

На правах рукописи

АНДРЕЕВ СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**ПИЕЛОНЕФРИТ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ:
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ
ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук

Трушкин Руслан Николаевич

Официальные оппоненты:

Зайцев Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» декабря 2025 г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного Совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат разослан «____»

2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета ДСТИО 001.21
кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

С момента внедрения эффективной иммуносупрессивной терапии проведение аллогенной трансплантации почки является золотым стандартом заместительной почечной терапии при терминальных стадиях заболеваний почек.

Среди видов органного донорства аллогенная трансплантация почки занимает ведущие позиции и остаётся одной из наиболее активно развивающихся областей современной трансплантологии. По данным регистра Российского трансплантологического общества в 2022 году в России выполнено 1562 трансплантации почки, в 2023 и 2024 гг. – 1789 и 1943, соответственно [Готье С.В., 2024, 2025].

Трансплантация почки позволяет обеспечить замещение важнейших функций, утраченных вследствие терминальной стадии поражения собственных почек: азотвыделительной, дезинтоксикационной, поддержания гомеостаза, участия в контроле артериального давления, эритроцитопоеза, обмена витамина D, кальция и фосфора. Проведение трансплантации также значительно повышает качество жизни пациентов, несёт высокий потенциал физической и социальной реабилитации [Wolfe R.A., 1999].

Несмотря на существенное повышение показателей выживаемости реципиентов, достигнутое за счёт совершенствования хирургических технологий, оптимизации антимикробной профилактики, внедрения современных схем иммуносупрессивной терапии, инфекционные осложнения по-прежнему остаются ведущей причиной заболеваемости и летальности среди пациентов после аллогенной трансплантации почки. Инфекции мочевыводящих путей у пациентов являются частым осложнением у пациентов после аллогенной трансплантации почки, важнейшим из которых выступает пиелонефрит. Развитие пиелонефрита почечного трансплантата ассоциируется с повышенным риском дисфункции аллографта и развития уросепсиса, что обуславливает снижение показателей выживаемости [Sánchez A., 2021].

Разработка протоколов лечения пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки, в том числе инфицированных мультирезистентными бактериями, может существенно улучшить результаты лечения, снизить потребность в выполнении трансплантатэктомии и риск летального исхода у пациентов.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки за счёт оптимизации схем антибактериальной терапии в зависимости от риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов

Задачи исследования

1. Проанализировать и охарактеризовать возбудителей пиелонефрита трансплантированной почки
2. Изучить факторы риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов.
3. Провести анализ факторов неблагоприятных исходов (потребности в трансплантатэктомии и летального исхода) у пациентов с пиелонефритом почечного аллографта.
4. Оптимизировать схемы антимикробной терапии у пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки.
5. Разработать алгоритм лечения пациентов, госпитализированных с пиелонефритом трансплантированной почки.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное исследование этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей пиелонефрита трансплантированной почки, проанализированы факторы неблагоприятных исходов у реципиентов почечного трансплантата.

Разработан алгоритм диагностики и лечения пиелонефрита почечного трансплантата, включающий эмпирическую терапию в зависимости от риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов и этиотропную терапию с учётом верификации патогенов и их механизма резистентности к антимикробным препаратам.

Новыми являются построенные по результатам исследования прогностические модели, определяющие риск летального исхода и необходимости выполнения трансплантатэктомии, у пациентов, госпитализированных с пиелонефритом трансплантированной почки.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработана концепция дифференцированного подхода к лечению пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки с учётом этиологии заболевания и резистентности возбудителей к антимикробным препаратам.

Практическое значение имеет определение ключевых факторов риска неблагоприятных исходов, включая утрату трансплантата и летальный исход, у пациентов, госпитализированных по поводу пиелонефрита трансплантированной почки.

Практическая значимость работы заключается в создании и валидации предиктивных моделей, обладающих высокой диагностической точностью при прогнозировании летальных исходов и необходимости трансплантатэктомии. Использование этих инструментов в клинической практике способствует своевременному выявлению пациентов группы высокого риска, оптимизации тактики лечения, индивидуализации объёма антибактериальной и иммуносупрессивной терапии, а также повышению выживаемости пациентов и почечных трансплантатов.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование на основе анализа 501 случая пиелонефрита трансплантированной почки у взрослых пациентов, госпитализированных в период с 1 января 2018 года по 30 июня 2024 года. Собраны демографические, анамнестические, лабораторные и инструментальные данные, а также проведен анализ исходов. Для выявления предикторов неблагоприятного исхода использовались методы логистической регрессии. Разработанная модель была оценена с помощью ROC-анализа. Сбор, хранение и систематизацию данных проводили с использованием программного пакета Excel (Microsoft Office 365). Статистическую и математическую обработку данных проводили в интерактивной среде программирования Visual Studio Code версия: 1.88.1 (Universal), используя язык программирования Python 3.12.X.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основными возбудителями пиелонефрита трансплантированной почки являются полирезистентные бактерии порядка *Enterobacterales* (преимущественно *K. pneumoniae* и *E. coli*), большинство которых продуцируют β -лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы.

2. Основными факторы риска инфицирования полирезистентными штаммами бактерий являются рецидив пиелонефрита трансплантата, ранний срок после трансплантации, частые госпитализации и инвазивные урологические вмешательства.

3. Ключевыми предикторами неблагоприятных исходов являются уросепсис с полиорганной дисфункцией, нефункционирующий трансплантат и вторичные инфекции.

4. Оптимальной терапией инфекций, вызванных карбапенемрезистентными грамотрицательными бактериями, является применение цефтазидима/авибактама при продукции карбапенемаз типа сериновых протеаз, его комбинации с азтреонамом — при выявлении металлобеталактамаз, а при отсутствии карбапенемаз — использование комбинации β -лактама (карбапенем, пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам) с фосфомицином, аминогликозидами или колистиметатом натрия.

5. Разработан и предложен алгоритм ведения пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки, предусматривающий стратификацию по риску инфицирования полирезистентными штаммами бактерий, рациональный выбор и раннюю коррекцию антимикробной терапии, а также мультидисциплинарный подход при осложнённых формах заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научной работы основана на достаточно репрезентативном объеме клинических наблюдений и выполненных исследований, а также сроками и систематичностью наблюдений за пациентами, госпитализированных с пиелонефритом трансплантированной почки, оценкой «жёстких» конечных точек, использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования и статистической обработки.

Апробация диссертационной работы состоялась 08.09.2025 года на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы».

Основные положения и результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на: IV Московском Объединенном Съезде Нефрологов (Москва, 08.12.2023 г.), 34 Европейском конгрессе клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (Барселона, 29.04.2024 г.), II Российском конгрессе с международным участием «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli posere!» (Москва, 21.05.2024 г.), X ежегодном конгрессе «Вотчаловские чтения» (Москва, 30.05.2024 г.), XXIV Конгрессе Российского общества урологов (Екатеринбург, 12.09.2024 г.), XIX

Международном конгрессе «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» (Санкт-Петербург, 18.10.2024 г.), V Московском Объединенном Съезде Нефрологов (Москва, 08.12.2024 г.).

Внедрение в практику

Полученные результаты используются в практической деятельности отделений урологии, нефрологии №1 (патологии трансплантированной почки), реанимации и интенсивной терапии №2 (для нефрологических больных) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы».

Личный вклад автора

Автор участвовал в разработке концепции, дизайна и задач научно-квалификационного исследования. Автором осуществлен сбор материала для исследования, сформирована база данных, выполнен анализ и статистическая обработка с последующей интерпретацией полученных результатов. На основании полученных данных разработан алгоритм персонализированного выбора антимикробной терапии у пациентов, госпитализированных с пиелонефритом трансплантированной почки.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 научных работ, среди них 4 статьи в научных журналах, включённых в перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учебной степени кандидата наук; зарегистрирована база данных.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей характеристики пациентов и методы исследования, главы, посвящённой описанию результатов собственного исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 148 источников, в том числе 25 отечественных и 123 зарубежных. Работа изложена на 126 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 16 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

В рамках исследования был проанализирован 501 случай пиелонефрита трансплантата у пациентов, госпитализированных в государственное бюджетное учреждение города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы» по поводу пиелонефрита трансплантированной почки в период от 1 января 2018 года до 30 июня 2024 года у пациентов. Сбор медицинских данных осуществляли с помощью анализа электронных историй болезни. В качестве конечных точек исследования приняты исходы заболевания: летальный исход и необходимость выполнения трансплантатэктомии.

Медиана возраста составила 43 года (Q_1 – Q_3 : 41–62 года; min – 18; max – 85 лет). Женщины составили 58,3% выборки ($n = 292$). Медианный срок после АТП составил 51,8 месяцев (Q_1 – Q_3 : 10,4–97,1 месяцев; min – 0,5; max – 1446,8 месяцев). Причинами терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с пиелонефритом аллогraftа являлись: диабетическая нефропатия (27,3%) и гипертонический нефроангиосклероз (23,1%), а также хронический гломерулонефрит (14,8%), нефропатии смешанного генеза (11,8%), поликистоз почек (8,2%), обструктивные уropатии (4,2%), у 6,4% неуточненная этиология.

Трёхкомпонентная схема иммуносупрессивной терапии использовалась у 53,9% пациентов, двухкомпонентная - у 43,9%, однокомпонентная схема – у 1,8%. Практически все пациенты получали глюкокортикостероиды (98,2%) и ингибиторы кальциневрина (97,6% из них такролимус 81,2%, циклоспорин 18,8%), препараты микофеноловой кислоты применялись у 43,3% больных.

Среди сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистые заболевания диагностированы у 183 пациентов (36,5%), Сахарный диабет у 157 (31,3%); патология печени (тяжёлый активный гепатит, цирроз классов В/С по Child–Turcotte–Pugh) - у 15 (3,0%). Нарушения со стороны системы крови, сопровождающиеся лейкопенией и нейтропенией, наблюдались у 9 больных (1,8), из которых у 3 – гематологические заболевания (в том числе посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания), у 6 – панцитопении другого генеза (включая лекарственно-индуцированные и обусловленные вирусным поражением костного мозга). Онкологические заболевания зафиксированы у 32 пациентов (6,4%).

Всем больным выполнялось обследование согласно протоколам диагностики и лечения пациентов с пиелонефритом почечного трансплантата: клинический осмотр, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (уровень С-реактивного белка, прокальцитонина, креатинина и мочевины), коагулограмма. Каждому пациенту было выполнено УЗИ почечного трансплантата, на основании которого, согласно общепринятой методике, оценивались размер и эхогенность почки, состояние чашечно-лоханочной системы и мочеточника, размер и локализация любых паранефральных скоплений жидкости; в режиме доплерографии оценивали выраженность и равномерность распределения сосудистого рисунка, направление кровотока, измерение спектральных характеристик кровотока внутрипочечных сосудов (максимальная систолическую скорость (V_s), конечная диастолическая скорость (V_d), индекс резистентности (RI)). Компьютерная томография с внутривенным контрастированием выполнялась в случаях сомнительных или неинформативных данных УЗИ, а также при подозрении на осложнённые формы заболевания. При КТ оценивались следующие характеристики: размеры и форма трансплантата; толщина и структура паренхимы; кортико-медуллярная дифференцировка; сосудистая перфузия; чашечно-лоханочная система и мочеточник; очаговые изменения в паренхиме трансплантата; наличие скоплений жидкости в окружающем пространстве. При выраженной почечной дисфункции или непереносимости йода использовалась магнитно-резонансная томография (МРТ). При МРТ оценивались размеры трансплантата, сигнальные характеристики паренхимы, кортико-медуллярная дифференцировка; очаговые изменения в паренхиме трансплантата; окружающие ткани.

Микробиологическую идентификацию возбудителей проводили с помощью автоматического бактериологического анализатора VITEK (BioMérieux SA; Марси—Л'Этуаль, Франция) и методом времяпролетной масс-спектрометрии матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации (Bruker, Биллерика, Массачусетс, США), определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили автоматической системой Phoenix (Becton-Dickinson Microbiology Systems, Спаркс, Мэриленд, США) или VITEK-2 (bioMérieux SA; Марси—Л'Этуаль, Франция). Определение генов резистентности методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) проводилось с использованием наборов реагентов БакРезиста GLA (АО «ДНК-Технология», Москва, РФ).

На основании рекомендаций EUCAST и консенсусных критериях Magiorakos et al. возбудители были разделены на штаммы: чувствительные (чувствительные к основным препаратам); полирезистентные (MDR), устойчивые минимум к 1 препарату в 3 и более классах АМП; экстремально

резистентные (XDR) - резистентные ко всем классам АМП, кроме 1–2; панрезистентные (PDR) - нечувствительные ко всем активным препаратам.

Риск инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов оценивали в соответствии со «Стратегией контроля антимикробной терапии в медицинских организациях Российской Федерации» (программа СКАТ). Ко II типу отнесены внебольничные инфекции с факторами риска резистентной флоры (в первую очередь, риск БЛРС-продуцирующих *Enterobacterales* и др.). К типу IIIa и IIIb по СКАТ отнесены нозокомиальные нозокомиальные инфекции, характеризующиеся высокой вероятностью инфицирования возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью (*Enterobacterales* с продукцией БЛРС и/или карбапенемаз, *P. aeruginosa*, энтерококки, в том числе VRE).

Демографические, анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные и микробиологические данные по каждому случаю пиелонефрита аллографта вносили в таблицу Excel (Microsoft Office 365), с помощью данного программного обеспечения осуществляли дальнейшее хранение и систематизацию данных. Для статистической обработки материала использовалось рутинное программное обеспечение в виде Microsoft Office Excel и программа SPSS STATISTICS 13.0 (IBM SPSS Inc., США) для выполнения научно-технических расчетов. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению и отличного от нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для количественных показателей, имеющих нормальное распределение, использовали следующие описательные статистические методы: средние арифметическое (M); стандартное отклонение (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3, IQR). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение групп по количественному показателю при нормальном распределении, при условии равенства дисперсий, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента; при отличном от нормального распределения – выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение категориальных показателей выполнялось с помощью критерия χ^2 -Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для выявления факторов, ассоциированных с трансплантатэктомией, применялась логистическая регрессия. Проверка модели включала диагностику мультиколлинеарности (оценка VIF) и качества подгонки (критерий Хосмера – Лемешоу). Статистическая значимость различий устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов пиелонефрит трансплантированной почки протекал как осложнённая гнойная инфекция мочевых путей. У 377 пациентов (75,2%) пиелонефрит диагностирован через более 12 месяцев после трансплантации, у 124 (24,8%) - в первые 12 месяцев после операции. Рецидивирующее течение заболевания отмечалось у 209 (41,7%) пациентов; у 53 (10,6%) диагностирован пиелонефрит нефункционирующего трансплантата. Деструктивные формы пиелонефрита, требовавшие ургентного вмешательства, диагностированы у 37 (7,4%) больных.

106 (21,2%) пациентам требовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с полиорганной дисфункцией. Бактериemia осложнила течение пиелонефрита трансплантированной почки в 12,4% случаев ($n = 62$). Дисфункция почечного трансплантата диагностирована у 496 (99,0%), у 132 (26,3%) требовалось проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ), из которых у 79 (15,8%) – по причине острой дисфункции. У пациентов, включённых в исследование, были распространены коморбидные (в первую очередь, вирусные) и вторичные инфекционные осложнения. Цитомегаловирусная инфекция диагностирована у 9 больных (1,8%). COVID-19 - у 29 (5,8%) зафиксирована инфекция. Бактериальная инфекция нижних дыхательных путей диагностирована у 63 пациентов (12,6%), инфекции кровотока отмечались у 17 (3,4%), инвазивный кандидоз с кандидемией - у 7 (1,4%); клостридиальная инфекция - у 28 (5,6%).

Грамотрицательные патогены выделены в 275 случаях (54,9%), грамположительные - в 40 (8,0%), ассоциации патогенов – в 40 (8,0%); в 146 (29,1%) - клинически значимые патогены не выделены (рисунок 1). На основании микробиологического анализа 378 изолятов 104 (27,5%) отнесены к чувствительным, 151 (39,9%) – к MDR, 129 (34,1%) – к XDR, 4 (1,1%) – к PDR.

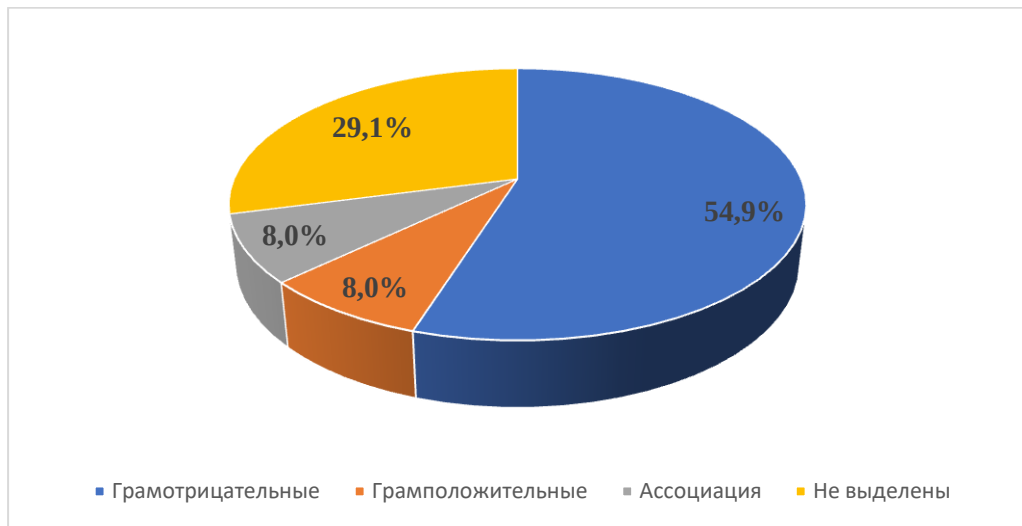
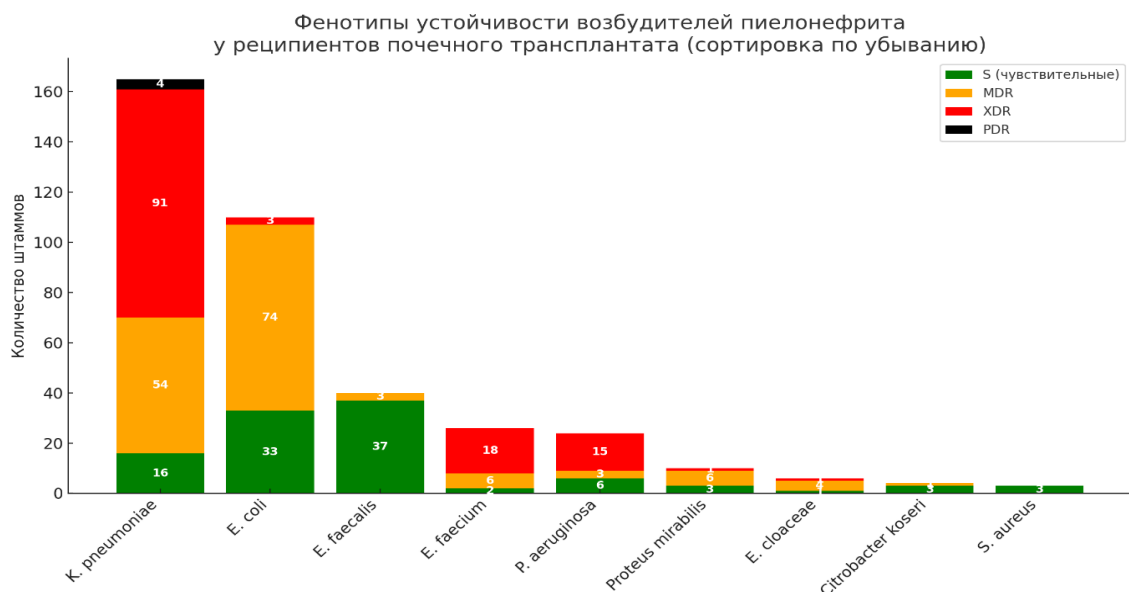


Рисунок 1 - Этиологическая структура возбудителей пиелонефрита почечного аллогraftа

Самыми частыми выделенными возбудителями были бактерии порядка Enterobacterales (рисунок 2). *Klebsiella pneumoniae* выделена в 32,9% случаев. XDR-штаммы выделены в 55,2% (91 из 163) случаев, MDR — 32,7% (54 из 163), PDR — 2,4% (4 из 164). *E. coli* выделена у 110 пациентов, преобладали MDR-штаммы — 67,3% (74 из 110), чувствительные - только у 30% (33 из 110).

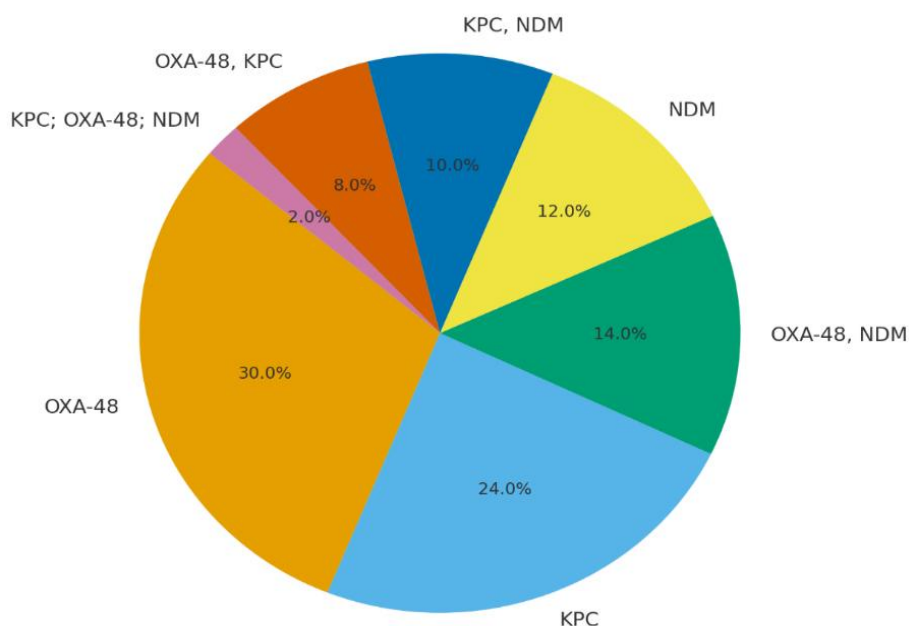


* S – чувствительные к основным антимикробным препаратам, MDR – multidrug-resistant (полирезистентный штамм), XDR - Extensively drug-resistant (экстремально резистентный штамм), PDR – Pandrug-resistant (панрезистентный штамм)

Рисунок 2 - Фенотипы бактерий, выделенных у пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки

Другие представители порядка Enterobacterales (*Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae* и *Proteus mirabilis*) выделены в 0,8%, 1,2% и 2,0% случаев соответственно, часто демонстрировали MDR или XDR-фенотип (64,7% - 11 штаммов из 17). *E. faecalis* выделен в 8% случаев, представлен чувствительными штаммами (92,5%). *E. faecium* встречается реже (5,2%), но почти всегда характеризовался резистентностью: XDR — 69,2%, MDR — 23,1%. *P. aeruginosa* (4,8%) характеризуется высоким распространением XDR-штаммов (62,5%). *S. aureus* (0,6%) выявлялся крайне редко, причём все штаммы были чувствительными.

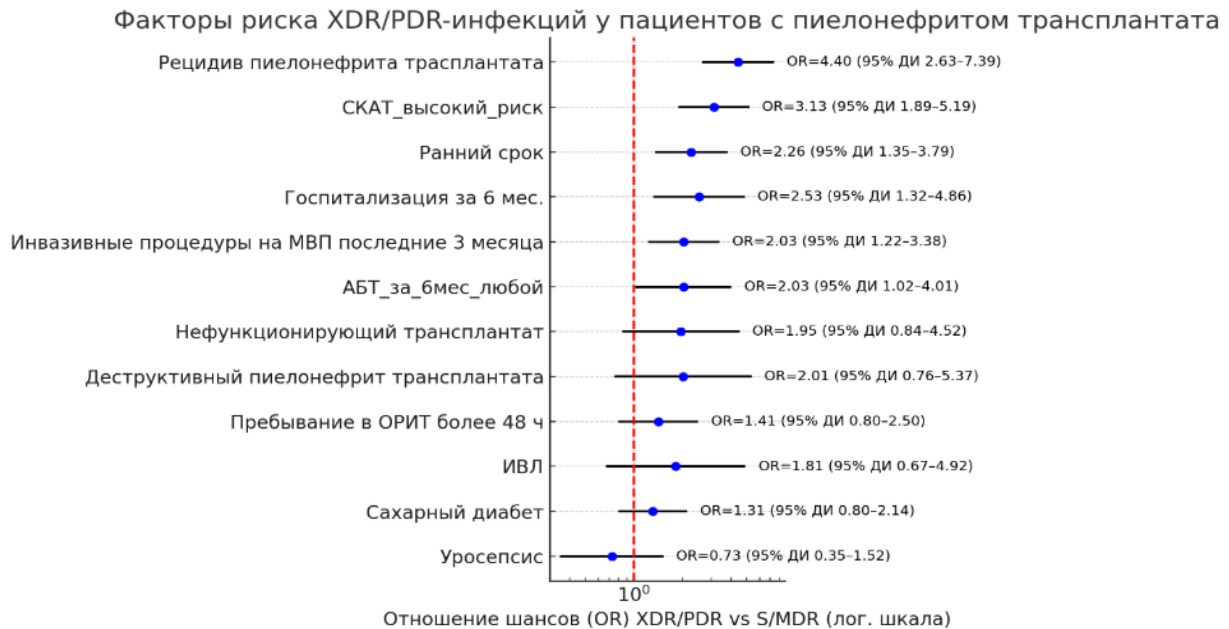
После появления в 2021 году возможности определения методом ПЦР РВ основных механизмов резистентности проведён анализ 50 изолятов *K. pneumoniae* с определением генов, кодирующих основные карбапенемазы. У всех штаммов наряду с типичным для *K. pneumoniae* геном *bla_{SHV}* были идентифицированы гены, кодирующие карбапенемазы OXA-48, KPC и NDM, как по отдельности, так и в различных комбинациях. Это подчёркивает, что именно ферментативный механизм является определяющим в формировании резистентности *K. pneumoniae* к карбапенемам (рисунок 3).



* KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (карбапенемаза *K. pneumoniae*), OXA-48 - the oxacillinase-type beta-lactamase (оксациллиназо-подобная бета-лактамаза 48 типа), NDM - New Delhi metallo- β -lactamase (металлобеталактамаза типа Нью-Дели)

Рисунок 3 - Распределение генотипов карбапенемрезистентных штаммов Klebsiella pneumoniae, выделенных у пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки

Выполнен сравнительный анализ частоты выявления XDR/PDR-фенотипов возбудителей у пациентов с различными клинико-анамнестическими характеристиками (рисунок 4). В анализ включены 269 наблюдений: XDR/PDR — 121, S/MDR — 148. Из исследования исключены случаи, когда патоген не был идентифицирован, в случаях ассоциации микроорганизмов оценка проводилась по более резистентному патогену.



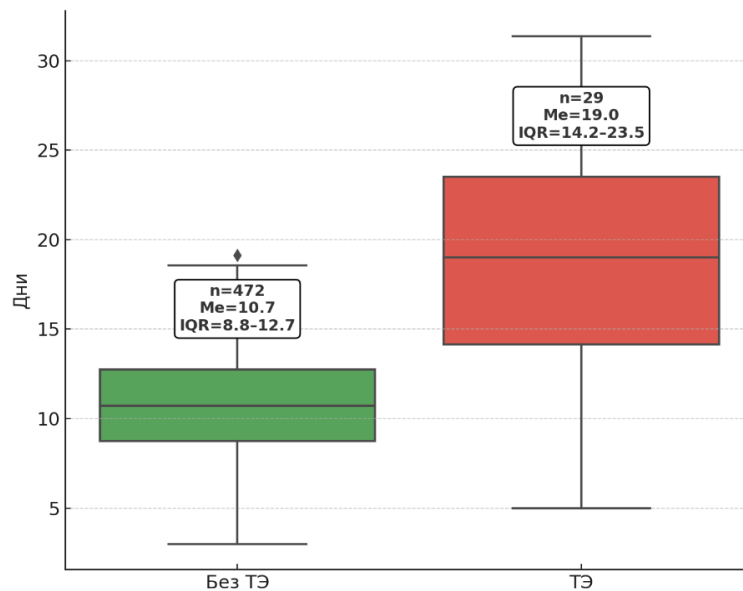
* СКАТ – стратегия контроля антимикробной терапии; МВП – мочевыводящие пути, АБТ – антибактериальная терапия; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких, XDR - Extensively drug-resistant (экстремально резистентный штамм), PDR – Pandrug-resistant (панрезистентный штамм)

Рисунок 4 - Предикторы инфицирования высокорезистентными штаммами бактерий у пациентов с пиелонефритом почечного трансплантата

Анализ выявил статистически значимые факторы риска инфицирования XDR/PDR-возбудителями: рецидив пиелонефрита трансплантированной почки (ОШ 4,40; 95% ДИ 2,63–7,39), принадлежность к категории СКАТ IIIa/IIIb (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,89–5,19), срок после трансплантации менее 12 месяцев (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,35–3,79); госпитализация в течение предшествующих 6 месяцев (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,32–3,38), инвазивные вмешательства на мочевых путях (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,22–3,38), проведение антибактериальной терапии за 6 месяцев (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,02–4,01).

Предикторы необходимости выполнения трансплантатэктомии у пациентов, госпитализированных с пиелонефритом трансплантированной почки

В исследуемой когорте трансплантатэктомия (ТЭ) выполнена у 29 пациентов (5,8 %). Основным предиктором ТЭ служил пиелонефрит нефункционирующего трансплантата — операция потребовалась 75,9 % (22 из 29) таких больных против 6,6 % (31 из 472) при функционирующем аллографте ($p < 0,001$). Деструктивный пиелонефрит регистрировался значительно чаще в группе ТЭ (27,6 % в сравнении 4,5 %; $p < 0,001$). Продолжительность госпитализации была больше у пациентов в группе ТЭ — 19 дней (IQR 11–31) по сравнению с 11 (IQR 8–15; $p = 0,002$), что отражало необходимость комплексного лечения септических осложнений и подготовки к операции (рисунок 5).



* ТЭ - трансплантатэктомия

Рисунок 5 - Длительность госпитализации в группах трансплантатэктомии и без трансплантатэктомии

Тактика иммуносупрессии различалась существенно между группами: однокомпонентные схемы чаще применялись при ТЭ (20,7 % в сравнении с 0,6 %; $p < 0,001$), трёхкомпонентные — когда ТЭ не выполнялась (56,4 % в сравнении с 13,8 %; $p < 0,001$). Больные с ТЭ чаще нуждались в интенсивной терапии: 55,2 % в сравнении 19,1 % ($p < 0,001$); ИВЛ потребовалась 24,1 % в сравнении 3,6 % ($p < 0,001$). Частота бактериемии в группе ТЭ составила 34,5 % (в сравнении с 11,0 %; $p < 0,001$), инфекций нижних дыхательных путей — 27,6 % (в сравнении с 11,7 %; $p = 0,012$), катетер-ассоциированных инфекций — 10,3 % (в сравнении с 3,0 %; $p = 0,033$).

Многофакторный анализ (логистическая регрессия) позволил выделить значимые предикторы ТЭ (таблица 1): нефункционирующий трансплантат, уросепсис с полиорганной дисфункцией, необходимость заместительной почечной терапии, а использование трёхкомпонентной иммуносупрессии выступило протективным фактором.

Таблица 1 - Характеристики связи предикторов модели с вероятностью необходимости выполнения трансплантатэктомии

Предикторы	Нескорригированное ОШ		Скорригированное ОШ	
	ОШ; 95% ДИ	Значение p	ОШ; 95% ДИ	Значение p
Нефункционирующий трансплантат	45,45; 17,54-111,11	<0,001*	13,65; 3,383-47,62	<0,001*
Уросепсис с полиорганной дисфункцией	4,18; 1,89-9,26	<0,001*	4,80; 1,37-16,95	0,014*
3-х компонентная ИСТ	0,12; 0,04-0,36	<0,001*	0,14; 0,04-0,52	0,003*
Необходимость ЗПТ	100; 13,33-1000	<0,001*	12,88; 1,35-125	0,026*

Примечания: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$). ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ЗПТ – заместительная почечная терапия

Разработанная модель обладала высокой прогностической точностью (ROC-AUC = 0,951; 95 % ДИ 0,92–0,98) при чувствительности 93,1 % и специфичности 92,4 % (рисунок 6).

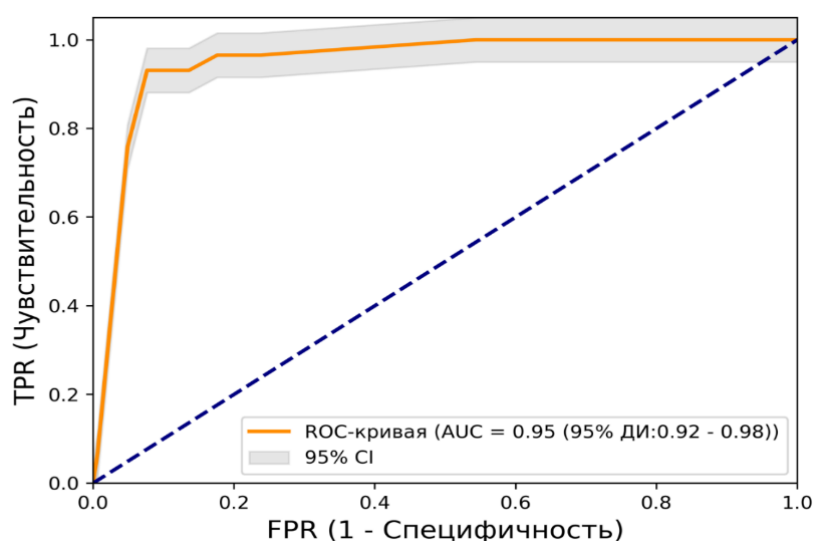


Рисунок 6 - График ROC-AUC логистической модели предикторов трансплантатэктомии у пациентов с пиелонефритом почечного аллогraftа

Таким образом, необходимость трансплантатэктомии определяется сочетанием инфекционных, функциональных и системных факторов. Ведущими из них являются нефункционирующий трансплантат и уросепсис, в то время как сохранение адекватной иммуносупрессии играет протективную роль.

Предикторы летального исхода у пациентов, госпитализированных по поводу пиелонефрита почечного трансплантата

Среди 501 пациента зарегистрировано 26 летальных исходов (5,2%). У умерших средний возраст составил 61,5 года (IQR 55,5–65,0) в сравнении с 52,0 годами в группе благоприятного исхода (IQR 40,5–61,0; $p = 0,003$), был больше срок после трансплантации — 83,2 в сравнении с 50,1 месяцами ($p = 0,030$). Деструктивный пиелонефрит чаще наблюдался среди умерших (26,9% в сравнении 6,3%; $p < 0,001$). Нефункционирующий трансплантат был у 34,6% умерших в сравнении с 9,3% у выживших ($p < 0,001$).

Вторичные инфекционные осложнения оказывали значимое влияние на исход заболевания. Инфекции нижних дыхательных путей регистрировались у 57,7% пациентов с летальным исходом по сравнению с 10,1% среди выживших ($p < 0,001$). Катетер-ассоциированные инфекции кровотока и инфекционный эндокардит также чаще выявлялись в группе умерших ($p = 0,018$). Инфекция, вызванная *Clostridioides difficile*, отмечена у 15,4% пациентов с летальным исходом против 5,1% в группе благоприятного течения ($p = 0,026$). Таким образом, вторичные инфекции представляют собой один из ключевых факторов, влияющих на прогноз у пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки.

Бактериemia существенно повышала риск смерти (57,7% против 9,9%; $p < 0,001$). Аналогично, потребность в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии более 48 часов было отмечено у 96,2% умерших против 17,1% выживших ($p < 0,001$), а потребность в ИВЛ — у 73,1% против 1,1% ($p < 0,001$). ЗПТ требовалась в 92,3% случаев среди умерших и лишь в 22,7% среди выживших ($p < 0,001$). Эти данные показывают более тяжёлый статус пациентов с развитием множественных осложнений. Среди сопутствующих заболеваний летальность была выше у пациентов с тяжёлой патологией печени (11,5% против 2,5%, $p = 0,009$), сердечно-сосудистыми заболеваниями (65,4% против 34,9%, $p = 0,002$) и патологией системы крови (11,5% против 1,3%, $p = 0,008$).

Для выделения независимых предикторов летального исхода построена модель логистической регрессии. Она продемонстрировала высокую диагностическую точность ($AUC = 0,96$; 95% ДИ: 0,93–0,99), чувствительность 95,7% и специфичность 91,2% при оптимальном пороговом значении cut-off = 0,063 (рисунок 7).

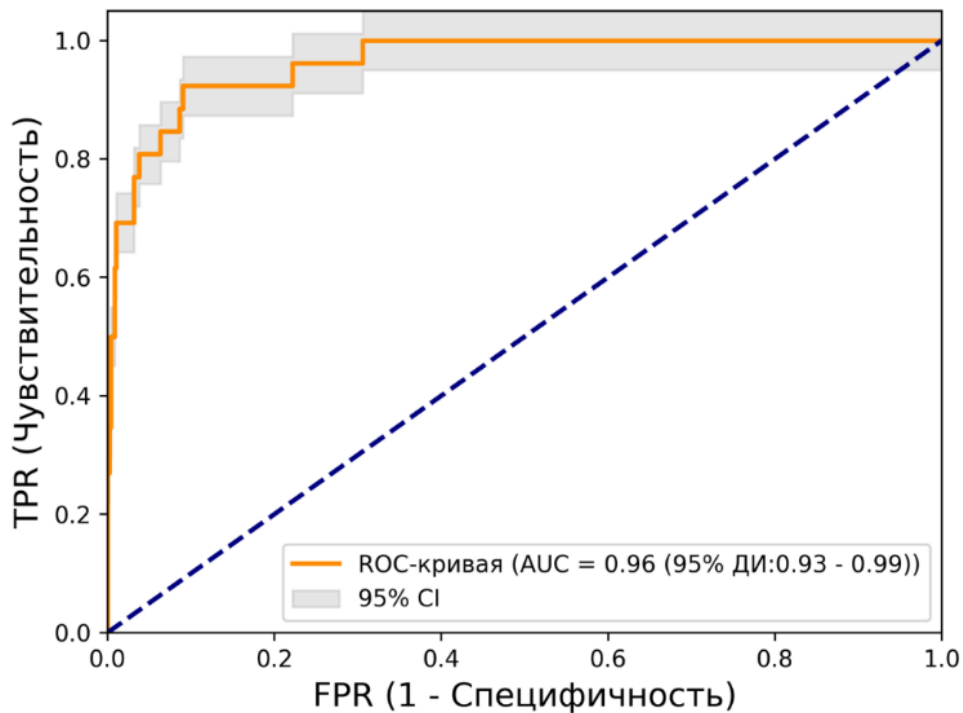


Рисунок 7 - График ROC-AUC логистической предиктивной модели прогноза летального исхода при пиелонефрите почечного трансплантата.

Статистически значимыми предикторами наступления летального исхода в полученной модели стали 6 факторов (таблица 2): уросепсис с полиорганной дисфункцией (скорректированное ОШ 79,97; 95% ДИ 17,54-1000), инфекции нижних дыхательных путей (ОШ 7,48; 95% ДИ: 2,62-38,46), патология сердечно-сосудистой системы (ОШ 2,52; 95% ДИ: 1,05-15,15), изменения со стороны системы крови, сопровождавшиеся лейкопенией и нейтропенией (ОШ 10,27; 95% ДИ: 2,25-142,86) и нефункционирующий трансплантат (ОШ 5,92; 95% ДИ: 1,19-27,03).

Таблица 2 - Характеристики связи предикторов модели с вероятностью летального исхода

Предиктор	Нескорригированный		Скорригированный	
	ОШ; 95% ДИ	Значение р*	ОШ; 95% ДИ	Значение р*
Срок после АТП	1,002; 1,000 – 1,004	0,014*	1,004; 1,001 – 1,008	0,021*
Уросепсис с полиорганной дисфункцией	90,91; 20 – 333,33	<0,001*	79,97; 17,54 – 1000	<0,001*
Инфекция нижних дыхательных путей	13,33; 5,49 – 32,26	<0,001*	7,48; 2,62 -38,46	0,001*
Патология сердечно-сосудистой системы	4,33; 1,75 – 10,75	0,002*	2,52; 1,05 -15,15	0,042*
Патология системы крови	13,33; 2,99 – 58,82	0,001*	10,27; 2,25 -142,86	0,007*
Нефункционирующий трансплантат	5,74; 2,20 –14,93	<0,001*	5,92; 1,19 -27,03	0,030*

Примечания: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$); ИСТ – иммуносупрессивная терапия, АТП – аллогенная трансплантация почки

Таким образом, летальность при пиелонефрите почечного трансплантата определяется сочетанием инфекционных и коморбидных факторов. Уросепсис и утрата функции аллографта выступают ключевыми предикторами, тогда как своевременная диагностика и интенсивная терапия сепсиса имеют решающее значение для выживаемости пациентов.

Разработка алгоритма ведения пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки

На основании исследования разработан алгоритм ведения госпитализированных пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки (рисунок 8). В соответствии с протоколом, принятым в ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 ДЗМ», пациенту при подозрении на пиелонефрит трансплантированной почки необходимо проведение комплексного обследования – клинического, лабораторного, микробиологического и инструментального. Особое внимание уделяется сроку после трансплантации, предшествующих госпитализациях и применению антибиотиков, ранее существовавшей колонизации мочевыводящих путей.



Примечания:

*- мочевина, креатинин, функция печени, электролиты

** - С-РБ – С-реактивный белок, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОАМ – общий анализ мочи, ПЦР РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени; УЗИ – ультразвуковое исследование, МРТ – магнитно-резонансная томография, MDR - Multidrug-resistant (полирезистентный штамм), PDR – Pandrug-resistant (панрезистентный штамм), XDR - Extensively drug-resistant (экстремально резистентный штамм) микроорганизмов

Рисунок 8 - Алгоритм диагностики и лечения пациентов, госпитализированных с пиелонефритом трансплантированной почки

Подходы к лечению

1. Хирургическое лечение. При обструктивных и деструктивных формах пиелонефрита трансплантата почки определяющее значение имеет восстановление адекватного оттока мочи и санация очагов гнойно-деструктивного процесса. Наличие обструкции мочевых путей или внутривисцеральных абсцессов создаёт условия для персистенции возбудителя и формирования высокой бактериальной нагрузки, сопровождающуюся инокулом-эффектом, что делает системную антибактериальную терапию малоэффективной. При выявлении нарушений пассажа мочи или абсцессов приоритетными являются чрескожная пункционная нефростомия, дренирование и санация полостей. Только после обеспечения дренажа антибактериальная терапия становится эффективной. Задержка хирургической декомпрессии приводит к прогрессированию деструкции, септическим осложнениям и риску утраты трансплантата.

2. Оценка риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов. После решения вопроса о хирургическом вмешательстве оценивается вероятность инфицирования XDR/PDR-патогенами. К группе высокого риска относятся пациенты с недавней (<6 месяцев) госпитализацией, предшествующей антибактериальной терапией, пребыванием в ОРИТ, сроком после трансплантации <12 месяцев, рецидивом пиелонефрита трансплантата, наличием мочеточникового стента или колонизацией XDR/PDR-патогенами. К группе низкого риска относятся пациенты без перечисленных факторов; у них вероятны чувствительные и MDR-штаммы бактерий (включая Enterobacterales-продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра).

3. Эмпирическая антибактериальная терапия. При низком риске XDR/PDR-патогенов применяются ингибитор-защищённые β-лактамы: цефалоспорины III–IV поколений (цефотаксим/сульбактам, цефепим/сульбактам), пиперациллин/тазобактам или карбапенем I группы (эртапенем). При высоком риске XDR/PDR: цефтазидим/авибактам ± азтреонам, азтреонам/авибактам, карбапенемы II поколения (меропенем, биापенем, дорипенем) в комбинации с фосфомицином, амикацином или колистиметатом натрия.

4. Молекулярно-генетическое исследование в режиме ПЦР РВ. У пациентов группы высокого риска XDR/PDR-возбудителей и при госпитализации в ОРИТ проводится ПЦР РВ мочи для выявления генов резистентности. Это позволяет быстрее начать этиотропную терапию при

XDR/PDR-инфекциях. При низком риске проведение ПЦР не выполняется, что способствует рациональному использованию лабораторных ресурсов.

5. Этиотропная и персонализированная терапия. После получения результатов микробиологического исследования проводится коррекция схемы: при выявлении карбапенемаз классов А (KPC) и D (OXA-48) — цефтазидим/авибактам; при сочетанной продукции металлобеталактамазы (NDM) — комбинация цефтазидим/авибактама с азтреонамом; при отсутствии карбапенемаз — применение карбапенемов или ингибитор-защищённых β -лактамов (пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам). Терапия строится на принципах комбинированного использования препаратов с учётом механизма устойчивости, индивидуального расчёта доз с учётом функции трансплантата и проведения ЗПТ, минимизации нефротоксичности (осторожное использование аминогликозидов, колистиметата натрия, ванкомицина).

Дополнительные меры включают в себя контроль сопутствующих очагов инфекции, оптимизация иммуносупрессивной терапии без чрезмерной редукции, ежедневный мониторинг клинических и лабораторных показателей, мультидисциплинарный подход (нефролог, уролог, реаниматолог, клинический фармаколог). При неэффективности терапии – пересмотр тактики лечения, в тяжёлых случаях – рассмотрение вопроса об ургентной трансплантатэктомии.

Алгоритм персонализированного выбора антибактериальной терапии у пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки должен учитывать:

1. риск инфицирования полирезистентными патогенами,
2. тяжесть течения инфекции и наличие сепсиса,
3. результаты микробиологической диагностики,
4. функцию трансплантата и нефротоксичность препаратов.

Применение алгоритма позволяет не только повысить эффективность лечения, но и снизить риск необоснованной эскалации антибактериальной терапии, что является важным фактором борьбы с антимикробной резистентностью.

ВЫВОДЫ

1. Установлена высокая частота полирезистентных штаммов бактерий как этиологического фактора пиелонефрита почечного трансплантата (72,5% от всех выделенных возбудителей); ведущими возбудителями пиелонефрита трансплантированной почки являются грамотрицательные бактерии порядка *Enterobacterales* (преимущественно *K. pneumoniae* и *E. coli*), среди которых преобладают штаммы, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы.

2. Факторами риска инфицирования высокорезистентными штаммами микроорганизмов являются рецидив пиелонефрита трансплантированной почки (ОШ = 4,40; 95% ДИ 2,63–7,39), ранний срок после трансплантации (ОШ = 2,26; 95% ДИ 1,35–3,79), госпитализация в течение 6 месяцев до госпитализации (ОШ = 2,53; 95% ДИ 1,32–4,86), предшествующие инвазивные процедуры на мочевыводящих путях (ОШ = 2,03; 95% ДИ 1,22–3,38).

3. Среди пациентов, госпитализированных с пиелонефритом трансплантированной почки, летальность составила 5,2%, трансплантатэктомия потребовалась в 5,8% случаев; основными предикторами смерти являлись уросепсис с полиорганной дисфункцией, нефункционирующий трансплантат и вторичные инфекции нижних дыхательных путей; трансплантатэктомии — нефункционирующий трансплантат, уросепсис и необходимость проведения заместительной почечной терапии.

4. Оптимальной терапией инфекций, вызванных карбапенемрезистентными грамотрицательными бактериями, является: при продукции карбапенемаз типа сериновых протеаз цефтазидим/авибактам, металлобеталактамаз — в комбинации с азтреоном; при отсутствии карбапенемаз рекомендуется сочетание β -лактама (карбапенем, пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам) с фосфомицином, аминогликозидами или колистиметатом натрия.

5. Разработан алгоритм ведения пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки, включающий оценку риска инфекций, обусловленных полирезистентными патогенами, выбор эмпирической терапии с учётом индивидуальных факторов риска инфицирования полирезистентными штаммами бактерий, раннюю коррекцию антибактериальной терапии на основании определения механизма резистентности, динамическую оценку клинико-лабораторных показателей; мультидисциплинарный подход при осложнённых формах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов, госпитализированных с пиелонефритом почечного трансплантата при выявлении дилатации чашечно-лоханочной системы аллографта необходимо максимально быстрое дренирование нефростомой или внутренним мочеточниковым стентом для создания благоприятных условий лечения.

2. При выявлении деструктивных форм пиелонефрита трансплантированной почки и утрате функции аллографта показано выполнение трансплантатэктомии.

3. В связи с высокой распространенностью штаммов бактерий, резистентных к цефалоспорином и фторхинолонам (>70% изолятов), их применение для эмпирической терапии пиелонефрита трансплантированной почки нецелесообразно.

4. Применение антибактериальной терапии при бессимптомной бактериурии у реципиентов почечного трансплантата не приводило к снижению количества инфекций, однако сопровождалось повышенным риском выделения полирезистентных штаммов микроорганизмов. В связи с этим лечение бессимптомного носительства бактерий в мочевых путях не показано.

5. Проведение исследования методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени при высоком риске инфекций, вызванных высокорезистентными патогенами, является целесообразным для своевременного выявления механизмов устойчивости и раннего назначения оптимальной антибактериальной терапии.

6. Внедрение алгоритма ведения пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки, включающего оценку риска инфицирования полирезистентными патогенами, раннее назначение таргетной терапии на основании результатов исследования методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и ускоренных методов идентификации возбудителей и их профиля чувствительности, а также мультидисциплинарный подход, способствует снижению летальности, уменьшению частоты трансплантатэктомии и сокращению длительности госпитализации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Трушкин Р. Н., Андреев С.С. и др. Фульминантный эмфизематозный пиелонефрит почечного трансплантата (клиническое наблюдение и обзор литературы) //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26. – №. 4. – С. 77-89.
2. Андреев С. С. и др. Эмфизематозный пиелонефрит трансплантата и собственных поликистозно изменённых почек //Нефрология и диализ. – 2025. – Т. 27. – №. 2. – С. 186-190.
3. Андреев С. С. и др. Факторы, ассоциированные с трансплантатэктомией у пациентов, госпитализированных в связи с пиелонефритом почечного трансплантата: одноцентровое обсервационное исследование //Нефрология и диализ. – 2025. – Т. 27. – №. 2. – С. 167-176.
4. Андреев С.С. и др. Предикторы летального исхода у пациентов, госпитализированных по поводу пиелонефрита почечного трансплантата //Клиническая нефрология Учредители: ООО" Бионика Медиа Инновации". – 2025. – Т. 17. – №. 1. – С. 37-46.

СВИДЕТЕЛЬСТВО О РЕГИСТРАЦИИ БАЗЫ ДАННЫХ

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025620951 Российская Федерация. Результаты одноцентрового ретроспективного исследования анамнестических, клинических и микробиологических данных пациентов, госпитализированных в связи с пиелонефритом трансплантированной почки: заявл. 07.02.2025: опубл. 28.02.2025 / С. С. Андреев, Р. Т. Исхаков, Т. К. Исаев [и др.] ; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы". – EDN FOREAS.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CMV (ЦМВ) – *Cytomegalovirus* (цитомегаловирус)

COVID-19 - COronaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция, вызванная severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

ESBL (БЛРС) - Extended spectrum beta-lactamase (бета-лактамазы расширенного спектра)

EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам

DWI - Diffusion-weighted imaging, режим диффузионно-взвешенных изображений магнитно-резонансной томографии

KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

MDR - Multidrug-resistant (полирезистентный штамм)

MBL - Metallo- β -lactamases, металлобеталактамазы

MIC (МИК) – minimum inhibitory concentration, минимальная ингибирующая концентрация

NDM - New Delhi metallo- β -lactamase (металлобеталактамаза типа Нью-Дели)

ОХА-48 - the oxacillinase-type beta-lactamase (оксациллиназо-подобная бета-лактамаза 48 типа)

PDR – Pandrug-resistant (панрезистентный штамм)

XDR - Extensively drug-resistant (экстремально резистентный штамм)

АБТ – антибактериальная терапия

АТП – аллогенная трансплантация почки

ББ – бессимптомная бактериурия

СРБ – С-реактивный белок

ГБУЗ – Городское бюджетное учреждение здравоохранения

ГД – гемодиализ

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ДЗМ – Департамент здравоохранения города Москвы

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

ИМВП – инфекция мочевыводящих путей

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

ЗПТ – заместительная почечная терапия

МВП – мочевыводящие пути

МРТ – магниторезонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОШ – отношение шансов

ПТ – почечный трансплантат

ППТ – пиелонефрит почечного трансплантата

ПЦР РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

СКАТ – стратегия контроля антимикробной терапии

ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

ТЭ – трансплантатэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование