

Легочные инфекции у пациентов с почечным трансплантатом

(Лекция)

Е.И. Прокопенко

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

Lung infections in renal transplant recipients

Lecture

Е.И. Прокопенко

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессия, легочные инфекции.

Инфекции являются важной проблемой клинической трансплантологии. Установлено, что в течение первого года после трансплантации почки (ТП) среди всех фатальных осложнений инфекции наиболее значимы и доля их составляет примерно 35%. В последующем инфекционные осложнения отступают на второе место после сердечно-сосудистых, но продолжают оставаться важнейшей причиной заболеваемости и летальности больных с трансплантированной почкой. Легочные инфекции (в том числе системные инфекции с поражением легких) составляют почти половину летальных инфекционных осложнений у реципиентов ренального трансплантата.

Адекватное ведение больных после ТП с легочными инфекционными осложнениями является, на наш взгляд, одной из самых сложных задач современной медицины, так как связано со следующими серьезными проблемами:

1. Как правило, быстрая отрицательная динамика состояния больного, минимальный запас времени для выбора лечебно-диагностической тактики.

2. Неспецифичность клинической картины – при разных инфекциях наблюдаются общие симптомы: лихорадка, дыхательная недостаточность, самые разнообразные рентгенологические признаки.

3. Нередко полиэтиологичный характер пневмонии или последовательное присоединение новых возбудителей (например, ЦМВ → ЦМВ + микоплазма → ЦМВ + микоплазма + аспергилла), которое нелегко отследить в процессе динамического наблюдения.

4. Необходимость комплекса сложных лабораторно-инструментальных исследований: полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммунологические методы, рентгеновская компьютерная томография (РКТ) грудной клетки, бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ), бактериологические посевы на специальные среды и др.

5. Оправданность применения в ряде случаев эмпирического подхода к терапии и вынужденная полипрагмазия в условиях высокой распространенности вирусных гепатитов среди реципиентов почечного трансплантата и уязвимости функции пересаженной почки.

6. Высокая частота побочных эффектов антимикробных препаратов (нефро-, гепато-, нейротоксичность и др.), обусловленная в значительной степени как самой почечной недостаточностью, так и большим числом сопутствующих заболеваний.

7. Неблагоприятные клинические взаимодействия лекарственных препаратов с ингибиторами кальциневрина (повышение концентрации ЦСА и такролимуса вызывают макролиды, азольные антимикотики, снижение концентрации – рифампицин).

8. Отсутствие объективных критериев адекватного снижения иммуносупрессивной терапии на фоне инфекции.

9. Высокая вероятность рецидива и необходимость длительного поддерживающего лечения (особенно при микозах и туберкулезе).

10. Большая психологическая нагрузка на врача и пациента; при длительном амбулаторном поддерживающем лечении – проблема приверженности больных лечению.

11. Высокая стоимость современных противовирусных и противогрибковых препаратов, ряда антибиотиков, иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Существует типичная хронология развития определенных инфекций после ТП, о которой впервые сообщил R. Rubin [15]. Так, в первый месяц после операции наиболее часто встречаются не вирусные инфекции (за исключением *Herpes simplex*), а бактериальные осложнения, связанные с оперативным вмешательством, наличием катетеров и дренажей, сосудистым доступом. Во время пребывания больного в стационаре может

Адрес для переписки: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6, отделение гемодиализа и трансплантации почки. Прокопенко Елена Ивановна

Телефон: (495) 684-57-91

E-mail: linkor@telios.ru

Таблица 1

Этиология пневмонии у больных после трансплантации органов (по разным авторам)

Этиология	Трансплантация солидных органов (n = 40)
Бактериальные	18 (45%)
Вирусные	1 (2,5%)
Грибковые	6 (15%)
Пневмоцистоз	
Туберкулез	
Атипичная пневмония	
Нокардиоз	
Полимикробные	9 (22,5%)
Возбудитель не выявлен	5 (12,5%)

развиться внутрибольничная пневмония. Спервого по шестой месяц посттрансплантационного периода наибольшую роль играют инфекционные заболевания, вызванные цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом Эпштейна–Барра (ЭБВ). Реже в этот период встречаются оппортунистические инфекции, обусловленные *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*. В любом сроке после выписки больного из стационара сохраняется риск внебольничной бактериальной пневмонии. Активный туберкулез чаще возникает в течение первого года послеоперационного периода (обычно позже первого месяца), но может развиваться практически на любом сроке после трансплантации.

Известно, что развитие инфекций после трансплантации органов зависит от эпидемиологического окружения и иммуносупрессивного состояния пациента. Любое усиление лекарственной иммуносупрессии (высокие дозы и концентрации препаратов в крови, лечение кризов отторжения болюсами стероидов и особенно антилимфоцитарными антителами) может спровоцировать возникновение инфекционных осложнений. В патогенезе легочных инфекций огромную роль играет ЦМВ-инфекция, которая обладает иммуномодулирующим действием и является своего рода «пусковым механизмом» тяжелых оппортунистических инфекций – бактериальных, грибковых, микобактериальных (рис. 1). Активная ЦМВ-инфекция сопровождается формированием патогенетических «порочных кругов»: лечение криза приводит к развитию ЦМВ-инфекции, которая сама по себе способствует кризам отторжения; с другой стороны, лечение тяжелых бактериальных и грибковых инфекций, возникших на фоне ЦМВ-инфекции, некоторыми антибактериальными препаратами (например, рифампицином) приводит к снижению концентрации ингибиторов кальциневрина, что может послужить причиной острого отторжения. К развитию криза может приводить и плановая редукция иммуносупрессии, проводимая при тяжелых инфекционных осложнениях.

Этиологическая структура пневмонии у больных, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов, представлена в табл. 1. Наибольшую долю составляют бактериальные пневмо-

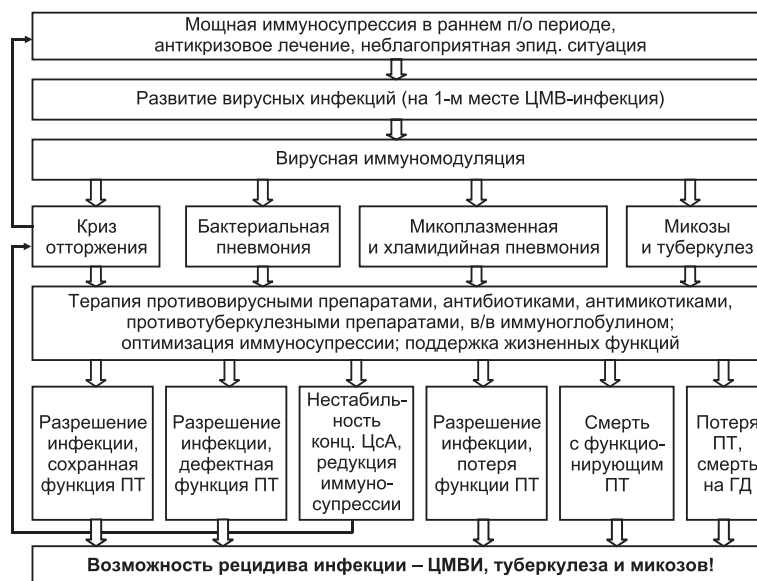


Рис. 1. Примерный «сценарий» развития легочных инфекций после ТП

нии – 20–23% у реципиентов почечного трансплантата, 45% – в смешанной группе больных после трансплантации солидных органов. Доля ЦМВ-пневмоний колеблется от 2 до 16%. Грибы являются этиологическим фактором в 4–9% случаев пневмонии, пневмоцисты – в 4–6%, атипичные возбудители (легионеллы, микоплазмы, хламидии) – также в 4–6%. Доля туберкулеза среди причин легочных инфекций у больных после ТП может различаться, поскольку зависит от распространенности туберкулезной инфекции в общей популяции данного географического региона. Примерно у каждого 9-го пациента развивается полимикробная легочная инфекция, а у каждого 3–4-го больного установить этиологию пневмонии не удастся, несмотря на полноценное обследование. В последнем случае единственно возможным становится эмпирический подход к терапии с использованием комплекса противомикробных препаратов.

Цитомегаловирусная инфекция

ЦМВ-инфекция оказывает значительное влияние на результаты трансплантации почки. Вирус может не только вызывать у больных с иммуносупрессией тяжелые органые поражения (прямое действие ЦМВ),

но и обладает возможностью провоцировать острое отторжение трансплантата за счет повышенной секреции цитокинов, хемокинов и факторов роста, способствует развитию тяжелых оппортунистических инфекций (т. н. не прямые эффекты вируса). В последнее время большое внимание уделяется и другим непрямым эффектам ЦМВ – способности потенцировать посттрансплантационный сахарный диабет, ЭБВ-зависимые лимфопролиферативные заболевания, прогрессирующую васкулопатию трансплантата сердца, облитерирующий бронхиолит легочного трансплантата, синдром «исчезнувших желчных протоков» после трансплантации печени, сердечно-сосудистые осложнения у реципиентов любых солидных органов. Генез этих эффектов ЦМВ до конца не ясен.

В недалеком прошлом, когда диагноз ЦМВ-инфекции был сложным, а эффективные противовирусные препараты были не всегда доступны, активная инфекция возникла практически всегда в раннем посттрансплантационном периоде, а позднего развития практически не наблюдалось: клинические симптомы ЦМВ или развивались в интервале 1–4 мес. после ТП, или вообще не развивались. В настоящее время нередко встречаются поздние (более 6 мес. после ТП) эпизоды ЦМВ-болезни. Возможны 2 варианта поздней ЦМВ-инфекции: во-первых, у реципиентов, получивших неадекватную противовирусную профилактику, удлинится инкубационный период заболевания; во-вторых, любые воспалительные состояния, сопровождающиеся выбросом провоспалительных цитокинов (пневмококковая пневмония, грамотрицательный сепсис, острое отторжение, тяжелый гепатит), могут способствовать поздней реактивации ЦМВ.

ЦМВ-инфекция может протекать в виде бессимптомной виремии, «ЦМВ-синдрома», включающего виремию, повышение температуры тела, недомогание, нейтропению и/или тромбоцитопению, а также в виде тяжелого поражения органов и тканей, обозначаемого как «ЦМВ-болезнь». При отсутствии лечения эти формы являются стадиями заболевания.

Существует 3 основных эпидемиологических варианта ЦМВ-инфекции у больных с ренальным трансплантатом:

– первичная инфекция, развивающаяся у ЦМВ-серонегативных больных, получивших трансплантат от серопозитивных доноров (частота ЦМВ-болезни составляет около 60%);

– реактивация латентного эндогенного вируса (частота ЦМВ-болезни – 10–15%);

– суперинфекция, когда и донор, и реципиент серопозитивны, а реактивирующийся вирус имеет донорское происхождение (у 25–30% больных развивается ЦМВ-болезнь).

При ЦМВ-болезни могут развиваться поражения верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, ЦМВ-гепатит, ЦМВ-миокардит, но наиболее тяжелым проявлением инфекции является интерстициальная ЦМВ-пневмония. Пневмония, вызванная ЦМВ, при несвоевременно начатом специфическом лечении или отсутствии адекватной терапии быстро прогрессирует, приводя к нарастающей дыхательной недостаточности, требующей ИВЛ, и, как правило, к летальному исходу. Именно поэтому важна ранняя диагностика активной ЦМВ-

инфекции – в стадии бессимптомной виремии. Особенностью поражения легких при ЦМВ-инфекции является низкая ценность рентгенологического метода обследования, поскольку рентгенологическая картина неспецифична: сначала наблюдается только усиление легочного рисунка, а в дальнейшем – признаки нарастающего отека легких. В то же время значение лабораторных методов трудно переоценить, хотя их клиническая ценность не одинакова. В настоящее время для ранней диагностики ЦМВ-инфекции и мониторинга эффективности лечения наиболее широкое применение получили 2 метода: определение pp65-антигенемии (числа лейкоцитов периферической крови, позитивных по антигену вируса pp65) и определение ДНК ЦМВ в крови с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Последний метод в нашей стране более доступен. Классическое культивирование вируса в культуре легочных фибробластов, считавшееся «золотым стандартом» подтверждения ЦМВ-инфекции, не используется в клинической практике, так как для проведения исследования требуется длительное время. Выявление антител к вирусу не применяется как основной метод диагностики ЦМВ-инфекции, но определение IgM-антител к вирусу может быть полезным для подтверждения первичной инфекции или инфицирования новым штаммом ЦМВ. Антитела к ЦМВ класса IgG должны быть обнаружены в сыворотке донора и реципиента до трансплантации для оценки «ЦМВ-серостатуса» и степени риска развития ЦМВ-инфекции в посттрансплантационном периоде.

Поскольку начало лечения ЦМВ-инфекции в стадии развернутых клинических проявлений неэффективно, в трансплантологии существует 3 основных стратегии: тотальная профилактика ЦМВ-инфекции, выборочная профилактика и предупредительная терапия (preemptive therapy). Тотальная профилактика подразумевает назначение противовирусного препарата всем без исключения реципиентам, при выборочной профилактике препарат назначается только больным из группы высокого риска ЦМВ-инфекции. Достоинствами противовирусной профилактики являются высокая эффективность, влияние на не прямые эффекты ЦМВ и простота применения (табл. 2). При всей

Таблица 2
Сравнение эффективности профилактики и предупредительной терапии ЦМВ-инфекции у больных после трансплантации органов (по Humar A. [10])

Показатель	Профилактика	Предупредительная терапия
Доказанная эффективность	+++	++
Снижение числа не прямых эффектов/летальности	++	+
Снижение воздействия других вирусов	+ для отдельных вирусов	?
Простота назначения	++	+/-
Возможность позднего развития заболевания	++	-
Резистентность вируса к препаратам	Низкая	Низкая

привлекательности профилактического подхода его практическое применение ограничивается высокой стоимостью (в особенности при тотальной профилактике), а также возможностью развития поздних эпизодов инфекции и резистентности к противовирусным препаратам при их длительном применении. Стратегия предупредительной терапии предусматривает мониторинг содержания ДНК ЦМВ в крови или ррб5-антигеном и назначение лечения при появлении высокого числа копий ДНК вируса или ррб5-позитивных лейкоцитов в крови.

Признанными большинством исследователей факторами риска ЦМВ-инфекции являются:

- наличие специфических антител в сыворотке донора при отсутствии их у реципиента (D+R–) – высокий риск инфекции;

- наличие антител и у донора, и у реципиента (D+R+) или только у реципиента (D–R+) – средняя степень риска;

- высокие дозы циклоспорина А (ЦСА) – 10 мг/кг/сут и выше;

- индукция или лечение криза антилимфоцитарными антителами (АТГ или ОКТ3).

Для профилактики ЦМВ-инфекции предлагались различные препараты: внутривенный иммуноглобулин, ацикловир в дозе 3200 мг/сут, валацикловир до 8000 мг/сут. Но наибольшее применение получило внутривенное (10 мг/кг/сут) и пероральное (3000 мг/сут) применение ганцикловира (ГЦ). Однако продолжительная внутривенная терапия сопряжена с риском инфицирования сосудистого доступа и не удобна для пациента, а ГЦ для приема *per os* обладает низкой биодоступностью, что диктует необходимость использования высокой дозы препарата – по 1 г 3 раза в сутки. Новые возможности успешной профилактики ЦМВ-инфекции появились при внедрении в клиническую практику нового препарата – этерифицированного предшественника ГЦ валганцикловира (вальцита), биодоступность которого при приеме внутрь в 8–10 раз выше, чем биодоступность ГЦ при пероральном использовании. Поначалу валганцикловир предназначался для длительного лечения ЦМВ-ретинита у ВИЧ-инфицированных больных. В дальнейшем было показано, что у реципиентов солидных органов группы высокого риска ЦМВ-инфекции этот препарат, назначаемый в дозе 900 мг/сут с 10-го по 100-й день после операции, столь же эффективен в предотвращении активной инфекции, как и ГЦ. При использовании валганцикловира следует помнить о необходимости коррекции дозы у больных с нарушением функции почек в соответствии с клиренсом креатинина и необходимости частого контроля содержания лейкоцитов и тромбоцитов крови, уровня гемоглобина, особенно при совместном применении с препаратами, обладающими миелосупрессивным эффектом. Микофенолаты могут повышать концентрацию ГЦ в крови, увеличивая риск лейкопении. Стандартная продолжительность профилактики составляет сейчас 3 месяца, но оптимальные сроки профилактического применения валганцикловира пока не установлены. Наблюдается тенденция к увеличению сроков продолжительности профилактики до 6 и более месяцев после операции, особенно при трансплантации легких и сердца. Уже

стартовали исследования, которые должны дать ответ на вопрос, обладает ли более длительная профилактика ЦМВ-инфекции преимуществами по сравнению со стандартной 3-месячной профилактикой.

При развитии ЦМВ-болезни основным методом лечения остается применение ГЦ в/в в дозе 10 мг/кг/сут, которое должно продолжаться не менее 14 дней. В случае эпизодов острого отторжения, ассоциированного с ЦМВ-инфекцией, больные должны получать ГЦ в/в и пульс-терапию метилпреднизолоном. Введения антилимфоцитарных антител (АТГ/ОКТ3) следует избегать. Тяжелое течение ЦМВ-инфекции с высокой вирусной нагрузкой, сохраняющейся более 2 недель лечения, с рецидивами, может быть обусловлено резистентностью вируса к ГЦ. Основным механизмом формирования ГЦ-резистентности являются мутации гена UL97, кодирующего вирусную фосфотрансферазу, или/и гена UL54, кодирующего ДНК-полимеразу ЦМВ. Для лечения ЦМВ-инфекции, резистентной к ГЦ, могут быть использованы цидофовир, фоскарнет (оба препарата обладают выраженной нефротоксичностью), а также в/в иммуноглобулин. Специально для терапии ЦМВ-инфекции разработан специфический гипериммунный глобулин – цитотект.

Бактериальные пневмонии

Принципы диагностики и лечения бактериальных пневмоний хорошо известны. Подчеркнем особую важность определения этиологии пневмонии и чувствительности возбудителя к антибиотикам в популяции больных с почечным трансплантатом.

Пневмококковая пневмония развивается в течение 6 лет после ТП примерно у 7% реципиентов. Это заболевание ассоциировано с достаточно высокой летальностью в группе иммунокомпрометированных больных. В последние годы отмечается рост частоты пенициллинрезистентной пневмококковой инфекции. В ряде исследований показано, что использование пневмококковой вакцины эффективно предотвращает инфекцию у реципиентов почечного трансплантата. В США больным с пересаженной почкой рекомендуется проводить ревакцинацию пневмококковой вакциной каждые 2 года, поскольку именно в течение 24 мес. у этих больных сохраняется протективный титр антител.

Необходимо помнить о возможности развития так называемой атипичной пневмонии, возбудителями которой могут быть микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*), хламидии (*Chlamidia pneumoniae*) и легионеллы (*Legionella pneumophila*). Особенности пневмонии, вызванной данными микроорганизмами, является непродуктивный кашель, нередкое сочетание поражения дыхательной системы с внелегочными проявлениями и, что особенно важно, неэффективность β-лактамов антибиотиков.

Микоплазма является распространенным в общей популяции возбудителем инфекций дыхательной системы, может поражать как верхние, так и нижние дыхательные пути. Клинические проявления инфекции варьируют от бессимптомного течения до тяжелой пневмонии. *M. pneumoniae* чаще поражает подростков и лиц молодого возраста, но ни одна возраст-

ная группа не защищена от заболевания, вызываемого этим микроорганизмом. Для микоплазменной инфекции характерен широкий спектр внелегочных поражений: гематологические, желудочно-кишечные, дерматологические, неврологические (менингит и даже поперечный миелит) синдромы. Эти внелегочные проявления инфекционного процесса встречаются и при легионеллезных, и при хламидийных пневмониях, за исключением неврологических осложнений, более характерных для инфекции *M. pneumoniae*. С другой стороны, хламидийная инфекция способна поражать коронарные сосуды и даже способствовать нестабильности атеросклеротических бляшек, приводя к развитию острого коронарного синдрома.

Рентгенологические признаки атипичных пневмоний неспецифичны, поэтому для подтверждения диагноза используются лабораторные методы. Культуральные методы не нашли широкого применения в клинике, поскольку культивирование требует специальных сред и даже на этих средах микроорганизмы растут очень медленно. Серологическая диагностика обладает высокой специфичностью и неплохой чувствительностью, но появление антител в крови запаздывает по отношению к клинической симптоматике. Наиболее широко для определения этиологии атипичных пневмоний используются сейчас молекулярные технологии – ПЦР и особенно ПЦР в режиме реального времени. Наилучшим материалом для исследования на ДНК является мокрота и БАЛЖ, хотя могут быть использованы и мазки из зева и носа, а также плевральный выпот (при микоплазменной пневмонии, нередко протекающей с поражением плевры).

Препаратами выбора для лечения атипичных пневмоний служат антибиотики группы макролидов. Если ранее использовался в основном эритромицин (при тяжелой пневмонии в/в), то в настоящее время с успехом применяются макролиды нового поколения – кларитромицин, рокситромицин, мидекамицин, джозамицин, спирамицин, а также азалид – азитромицин. Определенной эффективностью обладают также рифампицин и фторхинолоны, но их чаще всего не используют самостоятельно, а добавляют к макролидам. Важно учитывать, что практически все макролиды способны повышать концентрацию в крови ингибиторов кальциневрина – ЦсА и такролимуса, поэтому при лечении макролидными антибиотиками необходим более частый контроль концентрации этих иммуносупрессантов. Достоинством азитромицина является практически полное отсутствие влияния на изоферменты цитохрома P450 и, следовательно, на концентрацию ЦсА в крови.

Грибковые пневмонии

Системные грибковые инфекции представляют собой одно из самых тяжелых инфекционных осложнений после ТП с высокой летальностью. Колонизация грибами слизистых оболочек нередко встречается и у лиц без выраженного иммунодефицита. Но в условиях лекарственной иммуносупрессии могут развиваться глубокие оппортунистические микозы, поражающие глубоко лежащие ткани и внутренние орга-

ны. При развитии системных микозов после ТП легкие вовлекаются в патологический процесс практически всегда. Как уже было сказано выше, пусковым моментом возникновения грибкового поражения легких является вирусная инфекция, наиболее часто – ЦМВ-инфекция, вызывающая дополнительную системную иммуносупрессию.

Возбудителями системных микозов у реципиентов ренального трансплантата являются чаще всего *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*, несколько реже обнаруживается *Cryptococcus neoformans*. У больных сахарным диабетом нередко развивается мукороз, возбудитель которого относится к зигомицетам. Другие микозы – гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз – являются эндемичными, но могут в отдельных случаях возникать у реципиентов из эндемичных районов после заграничного отдыха, путешествий. К факторам риска системных микозов относятся ЦМВ-болезнь, хроническое заболевание печени, продолжительная нейтропения, сопутствующий туберкулез, продолжительная госпитализация, длительная антибактериальная терапия и посттрансплантационный сахарный диабет.

Клиническая симптоматика легочных микозов не обладает специфичностью. Рентгенологическая картина имеет свои особенности, например, для острого инвазивного аспергиллеза легких характерно появление клиновидных инфильтратов (инфарктов легкого), воздушных «полулуний», но ни один из симптомов не является патогномичным. При подозрении на легочный микоз диагностическая тактика должна быть очень активной. Поставить этиологический диагноз может помочь использование комплекса визуализирующих и лабораторных методов. Всем больным с подозрением на грибковую пневмонию должна быть выполнена РКТ грудной клетки, при наличии симптомов поражения околоносовых пазух и ЦНС – также РКТ (МРТ) черепа. Важным методом является бронхоскопия с БАЛ и последующей микроскопией и культуральным исследованием полученного материала, хотя при аспергиллезе из-за неравномерности поражения ценность бронхоскопии и даже трансbronхиальной биопсии может уменьшаться. Гистологический метод обладает высокой информативностью в диагностике легочных микозов, однако большое значение имеет правильное получение материала для исследования – легочная ткань должна быть взята в достаточном объеме именно из очага поражения, что не всегда удается при трансbronхиальной биопсии. Современные стандарты диагностики системных микозов включают обязательное определение антигенов грибов в крови и мокроте/БАЛЖ – галактоманнана (*Aspergillus*), маннана (*Candida*) и глюкуроксиломаннана (*Cryptococcus*). Наиболее эффективным методом диагностики легочного аспергиллеза является определение галактоманнана в динамике в сочетании с РКТ грудной клетки. В ряде центров успешно используется определение ДНК грибов, но молекулярные методы для диагностики микозов пока не стандартизированы. Серологические методы (определение антител в крови) обладают невысокой чувствительностью при грибковых инфекциях. Кроме того, антитела к грибам *Candida* часто обнаруживаются у здоровых лиц, а у

Лечение легочных микозов у реципиентов ренального трансплантата

Таблица 3

Этап лечения	Продолжительность	Препараты
1 – активная терапия	Не менее 6–10 недель	Амфотерицин В в/в, при плохой переносимости липидные формы, при недостаточном эффекте сочетание с каспифунгином вориконазолом, итраконазолом
2 – поддерживающее лечение	Минимум – несколько месяцев, максимум – пожизненно	Итраконазол, вориконазол, флюконазол (?) перорально, амфотерицин В ингаляционно

пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, даже при системных микозах продукция антител может быть нарушена.

Лечение инвазивных микозов, в т. ч. легочных микозов, проводится в 2 этапа:

1-й этап – интенсивное лечение препаратами с наибольшей эффективностью;

2-й этап – поддерживающее лечение, профилактики рецидива (табл. 3).

Практически всегда при развитии системного микоза у реципиентов почечного трансплантата требуется уменьшение объема иммуносупрессивной терапии. Первый этап должен продолжаться не менее 6–10 недель, второй – в зависимости от течения заболевания от нескольких месяцев до нескольких лет, а по мнению некоторых авторов, пожизненно. На 1-м этапе терапии препаратом выбора является амфотерицин В, вводимый в/в капельно в дозе до 1,5 мг/кг/сут. На 2-м этапе применяются обычно пероральные азольные препараты – флюконазол, итраконазол или вориконазол. Высокую эффективность показал новый препарат этой группы – позаконазол.

Амфотерицин В после окончания курса в/в введения может быть назначен в ингаляционной форме. Недостатками препарата являются нефротоксичность, плохая переносимость инфузий (у многих больных отмечается высокая лихорадка, озноб, головная боль, тошнота и рвота) и связанная с этим необходимость титровать дозу.

С целью уменьшения токсичности обычного амфотерицина В были созданы его липидассоциированные формы (амбизом, ниотран, амфолип), которые существенно лучше переносятся пациентами. Единственным негативным фактором является высокая стоимость этих препаратов. С учетом появления резистентных к амфотерицину штаммов грибов и синергетического действия ряда антимикотиков в настоящее время для активной терапии инвазивных микозов все шире используются сочетания препаратов: амфотерицин В + итраконазол (орунгал, румикоз), амфотерицин В + вориконазол (вифенд), амфотерицин В + каспифунгин (кансидас), амфотерицин В + каспифунгин + флюцитозин, каспифунгин + вориконазол. Каспифунгин, относящийся к группе эхинокандинов, ингибирует синтез важнейшего компонента клеточной стенки грибов β -1,3-D-глюкана, не содержащегося в клетках млекопитающих, обладает минимальной нефротоксичностью и высокой эффективностью в отношении штаммов, резистентных к амфотерицину.

Напомним, что все азольные антимикотики (кетоназол, флюконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол) повышают концентрацию в крови ингибиторов кальциневрина. Особенностью каспифунгина является отсутствие влияния на концентрацию ЦсА; в то же время препарат может способствовать снижению концентрации такролимуса в крови.

Подчеркнем, что в лечении системных микозов у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, нужна большая настойчивость. Даже после

получения хорошего клинического ответа на 1-м этапе лечения сохраняется высокая вероятность рецидива, особенно при раннем прекращении поддерживающего лечения, а рецидивы системных микозов сопровождаются еще более высокой летальностью, чем первый эпизод инфекции. Тотальная профилактика грибковых инфекций у реципиентов почечного трансплантата пока не является общепринятой практикой из-за опасения формирования резистентности к антимикотикам и потенциальной токсичности противогрибковых препаратов.

Пневмоцистоз

Пневмоцистоз развивается у 5–10% реципиентов почечного трансплантата, не получавших специфическую профилактику. Пневмоцистная пневмония – это тяжелое, потенциально фатальное заболевание больных после трансплантации органов. Летальность при пневмоцистной пневмонии достигает 50%, несмотря на лечение. Факторами риска пневмоцистоза являются отторжение трансплантата, лечение отторжения поли- и моноклональными антилимфоцитарными препаратами, цитомегаловирусная инфекция, наличие иммуномодулирующих инфекций – туберкулеза и гепатита С, высокая распространенность пневмоцистоза в данном стационаре. Некоторое повышение частоты пневмоцистной пневмонии может наблюдаться при использовании такролимуса и сиролимуса, но введение в схему иммуносупрессии микофенолатов не только не повысило, но даже снизило частоту пневмоцистоза.

Для диагностики пневмоцистной пневмонии используется РКТ высокого разрешения (характерным, но не специфичным является симптом «матового стекла»), бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем и трансбронхиальной биопсией. Для подтверждения диагноза применяется цитологическая идентификация *Pneumocystis carinii*, возможно также определение антигена или ДНК возбудителя в мокроте и лаважной жидкости.

Профилактика пневмоцистоза весьма эффективна и достаточно безопасна. В большинстве центров трансплантации используется триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК) в дозе 80/400 мг/сут или 160/800 мг через день первые 4–6 мес. после ТП. При лечении отторжения в любые сроки продолжительность профилактики – 3–4 мес. В случае непереносимости ТМП/СМК можно применять пентамидин (аэрозоль)

в дозе 300 мг 1–2 раза в месяц в течение 6 мес. после ТП или атовакон. У реципиентов почечного трансплантата ингаляции пентамидина могут вызывать аритмии, поэтому при использовании этого препарата рекомендуется ЭКГ-наблюдение. Лечение пневмоцистоза проводится теми же препаратами, но внутривенно и в более высоких дозах, например ТМП/СМК до 15 мг/кг/сут. ТМП не менее 14–21 сут, пентамидин 3–4 мг/кг/сут в/в. Как правило, необходимо дополнительное назначение стероидов.

Туберкулез у больных с ХПН

Активный туберкулез (ТБ) у реципиентов почечного трансплантата представляет реальную угрозу для пересаженного органа и для жизни: летальность, по данным разных авторов, может составлять до 20–25%, особенно при диссеминированном туберкулезе, дисфункция трансплантата наблюдается более чем у 1/3 больных. К факторам риска смерти от ТБ относят развитие ТБ в течение первых 2 лет после операции, уход реципиента из-под наблюдения, сахарный диабет до ТП, посттрансплантационный сахарный диабет, хронические заболевания печени, лечение отторжения, диссеминированный ТБ в момент установки диагноза, а также сопутствующие инфекции: ЦМВ-инфекция, пневмоцистоз, нокардиоз, глубокие микозы.

Заболеваемость ТБ у больных после ТП в несколько десятков раз выше, чем в общей популяции. Распространенность заболевания у реципиентов зависит от географического положения страны, наиболее низким этот показатель является в США – 0,3–1,2%, а наиболее высоким – 5–15% – в Индии и Пакистане, где очень велика распространенность ТБ в общей популяции. В Европе активным ТБ болеют 0,7–5,0% больных с пересаженной почкой.

Наиболее часто при посттрансплантационном ТБ (у 40–70% больных) поражаются легкие и плевра. Другая локализация заболевания – лимфатические узлы,

кожа и мягкие ткани, ЦНС, кости, мочевыводящие пути – встречается реже. Частота генерализованного ТБ очень высока – 20–30%, что обусловлено иммуносупрессивным статусом пациентов. Среди больных, получающих после ТП противотуберкулезную терапию, у 11–26% отмечалась только лихорадка неясного генеза. Чаще всего активный ТБ развивается через 3 месяца – 3 года посттрансплантационного периода, однако риск заболевания сохраняется и через много лет после операции. Клиническая симптоматика ТБ у реципиентов ренального трансплантата может быть скудной. Как уже было сказано, нередко единственным симптомом заболевания является длительная лихорадка неясного генеза. В этом случае при стандартном обследовании не удастся обнаружить очаг инфекции, а повышение температуры не поддается лечению противовирусными препаратами и антибиотиками широкого спектра. Рентгенография грудной клетки остается важнейшим методом диагностики легочного ТБ, однако не всегда выявляет поражение легочной ткани. У больных с почечным трансплантатом и лихорадкой неясного генеза обязательным является выполнение РКТ грудной клетки *даже при отсутствии патологических изменений на стандартной рентгенограмме или минимальной степени их выраженности.*

Всегда следует стремиться к лабораторному подтверждению диагноза ТБ, хотя это не всегда легко выполнить, особенно у пациентов, не выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) во внешнюю среду. Весьма полезна бронхоскопия с лаважем и биопсией легочной ткани, дающая возможность не только визуально оценить состояние дыхательных путей, но и получить адекватный материал для лабораторных исследований. Традиционный метод – бактериоскопия окрашенного мазка с целью обнаружения кислотоустойчивых бактерий – обладает очень низкой чувствительностью (табл. 4). Более чувствительна люминесцентная микроскопия. Посев мокроты на питательные среды позволяет не только подтвердить ди-

Таблица 4

Методы диагностики туберкулеза органов дыхания

Метод	
Бактериоскопия окрашенного мазка	Быстрое выявление
Люминесцентная микроскопия	Быстрое выявление
Посев на плотные и жидкие питательные среды	Выявление ТБ, полузначительного врем
ПЦР с мокротой, БАЛЖ, плевральным выпотом, биоптатом ткани легкого	Быстрое выявление и специфичность
ПЦР в режиме реального времени	Быстрое выявление
Определение антител к МБТ в крови	Скрининговый метод чувствительность
Рентгенография грудной клетки	Выявление поражен
РКТ грудной клетки	Уточнение характер высокая чувствитель
Бронхоскопия с лаважем и биопсией легочной ткани	Уточнение характер для исследования
Видеоторакоскопия с биопсией	Дифференциальны и диссеминированн
Определение уровня γ -интерферона в плевральном выпоте	Дифференциальны и нетуберкулезных ф
Определение аденозин-дезаминазы в плевральном выпоте	Дифференциальны и нетуберкулезных ф

агноз, но и получить культуру возбудителя для определения лекарственной устойчивости. Недостатком метода является длительное время выполнения (первые результаты могут быть получены не ранее чем через 1 месяц), хотя использование жидких сред типа *Bactec* дает возможность ускорить получение ответа. Высокой чувствительностью, специфичностью и быстрой выполнением характеризуются молекулярные методы – определение ДНК возбудителя в мокроте, БАЛЖ, плевральном экссудате. Важно, что выявление ДНК МБТ позволяет отличить туберкулез от микобактериозов нетуберкулезной природы, а ПЦР в режиме реального времени со специальными праймерами, настроенными на точки мутаций, выявляет устойчивость к противотуберкулезным препаратам.

При поражениях плевры, необходимости дифференцировать туберкулезный и нетуберкулезный выпоты существенную помощь может оказать видеоторакоскопия с биопсией, определение в плевральной жидкости уровня γ -интерферона и активности аденозиндезаминазы. Если у реципиента почечного трансплантата не удается подтвердить ТБ лабораторными методами, но при этом риск ТБ высок и/или имеется подозрение на ТБ по результатам рентгенологического обследования и/или сохраняется лихорадка неясного генеза, необходимо безотлагательно назначать противотуберкулезную терапию.

Европейские рекомендации по ведению больных с почечным трансплантатом предлагают в лечении впервые выявленного ТБ использовать схемы ВОЗ: на 1-м этапе назначаются 4 препарата (изониазид, рифампицин, пипразинамид, стрептомицин или этамбутол) не менее 2 мес., на 2-м этапе – 2 препарата (изониазид и рифампицин) в течение 4 мес. В последние годы в схему лечения туберкулеза нередко включают фторхинолоны, эффективные в отношении *M. tuberculosis* (офлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин). Однако не всем реципиентам удастся провести адекватную терапию. Основными проблемами, связанными с противотуберкулезной терапией после ТП, являются гепатотоксичность рифампицина и изониазида, чаще возникающая при сочетании с рифампицином, а также значительное снижение концентрации ингибиторов кальциневрина и рапамицина в крови при использовании рифампицина. Снижение иммуносупрессии, возникающее при этом, нередко приводит к развитию отторжения трансплантата. С целью избежать нестабильности концентрации ЦСА можно попытаться использовать аналог рифампицина – рифабутин, меньше влияющий на цитохром P450, но существенного опыта применения рифабутина у реципиентов ренального трансплантата нет. Принимая во внимание серьезность побочных эффектов рифампицина, некоторые авторы предпочитают вообще не включать его в схемы лечения ТБ. Индийские трансплантологи, имеющие большой опыт ведения реципиентов почечного трансплантата с ТБ, предложили следующую схему интенсивного лечения: первые 3 мес. используются 4 препарата: пипразинамид, офлоксацин, этамбутол, изониазид; затем до 9 мес. – 3 препарата: офлоксацин, этамбутол, изониазид; до 18 мес. – 2 препарата: этамбутол, изониазид; далее – пожизненная профилактика изониазидом. Идея пожизненного при-

ема противотуберкулезных препаратов может быть спорной, но в любом случае лечение ТБ у больных с трансплантированной почкой должно продолжаться не менее 1,5–2 лет.

Большое значение в профилактике активного ТБ имеет скрининг кандидатов на трансплантацию и реципиентов на наличие латентной ТБ-инфекции и выделение группы высокого риска, в которой показано проведение профилактики. К сожалению, туберкулиновая проба не является у взрослых оптимальным скрининговым методом по причине невозможности разграничить с ее помощью состояние инфицированности МБТ и латентного заболевания из-за высокой доли больных с анергией (неспособностью развития реакции гиперчувствительности замедленного типа) среди диализных больных. Тем не менее эксперты Американского торакального общества и Американского общества трансплантологов считают целесообразным у больных с почечной недостаточностью и реципиентов почечного трансплантата выполнение туберкулинового теста с 5 ТЕ. Результаты туберкулиновой реакции следует считать положительными, если размеры папулы составляют 5 мм у реципиентов почечного трансплантата и 10 мм у пациентов на гемодиализе. Реципиентам, никогда ранее адекватно не лечившимся от ТБ и имеющим положительную туберкулиновую пробу, ТБ-анамнез, рентгенологические признаки латентного ТБ, недавние туберкулезные контакты или получившим почку от туберкулин-позитивного донора, рекомендуется прием изониазида (вместе с пиридоксином) в течение 6–9 месяцев после трансплантации под контролем активности печеночных ферментов.

Алгоритм ведения реципиентов с легочными инфекционными осложнениями

Безусловно, оптимальным подходом является эффективная профилактика инфекционных осложнений после ТП. Но если инфекция все же развилась, какова должна быть последовательность действий клинициста? Предлагаем алгоритм диагностики и лечения легочных инфекций у реципиентов почечного трансплантата, который может быть полезным в ряде клинических ситуаций, безусловно не претендуя на универсальность (рис. 2). При повышении температуры тела более 2–3 дней, особенно в сочетании с респираторными симптомами (если симптоматика не укладывается в рамки обычной ОРВИ), рекомендуется комплексная оценка состояния больного. Если состояние пациента уже тяжелое или быстро ухудшается, необходима немедленная госпитализация, независимо от давности начала болезни.

На 1-м этапе экстренно выполняются общее обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенография грудной клетки, оценка функции почечного трансплантата, УЗИ трансплантата) и взятие проб крови для исследования на ДНК вирусов. Если у больного имеется плевральный выпот в достаточном для пункции объеме, выполняется плевральная пункция с комплексным исследованием плевральной жидкости. При наличии мокроты необходим микробиологический посев, а также исследование ее на

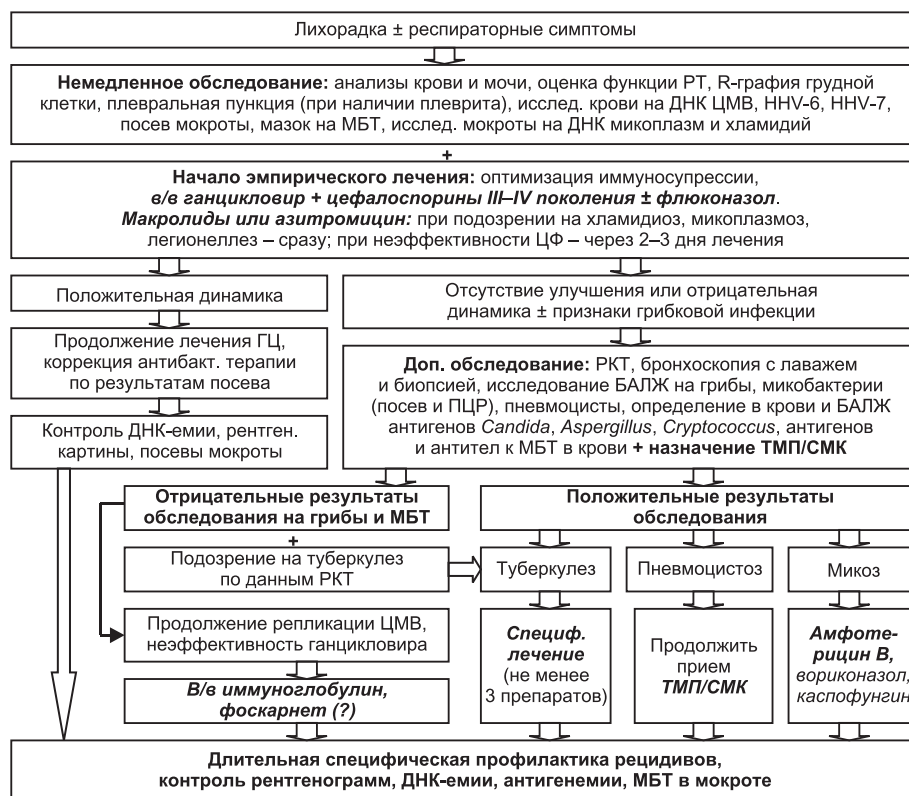


Рис. 2. Алгоритм ведения реципиентов почечного трансплантата с легочными инфекциями

ДНК хламидий, микоплазм и на МБТ (микроскопия, посев, определение ДНК МБТ), особенно если имеются факторы риска активного ТБ. Параллельно оценивается адекватность иммуносупрессии, например, при чрезмерно высокой концентрации ЦсА или такролимуса в крови снижается доза препарата.

После взятия крови, получения мокроты для исследования немедленно назначается эмпирическая антимикробная терапия ганцикловиром и цефалоспорины III–IV поколения. При подозрении на «атипичный» характер пневмонии (микоплазмоз, хламидиоз, легионеллез) сразу назначаются макролиды или близкий к ним по спектру действия азитромицин. В некоторых случаях возможно присоединение макролидов на 2–3-й день лечения при отсутствии положительной динамики. Вопрос о назначении антимикотиков на этом этапе решается индивидуально. При нормализации температуры тела, уменьшении выраженности респираторных симптомов продолжается стартовая терапия, которая затем корректируется в зависимости от результатов исследования крови на ДНК вирусов, посева мокроты. При наличии чувствительности выделенного микроорганизма могут быть назначены различные антибиототики: ингибитор-защищенные пенициллины, карбапенемы (тисам, меронем), ванкомицин, «респираторные» фторхинолоны, аминогликозиды – с осторожностью. В случае ЦМВ-инфекции проводится мониторинг числа копий ДНК вируса в количественной ПЦР для оценки эффективности противовирусной терапии.

Отсутствие улучшения или дальнейшее ухудшение состояния больного (обычно возбудитель при этом не

идентифицирован) служит показанием к углубленному обследованию, включающему РКТ грудной клетки, выполнение бронхоскопии с БАЛ и трансбронхиальной биопсией. Лаважная жидкость подвергается исследованию на грибы, микобактерии и пневмоцисты. В крови и лаважной жидкости определяются антигены грибов (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*). Желательно исследовать кровь на антитела к МБТ, хотя метод и обладает невысокой чувствительностью. До получения результатов назначается флюконазол и ТМП/СМК, если больной еще не принимает эти препараты. При выявлении туберкулеза или/и микоза назначается специфическая терапия, в случае обнаружения пневмоцист следует увеличить дозу ТМП/СМК и перейти на в/в введение. Поскольку получить лабораторное подтверждение ТБ удастся далеко не всегда, при подозрении на ТБ

по данным РКТ и отсутствии других причин лихорадки необходимо проводить противотуберкулезную терапию в полном объеме.

Отрицательные результаты исследований на другие возбудители и продолжение активной репликации ЦМВ на фоне лечения ганцикловиром позволяют думать о ганцикловир-резистентности вируса. В такой ситуации может помочь назначение фоскарнета и/или в/в иммуноглобулина.

Если возбудителя не удастся выявить описанными выше методами, эмпирическая терапия не эффективна и состояние больного продолжает ухудшаться, многие иностранные авторы рекомендуют проводить открытую биопсию легкого, считая, что риск этой процедуры ниже, чем риск неправильной терапии. В нашей стране такой подход пока не принят.

В заключение следует напомнить, что успешное лечение острого эпизода инфекции у реципиентов ренального трансплантата не является гарантией отсутствия тяжелых рецидивов или появления новых инфекций. В дальнейшем крайне важным является тщательное амбулаторное наблюдение, адекватность иммуносупрессии, мониторинг лабораторных показателей и достаточно продолжительная специфическая профилактика рецидивов. В целом наиболее результативный подход – претрансплантационный инфекционный скрининг доноров и реципиентов, оценка риска развития тяжелых инфекций у реципиента, учет степени риска при составлении протокола иммуносупрессии и проведение плановой посттрансплантационной профилактики инфекций (в первую очередь ЦМВ-инфекции) у больных группы высокого риска.

Литература

1. *Руководство по трансплантации почки*. Под ред. Г.М. Да-новича, пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. 3-е изд. Тверь: Триада, 2004: 472.
2. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: Бином-пресс, 2003: 440.
3. *Altıparmak M.R., Apaydin S., Trablıs S.* Systemic fungal infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 2002; 34 (4): 284–288.
4. *Asberg A., Humar A., Rollag H.* et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2106–2113.
5. *Chang G.C., Wu C.L., Pan S.H.* et al. The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and noninvasive procedures. *Chest* 2004; 125: 541–547.
6. *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.
7. *Emery V.* Facing the facts: the indirect effects of cytomegalovirus. *Suppl. to Transplantation* 2007; 84 (6S): S7–S10.
8. *Fishman J.A., Emery V., Freeman R.* et al. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. *Clin Transplant* 2007; 21. DOI: 10.1111/j. 1399–0012. 2006. 00618. x.
9. *Humar A., Michaels M.* American society of transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 262–274.
10. *Humar A.* Cytomegalovirus prevention: prophylaxis and preemptive therapy. *Suppl. to Transplantation* 2007; 84 (6S): S11–S14.
11. *de Pauw B.E., Rubin R.H.* Individualization in the management of fungal disease in the transplant recipient. *Transplant Infect Dis* 2007; 9: 87–88.
12. *Pescovitz M.D.* Valganciclovir: What is the status in solid organ transplantation? *Future Virol* 2006; 1 (2): 147–156.
13. *Ram R., Swarnalatha G., Prasad N.* et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplant Infect Dis* 2007; 9: 97–101.
14. *Ravi Shankar M.S., Aravindan A.N., Sobal P.M.* et al. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2720–2724.
15. *Rubin R.H.* Infection in the organ transplant patient. In: Rubin R.H., Young L.S., eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*. New York: Plenum, 1994: 629–669.
16. *Templeton K.E., Scheltinga S.A., Graffelman A.W.* et al. Comparison and evaluation of real-time PCR, real-time nucleic acid sequence-based amplification, conventional PCR, and serology for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (9): 4366–4371.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

(Обзор литературы)

А.Е. Наушабаева, А.Б. Канатбаева, С.А. Диканбаева**Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г. Алматы, Казахстан**

The focal segmental glomerulosclerosis

Review

A.Ye. Naushabayeva, A.B. Kanatbayeva, S.A. Dikanbayeva*Ключевые слова: фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром, фактор проницаемости, подоциты, белки щелевой диафрагмы, нефрин, подоцин.*

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) представляет собой целую группу заболеваний с различной этиологией, патогенезом и клиническими проявлениями, среди которых основной – протеинурия [43]. ФСГС является первой причиной нефротического синдрома (НС) у взрослых [32] и первой причиной стероид-резистентного НС (СРНС) у детей. В последние десятилетия отмечается рост частоты ФСГС по всему миру. При ФСГС выявляется поражение подоцитов (П) различной этиологии, в связи с чем болезнь стала рассматриваться как «подоцитопатия».

Подоциты

Подоциты поддерживают архитектуру клубочка, участвуют в регуляции внутриклубочкового давления, препятствуют прохождению белков в мочевое пространство [9], а также синтезируют ГБМ [30]. Подоци-

ты – высокоспециализированные клетки мезенхимального происхождения [54] со строго определенным фенотипом [56]. От тела подоцитов отходят длинные первичные отростки (трабекулы), концы которых имеют «ножки», прикрепленные к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) [57] посредством интегринов [2], дистрогликанов [35] и подопланина [34, 49]. Между соседними ножками подоцитов натянута фильтрационная мембрана – «щелевая диафрагма» (ЩД), которая в последние десятилетия представляет собой предмет многочисленных исследований [43]. Подоциты имеют богатый актином цитоскелет, позволяющий менять форму клетки. Цитоскелет подоцитов состоит из 3 компонентов: микрофиламентов (7–9 нм в диаметре), промежуточных филаментов (10 нм) и микротрубочек (24 нм) [35]. Микрофиламенты составляют основную часть скелета ножек, содержащую плотную сеть F-актина и миозина, при этом большую