечении, поэтому они не вошли в анализ.

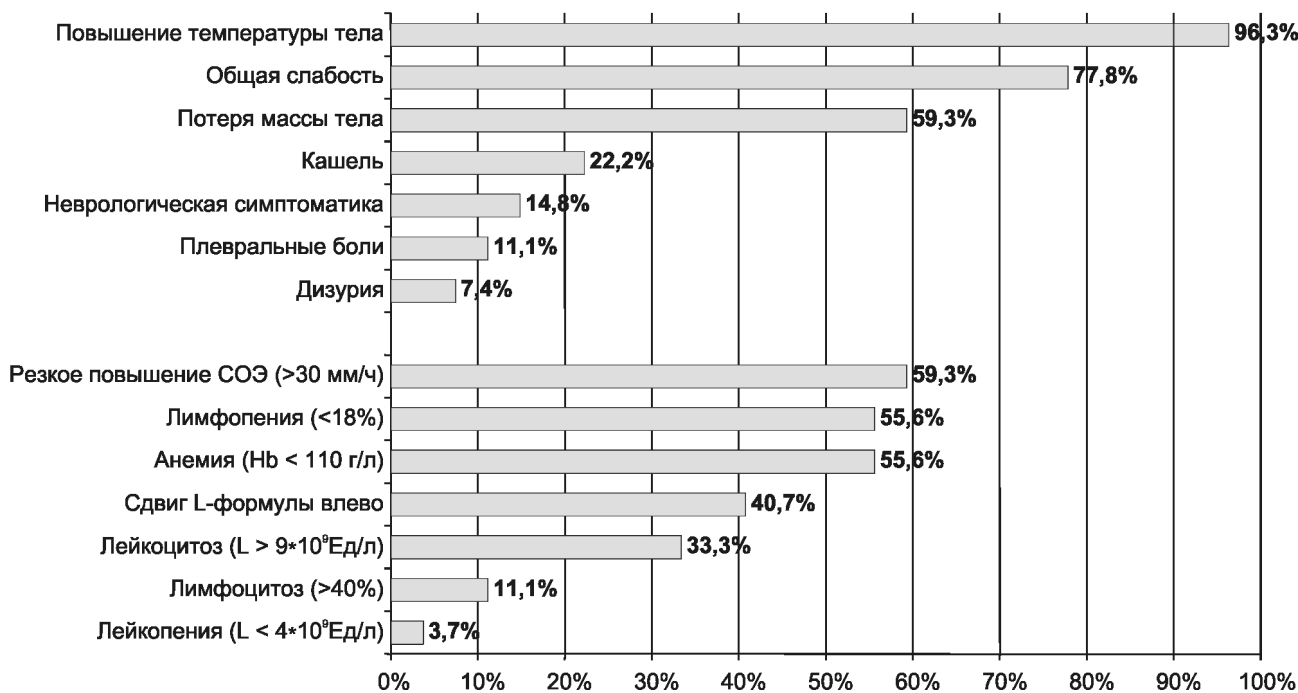


Рис. 1. Характеристика клинических симптомов активного туберкулеза у больных с почечным трансплантатом

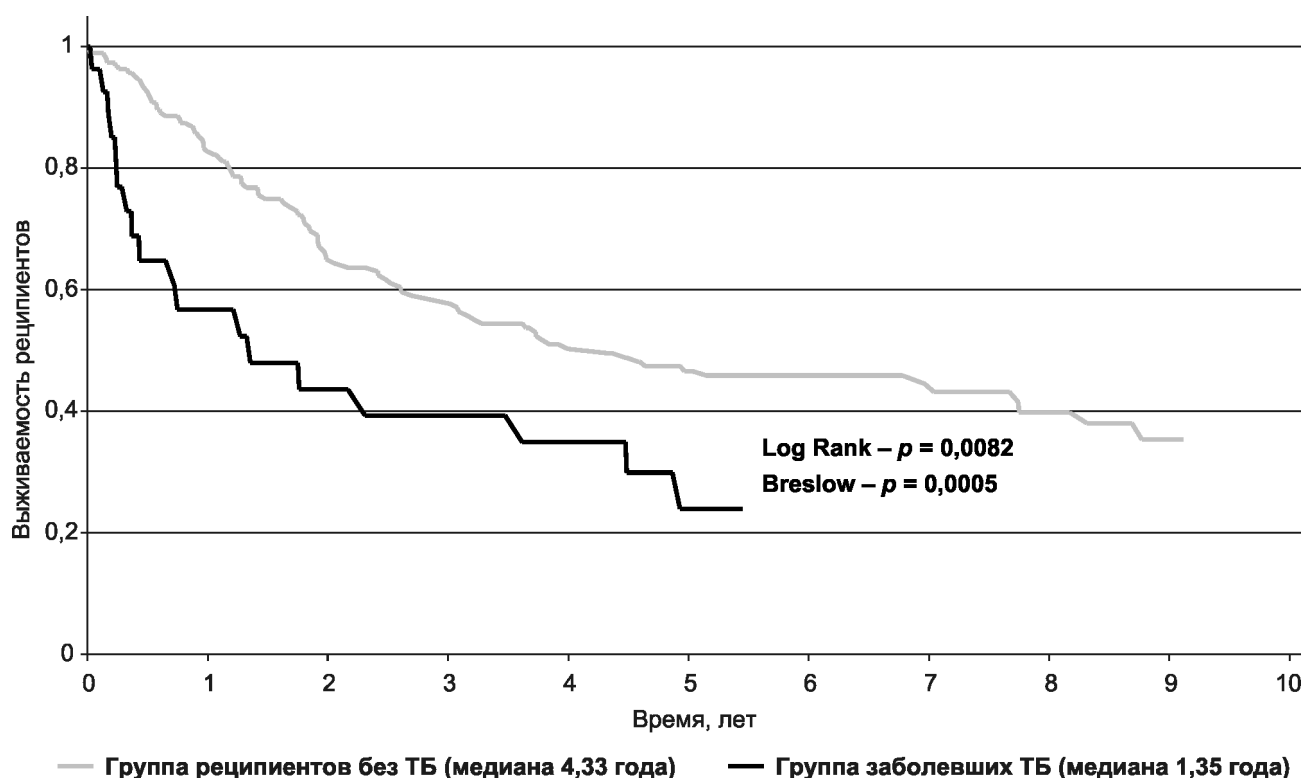


Рис. 2. Кривые выживаемости реципиентов почечного трансплантата, заболевших и не заболевших туберкулезом

кривых может послужить предметом дискуссии, но сравнение кривых выживаемости с момента трансплантации не столь информативно, поскольку у многих больных туберкулез развился в отдаленные сроки. В таких условиях большое влияние на результаты сравнительного анализа оказывает длительный «благополучный» период до развития туберкулеза. Выживаемость заболевших туберкулезом реципиентов (с момента выявления заболевания) была существенно ниже, чем выживаемость незаболевших ( $p = 0,0082$  по критерию Log Rank,  $p = 0,0005$  по Breslow).

### Обсуждение

В нашем исследовании доля реципиентов ренального трансплантата, у которых на фоне иммуносупрессивной терапии развился активный туберкулез, составила 2,98%. Этот показатель выше, чем у больных с почечным трансплантатом в США, существенно ниже, чем в Индии и Пакистане, и приближается к таковому в некоторых странах Европы и Ближнего Востока [4]. Заболеваемость наших пациентов в 30–40 раз выше, чем в общей популяции (что соответствует литературным данным), хотя корректное сравнение провести трудно из-за небольшого размера популяции больных с функционирующим почечным трансплантатом. Примечательно, что выявить влияние схемы иммуносупрессивной терапии на частоту возникновения туберкулеза не удалось. Возможно, это объясняется недостаточным числом наблюдений. Кроме того, важно влияние и других факторов – туберкулезных контактов, инфицированности туберкулезом в прошлом, сопутствующей патологии.

Более 70% всех случаев туберкулеза, вошедших в исследование, составил туберкулез легких, внелегочные формы наблюдались только у 2 из 27 заболевших

(7,4%). Другими авторами также описывается преобладание туберкулеза легких, но в то же время отмечается несколько большая частота внелегочных форм ТБ [1, 6]. Очень высока общая частота генерализованного туберкулеза (37%), являющегося значимым фактором риска смерти пациента. Обращает на себя внимание высокая доля больных с поздним развитием туберкулеза: 13 реципиентов из 27 заболели туберкулезом спустя 3 года после трансплантации почки и позднее, 7 из этих 13 больных – спустя 5 лет и более после операции. Это свидетельствует о том, что риск заболеть туберкулезом в позднем посттрансплантационном периоде не уменьшается, несмотря на снижение интенсивности иммуносупрессии. Интересно, что больные с поздним развитием туберкулезной инфекции оказались достоверно моложе, чем заболевшие в первый год после трансплантации. Мы объясняем этот факт более высокой туберкулезной инфицированностью больных старшего возраста, следствием чего является быстрая реактивация туберкулеза с началом иммуносупрессии.

Подтверждена необходимость применения для диагностики туберкулеза визуализирующих методов обследования с высокой разрешающей способностью – прежде всего рентгеновской компьютерной и ЯМР-томографии. У каждого пятого реципиента ренального трансплантата с туберкулезом органов дыхания при обычной рентгенографии грудной клетки (при повторных исследованиях!) не было выявлено характерных изменений. В подтверждении диагноза туберкулеза большую роль играла ПЦР, которая позволяла выявить ДНК микобактерий туберкулеза в биологическом материале больного. Одним из существенных преимуществ ПЦР в сравнении с методом посева была быстрота получения результата. Определение антигенов и антител

к МБТ в сыворотке больного мы считаем полезным вспомогательным методом диагностики туберкулеза у больных с иммуносупрессией, особенно при лихорадке неясного генеза и отсутствии материала для микробиологического исследования и ПЦР.

Специфическое лечение туберкулеза достаточным числом препаратов очень важно для больного с иммуносупрессией. Среди наших пациентов, по разным причинам лечившихся менее чем 3 противотуберкулезными препаратами, погибли практически все. Основной причиной смерти у них был туберкулез. В то же время из больных, получивших адекватное лечение (4–5 препаратов в качестве начального курса), никто не умер от туберкулеза. Серьезной проблемой остается снижение концентрации ЦСА при лечении рифампицином. По нашим данным, у 40% больных не удалось добиться адекватной стабильной концентрации в крови ЦСА, несмотря на повышение дозы и тщательный мониторинг концентрации в крови. Мы предполагаем в будущем сделать попытку отказаться от рифампицина в лечении больных с почечным трансплантатом и оценить эффективность 4-компонентной схемы лечения без рифампицина, которая успешно применяется индийскими трансплантологами [7].

Туберкулез, к сожалению, становится нередкой причиной потери почечных трансплантатов и гибели реципиентов. В диагностике и лечении этого заболевания на фоне иммуносупрессивной терапии остается целый ряд нерешенных проблем. Однако настойчивый поиск возможного туберкулеза у больных с неясной лихорадкой или легочной симптоматикой и упорное лечение комплексом специфических препаратов способно кардинально улучшить прогноз у больных с пересаженной

почкой.

## Литература

1. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group. GESITRA. Transplantation 1997; 63(9): 1278–1286.
2. Antony SJ, Ynares C, Dummer JS. Isoniazid hepatotoxicity in renal transplant recipients. Clin Transplant 1997; 11(1): 34–37.
3. Chenhsu RY, Loong CC, Chou MH et al. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction. Ann Pharmacother 2000; 34(1): 27–31.
4. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (Suppl 4): 39–43.
5. Higgins RM, Cabn AP, Porter D. Mycobacterial infections after renal transplantation. Q J M 1991; 78: 145–153.
6. Jha V, Kobli HS, Sud K et al. Laryngeal tuberculosis in renal transplant recipients. Transplantation 1999; 68 (1): 153–155.
7. Jha V, Sakebuja V, Gupta D et al. Successful management of pulmonary tuberculosis in renal allograft recipients in a single center. Kidney Int 1999; 56(5): 1944–1950.
8. Naqvi A, Akhtar F, Naqvi R. Problems of diagnosis and treatment of tuberculosis following renal transplantation. Transplant Proc 1997; 29: 3051–3052.
9. Park KW, Kim US, Shin JW et al. Disseminated erythematous papules in a renal transplant recipient: a case of disseminated tuberculosis. Scand J Infect Dis 2002; 34 (10): 775–777.
10. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. Clin Infect Disease 1998; 27: 1266–1277.
11. Vachharajani T, Abreo K, Phadke A et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in hemodialysis and renal transplant patients. Am J Nephrol 2000; 20 (4): 273–277.

# Дифференцированный подход к антибактериальной терапии пиелонефритов у детей г. Казани с учетом течения заболевания и возраста

**А.И. Сафина**

**Казанская государственная медицинская академия, г. Казань**

Differential approach to antibacterial therapy of pyelonephritis in from children Kazan accordiing the disease form and age

**A.I. Safina**

*Ключевые слова: дети, хронический пиелонефрит, антибактериальная терапия, резистентность.*

**Изучение структуры возбудителей пиелонефрита и их резистентности у 175 детей г. Казани в зависимости от течения заболевания и возраста позволило дифференцированно подойти к выбору антибактериальной**

**Адрес для переписки:** 420111, г. Казань, ул. Б. Красная, д. 14, кв. 30. Сафиной Асие Ильдусовне  
**Телефон:** (8432) 92-23-37 (д). Сафина Асия Ильдусовна  
**E-mail:** vzljot@bancor.ru