ОСТРЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА С КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ БАКТЕРИЕМИЧЕСКОГО ШОКА

Крстич М.[1], Ватазин А.В.[1], Прокопенко Е.И.[1], Зулькарнаев А.Б.[1], Столяревич Е.С.[2], Кантария Р.О.[1]

[1] Отдел трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции (руководитель – д. м. н., проф. А.В. Ватазин) ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (директор – член-корреспондент РАМН, проф. Г.А. Оноприенко), Москва, Российская Федерация

[2] Отделение нефрологических проблем трансплантации почки (руководитель – д. м. н., проф. Н.А. Томилина) ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

Представлено клиническое наблюдение, наглядно демонстрирующее трудности дифференциальной диагностики при поражениях почечного трансплантата. Подчеркивается значимость использования современных методов диагностики и лечения гнойно-септического осложнения после аллотрансплантации трупной почки, а именно: РКТ, пункционной биопсии ткани трансплантата и своевременного применения метода экстракорпоральной селективной адсорбции эндотоксина.

Ключевые слова: аллотрансплантация трупной почки, селективная адсорбция эндотоксина, пункционная биопсия, сепсис, инфекция мочевой системы.

ACUTE BACTERIAL TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS OF RENAL ALLOGRAFT COMPLICATED BY SEPTIC SHOCK

Krstic M.[1], Vatazin A.V.[1], Prokopenko E.I.[1], Zulkarnaev A.B.[1], Stolyarevich E.S.[2], Kantaria R.O.[1]

[1] Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Head – corresponding member of RAMSci, prof. G.A. Onoprienko), Moscow, Russian Federation

[2] Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

Herein we present the clinical case, which demonstrates the difficulties of the differential diagnosis of renal allograft damage. The importance of using of modern methods of diagnosis and treatment of urinary system infection after cadaveric kidney transplantation: computed tomography, graft tissue biopsy and timely application of the extracorporeal endotoxin selective adsorption are emphasized.

Key words: kidney transplantation, selective adsorption of endotoxin, puncture biopsy, sepsis, infection of the urinary system.

Несмотря на совершенствование хирургической техники, антибактериальной профилактики и иммуносупрессивной терапии, проблема септических осложнений, связанных с инфекцией мочевых путей (ИМП) у реципиентов почечного аллотрансплантата (ПАТ), в последние годы не утратила своей важности [1–3]. Процесс диагностики инфекционно-воспалительных процессов после аллотрансплантации трупной почки (АТП) является сложным и многоэтапным. Микробиологическая верификация диагноза даже при самом тщательном соблюдении современных требований к ней, как и в общей популяции, возможна лишь в половине случаев [4, 5]. Определенную роль в подтверждении инфекционно-воспалительного характера поражения ПАТ может сыграть морфологическое исследование почечной ткани, хотя биопсия трансплантата в данной ситуации является не основным методом диагностики.

Клиническое наблюдение

Больной Л., 65 лет, по специальности врач анестезиолог-реаниматолог. Диагноз: «хронический гломерулонефрит (морфологически не подтвержденный); мочекаменная болезнь, камень нижней трети правого мочеточника; хроническая

болезнь почек V стадии; артериальная гипертензия, анемия».

Из анамнеза известно, что впервые в 2000 г. выявлены изменения в анализах мочи в виде небольшой протеинурии. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек: почки расположены в типичном месте; ультразвуковая картина без особенностей и патологических изменений. В 2002 году выполнена дистанционная ударно-волновая литотрипсия по поводу камня нижней трети правого мочеточника с положительным эффектом. В дальнейшем наблюдался нерегулярно до 2006 года, когда впервые обнаружено повышение уровня креатинина крови (286 мкмоль/л), повышение артериального давления (АД) до цифр 160–140/100–80 мм рт. ст. (со слов пациента). Назначена нефропротективная терапия (низкобелковая диета, комплекс кетоаналогов аминокислот, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), которая проводилась на протяжении 3 лет. Зимой 2009 года зарегистрирована терминальная стадия хронической почечной недостаточности: скорость клубочковой фильтрации (расчетная) – 7,5 мл/мин, креатинин крови – 686 мкмоль/л, АД – 140/80 мм рт. ст., гемоглобин – 120 г/л, общий белок крови – 68 г/л. 1 декабря выполнена имплантация перитонеального катетера, через неделю начато лечение перитонеальным диализом (ПД) в режиме постоянного амбулаторного перитонеального диализа (1,36% «Дианил» в объеме 8 л/сут). Достигнута удовлетворительная медицинская и социальная реабилитация пациента: хорошее самочувствие, стабильные уровни гемоглобина и АД без медикаментозной терапии. Больной включен в лист ожидания трансплантации почки.

20.01.2010 г. выполнена аллотрансплантация трупной почки. Функция ПАТ первичная, снижение сывороточного креатинина до 0,13 ммоль/л – на 5-е сут после оперативного вмешательства. Проводилась трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия: такролимус (стартовая доза 10,5 мг, т. е. 0,15 мг/кг/сут), микофенолат мофетил (ММФ) (2 г/сут), преднизолон (30 мг/сут) с индукцией базиликсимабом (в/в 20 мг – 0-е и 4-е сутки) и метилпреднизолоном (в/в – суммарная доза 1,5 г). Концентрация такролимуса в крови на 4-е сутки – 9,4 нг/мл.

Послеоперационный период протекал гладко. ДНК герпетических вирусов (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус – ЦМВ) в крови не обнаружена. С 10-х суток начата профилактика ЦМВ-инфекции (валганцикловир 450 мг/сут). Микробиологические исследования (посевы крови и отделямого послеоперационной раны) роста микрофлоры не выявили; в моче получен рост E. faecium 10^3 КОЕ/мл, чувствительного к фторхинолонам. Проведен курс лечения левофлоксацином в дозе 500 мг/сут 8 дней. При последующем исследовании биоматериала в моче рост микрофлоры не обнаружен.

Перед выпиской из стационара (19.02.2010) общее состояние удовлетворительное, температура тела в норме; АД – 140/90 мм рт. ст., суточный диурез – 3,1 л. ПАТ обычной консистенции, безболезненный. В клиническом анализе крови: гемоглобин – 105 г/л, лейкоциты – 7,5 × 10^9/л. В общем анализе мочи: белка нет, 2–3 лейкоцита в поле зрения. При микробиологическом исследовании мочи рост микроорганизмов не обнаружен. Креатинин сыворотки – 0,13 ммоль/л, мочевина – 8,3 ммоль/л, при пальпации ПАТ обычной консистенции, безболезненный. УЗИ трансплантата: патологических изменений не выявлено. Концентрация такролимуса в крови – 9,8 нг/мл, суточная доза – 11 мг. Рекомендовано продолжить прием такролимуса, ММФ, преднизолона (20 мг/сут с постепенным снижением дозы), валганцикловира, лозартана, амлодипина, фамотидина (в связи с язвенной болезнью желудка).

Через неделю после выписки (26.02.10 г.) – внезапное резкое ухудшение состояния пациента: повышение температуры тела до 39–40 °С, снижение АД до 70/40–80/50 мм рт. ст., снижение диуреза. В стационаре по месту жительства, несмотря на

Миролюб Крстич – к. м. н. хирургического отделения органного донорства ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (директор – член-кор. РАМН, проф. Г.А. Ономриенко), Москва, Российская Федерация. *Ватазин Андрей Владимирович* – д. м. н., проф., руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции того же института. *Прокопенко Елена Ивановна* – д. м. н. того же института. *Зулькарнаев Алексей Батыргараевич* – к. м. н. того же института. *Кантария Русудана Отаровна* – к. м. н. того же института. *Столяревич Екатерина Сергеевна* – д. м. н., ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Миролюб Крстич. Адрес: 129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
Тел. +7 926 284 04 59. E-mail: dolce-vita07@mail.ru

Mirolub Krstic – cand. of med. sci. Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Head – corresponding member of RAMSci, prof. G.A. Onoprienko), Moscow, Russian Federation. *Vatazin Andrei Vladimirovich* – doct. of med. sci., prof. at the same center. *Prokopenko Elena Ivanovna* – doct. of med. sci. at the same center. *Zulkarnaev Alekxey Batirgaraevich* – cand. of med. sci. at the same center. *Kantaria Rusudana Otarovna* – cand. of med. sci. at the same center. *Stolyarevich Ekaterina Sergeevna* – doct. of med. sci., Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Mirolub Krstic. Adress: Schepkina str., 61/2, 129110, Moscow. T.: +7 926 284 04 59. E-mail: dolce-vita07@mail.ru

проводимую инфузионную терапию, сохранялась лихорадка, гипотония, олигурия. Креатинин сыворотки вечером 27.02.10 г. – 0,47 ммоль/л.

Следующим утром (28.02.10 г.) пациент был экстренно доставлен в реанимобиле в хирургическое отделение трансплантологии и диализа МОНИКИ. На момент поступления больной предъявлял жалобы на выраженную слабость, лихорадку, уменьшение объема выделяемой мочи. Общее состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, отеков нет. Температура тела – 38 °С. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания – 14/мин. Тоны сердца приглушены, ритм их правильный. Частота сердечных сокращений – 90/мин, АД – 80/50 мм рт. ст. (без приема гипотензивных препаратов). Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Перистальтика выслушивается. Диареи нет. Мочеиспускание свободное, безболезненное, редкое. Суточный диурез – 500 мл. ПАТ при пальпации обычной консистенции, безболезненный.

При комплексном лабораторном исследовании обнаружены анемия, гиперлейкоцитоз, повышение концентраций креатинина и мочевины в крови. Клинический анализ крови: гемоглобин – 105 г/л, эритроциты – 3,23 × 10^{12}/л, лейкоциты – 44,0 × 10^{9}/л, тромбоциты – 237 × 10^{9}/л. Общий анализ мочи: плотность – 1015, соломенно-желтая, прозрачность полная, реакция щелочная, белок – 0,3 г/л, глюкозы нет, лейкоциты 0–1 в поле зрения, эритроциты 0–1 в поле зрения. Микробиологическое исследование мочи и крови (от 29.02.2010 г.) – роста нет. Мочевина сыворотки – 17,8 ммоль/л, креатинин – 0,31 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, калий – 4,4 ммоль/л, общий белок – 62 г/л, альбумин – 38 г/л, глюкоза – 5,2 ммоль/л, билирубин – 3,3 мкмоль/л, АЛТ – 21 ЕД/л, АСТ – 12,5 ЕД/л, ЛДГ – 156 ЕД/л. При исследовании крови на инфекции маркеров ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С сифилиса не выявлено. Полимеразная цепная реакция с кровью (29.02.10 г.) на ДНК ЦМВ, вируса Эпштейна–Барр, вируса варицелла зостер, вируса герпеса 1, 2, 6 и 7-го типов отрицательная.

При инструментальных методах исследования (рентгенографии грудной клетки, электрокардиографии и трансторакальной эхокардиографии) существенных патологических изменений не выявлено. При УЗИ с доплерографией ПАТ: размеры пересаженной почки обычные, контуры ровные, четкие; дифференциация на слои сохранена; корковый слой в средней трети до 18 мм; чашечно-лоханочная система не расширена; жидкостных образований в ложе трансплантата нет; почечная артерия 6 мм, пиковая систолическая скорость кровотока (Vs) – 81 см/с, диастолическая скорость (Vd) – 30 см/с, индекс резистивности (RI) – 0,6. Междолевые артерии: Vs – 31 см/с, Vd – 9 см/с, RI – 0,72, диастола имеется на всем протяжении. Междольковые артерии: Vs – 18 см/с, Vd – 8 см/с, RI – 0,52 (норма).

Принимая во внимание лихорадку, картину крови и клинику эндотоксинового шока, предполагалось развитие у больного после АТП инфекционного осложнения, по-видимому – бактериального. Была снижена доза ММФ до 1 г/сут. Начато лечение антибиотиками широкого спектра – ванкомицином и меропенемом, а также инфузионная терапия. Получен частичный положительный эффект в виде стабилизации гемодинамики, снижения температуры тела до субфебрильной, уменьшения лейкоцитоза до 11 × 10^{9}/л, восстановления адекватного диуреза – 2,2 л/сут, снижения сывороточного креатинина до 0,24–0,28 ммоль/л на 4-е сутки лечения.

Однако локализация инфекционного очага оставалась неясной, сохранялась дисфункция ПАТ, и 03.03.10 г. выполнены рентгеновская компьютерная томография (РКТ) грудной клетки и брюшной полости с последующей пункционной биопсией ПАТ под контролем УЗИ.

Заключение по результатам РКТ: выявлены очаговые изменения в паренхиме ПАТ – мелкие кисты(?). Собственные почки – вторично-сморщенные, с наличием в них мелких кист. Легочная ткань без очаговых и инфильтративных изменений. Определяется дополнительное образование в области бифуркации левого главного бронха, для уточнения характера которого показана бронхоскопия. При фибробронхоскопии трахеи и бронхов данных за опухолевый процесс не получено.

Морфологическая картина почечного биоптата: в препарате 10 клубочков. В одном клубочке, расположенном в зоне плотной нейтрофильной инфильтрации, отмечается тромбоз капиллярных петель. Остальные клубочки выглядят малоизмененными. Отек интерстиция, диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками с преобладанием нейтрофилов. Многие канальцы содержат лейкоцитарные цилиндры. Имеется участок практически полностью разрушенной почечной ткани с массивной нейтрофильной инфильтрацией в этой области. Большая часть канальцев в этой зоне некротизированы. Артерии – умеренный артериосклероз. Артериолы – без особенностей. Иммунофлюоресценция: специфических аутоантител (IgG, IgA, IgM, C3, C4d) не выявлено. Заключение: острый пиелонефрит трансплантата с элементами абсцедирования (рис. 1).

В дальнейшем было продолжено лечение ванкомицином и меропенемом, к проводимой терапии добавлен флюконазол. Учитывая лабораторную и клиническую картину инфекционного эндотоксинового шока, пациенту 06.03.10 г. и 08.03.10 г. проведены сеансы экстракорпоральной селектив-

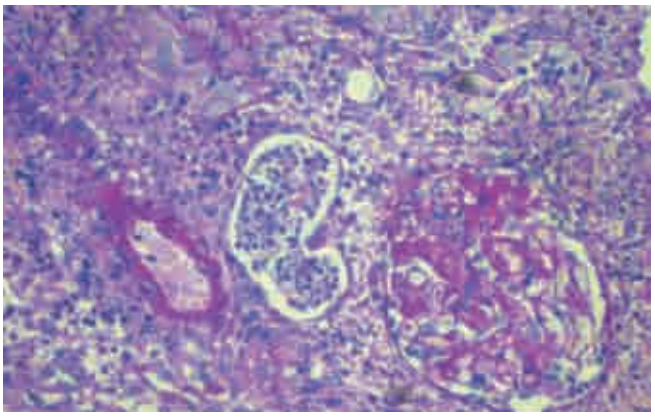

Рис. 1. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками с преобладанием нейтрофилов. Отек интерстиция. Многие канальцы содержат лейкоцитарные цилиндры

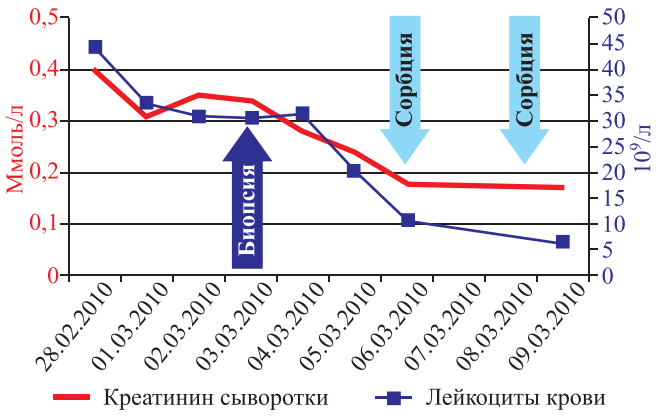

Рис. 2. Динамика концентрации креатинина и лейкоцитов крови

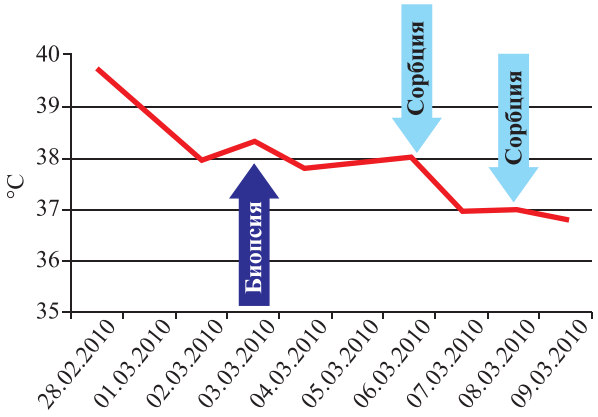

Рис. 3. Динамика температуры тела

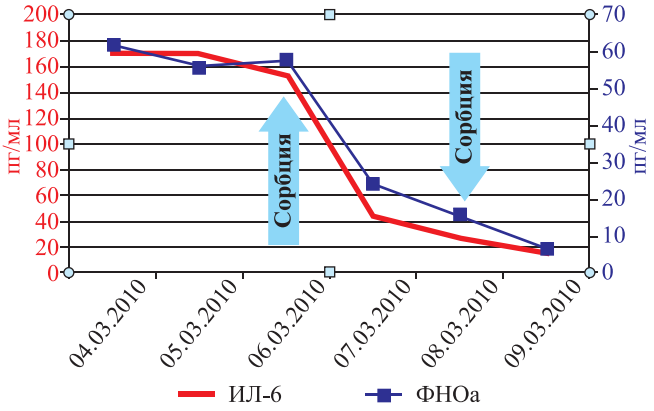

Рис. 4. Динамика концентрации ИЛ-6 и ФНОа

ной адсорбции эндотоксина на картриджах «Toraytyxin PMX-20R» (Toray, Япония), состоящих из полимиксина-Б, иммобилизированного на полистериновых волокнах. Процедура проводилась на аппарате «Hygieia ultima» (Kimal, Великобритания). Сосудистый доступ – двухпросветный подключичный катетер, скорость кровотока 100 мл/мин. Во время процедур проводилось болюсное введение дозы гепарина натрия с тем расчетом, чтобы поддерживать время активированного свертывания на уровне 150–180 сек. Время каждой процедуры – 2 часа. У пациента было проведено два сеанса с периодичностью 24 часа.

После проведенных процедур отмечен регресс клинических проявлений системной воспалительной реакции, положительная динамика в состоянии пациента, что отразилось в стойкой нормализации температуры тела, концентрации провоспалительных цитокинов и дальнейшем снижении креатинина сыворотки (рис. 2–4).

В анализах мочи лейкоциты не обнаруживались. Повторные посевы мочи также не давали роста микрофлоры. В конце марта 2010 г. пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, с удовлетворительной функцией ПАТ. При контрольных наблюдениях пациента в течение 12 месяцев инфекционно-воспалительных эпизодов не наблюдалось. За все время наблюдения самочувствие пациента удовлетворительное, АД – 135/85 мм рт. ст., гемоглобин – 122–125 г/л. В общем анализе мочи – 2–3 лейкоцита в поле зрения. Сывороточный креатинин – 0,12–0,14 ммоль/л. Концентрация такролимуса в крови – 7,2–8,5 нг/мл (при дозе 8 мг/сут). Доза преднизолона – 7,5 мг/сут. Последний визит в клинику в декабре 2012 года: функция трансплантата стабильная, эпизодов инфекций не отмечено.

КОММЕНТАРИЙ

Можно выделить следующие особенности данного клинического наблюдения: бурное развитие и тяжелое течение бактериальной инфекции с развитием бактериемического шока и септической нефропатии.

В данном случае оправданным представляется использование термина «бактериальный интерстициальный нефрит», а не «пиелонефрит», поскольку вовлечения почечной лоханки в воспалительный процесс, скорее всего, не было, а возбудитель попал в ПАТ гематогенным путем. Вероятно, этим можно объяснить отсутствие лейкоцитурии (при неоднократном исследовании мочи), отрицательные данные микробиологического исследования мочи и нормальную ультразвуковую картину ПАТ у пациента с клинической картиной бактериемического шока, что затрудняло диагностику. Доказать бактериальное поражение трансплантированной почки удалось только с помощью гистологического исследования нефробиоптата.

Развитию серьезных инфекционных осложнений у реципиентов ПАТ способствует множество факторов: комплексная иммуносупрессия, широкое применение инвазивных диагностических и лечебных процедур, наличие персистирующей хронической инфекции на дотрансплантационном этапе, снижение репаративных свойств тканей и др. Использование мочеточниковых стентов, длительная катетеризация, атония и изменение слизистой мочевого пузыря создают дополнительные факторы для развития инфекций мочевой системы. Данное наблюдение демонстрирует возможность тяжелого течения и быстрого прогрессирования бактериальной инфекции с развитием бактериального шока у реципиента ПАТ, не имеющего факторов риска, кроме иммуносупрессивной терапии.

Ключевое значение в лечении этого пациента имели антибиотики широкого спектра действия (меропенем и ванкомицин), а также селективная сорбция эндотоксина. Эта процедура, селективно удаляя основной начальный фактор прогрессирования сепсиса, приводит к редукции системной воспалительной реакции, что находит отражение в выраженном опосредованном снижении концентрации провоспалительных цитокинов.

Таким образом, инфекционно-воспалительные осложнения, в том числе инфекции мочевой системы после АТП, являются достаточно сложной и многопрофильной проблемой. Это во многом обусловлено трудностями дифференциальной диагностики с другими возникающими в послеоперационном периоде осложнениями, нередко молниеносным течением с бурно развивающимися симптомами интоксикации, сложностью выбора терапии, особенно при отрицательных результатах посева мочи. Эти осложнения влияют не только на длительность функционирования ПАТ, но зачастую могут быть причиной досадных потерь функционирующих трансплантатов, а порой и смерти пациентов после АТП вследствие генерализации инфекционного процесса. Поэтому важными направлениями диагностики и лечения помимо антибактериальной терапии и диагностической пункционной биопсии почечной ткани является своевременное использование в комплексе лечебных мероприятий экстракорпоральных методов, направленных на снижение интоксикационной нагрузки, стабилизацию гемодинамики, коррекцию электролитных и метаболических нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Волынчик Е.П., Большаков Л.В., Богомолова Н.С.* Разработка рациональных схем профилактики и лечения инфекционных осложнений при трансплантации почки // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2007; 11: 29–35.
   Volynchik E.P., Bol'shakov L.V., Bogomolova N.S. Rational prophylaxis and treatment of infectious complications in kidney transplantation // Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2007; 11: 29–35.
2. *Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С., Прудникова С.А., Ромашкина Л.Ю.* Исследование антибиотико- и фагочувствительности нозокомиальных штаммов микробов, выделенных от пациентов трансплантологической клиники // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011; 3: 26–32.
   Gabrijeljan N.I., Gorskaja E.M., Spirina T.S., Prudnikova S.A., Romashkina L.Ju. The study of antibiotic- and fagosensitivity of nosocomial strains bacteria isolated from transplanted patients // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2011; 3: 26–32.
3. *Кабулбаев К.А.* Инфекции после трансплантации почки // Нефрология и диализ. 2009; 11 (4): 293–298.
   Kabulbaev K.A. Infections after kidney transplantation // Nefrologija i dializ. 2009; 11 (4): 293–298.
4. Инфекции в трансплантологии / Под редакцией С.В. Готье. М.: Триада, 2010: 147–177.
   Infection in transplantation / Edited by S.V. Got'e. M.: Triada, 2010: 147–177.
5. *Прокопенко Е.И.* Инфекционные осложнения после трансплантации почки / Е.И. Прокопенко, А.В. Ватазин, Е.О. Щербакова. М.: ИПО «У никитских ворот», 2010: 296.
   Prokopenko E.I. Infectious complications after kidney transplantation / E.I. Prokopenko, A.V. Vatazin, E.O. Shherbakova. M.: IPO «U nikitskih vorot», 2010: 296.