

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»**

На правах рукописи

АНДРЕЕВ СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

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

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
ТРУШКИН РУСЛАН НИКОЛАЕВИЧ

Москва 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Аллогенная трансплантация почки как метод лечения терминальной почечной недостаточности. Динамика проведения трансплантации почки в России.....	12
1.2 Развитие пиелонефрита почечного трансплантата как фактор неблагоприятного прогноза после проведения аллогенной трансплантации почки.....	14
1.3 Спектр возбудителей инфекций после аллогенной трансплантации почки.....	19
1.4 Факторы риска развития инфекционных осложнений после проведения трансплантации почки	23
1.5 Анатомические предпосылки развития пиелонефрита почечного трансплантата и хирургическое лечение осложнённых форм пиелонефрита почечного аллографта.....	27
1.6 Факторы риска инфицирования полирезистентными возбудителями у пациентов после аллогенной трансплантации почки.....	29
1.7 Исследования профилактики пиелонефрита почечного аллографта.....	31
1.8 Антимикробная терапия пиелонефрита почечного трансплантата.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Протокол и дизайн исследования. Вопросы этики.....	40
2.2 Общая характеристика пациентов, включённых в исследование (демографические и клинические параметры)	41

2.3 Методы исследования.....	46
2.3.1 Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования.....	46
2.3.2 Микробиологические методы исследования.....	47
2.3.3 Определение риска инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов.....	51
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1 Клинические факторы течения пиелонефрита трансплантата.....	54
3.2 Этиология пиелонефрита почечного трансплантата.....	57
3.2.1 Определение механизма резистентности микроорганизма к основным классам антибактериальных препаратов	60
3.2.2 Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов. Определение факторов высокого и умеренного риска инфицирования XDR/PDR патогенами.....	63
3.3 Предикторы необходимости выполнения трансплантатэктомии у пациентов, госпитализированных с пиелонефритом трансплантированной почки.....	67
3.4 Предикторы летального исхода у пациентов, госпитализированных по поводу пиелонефрита почечного аллографта.....	73
3.5 Создание алгоритма лечения пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки.....	78
3.5.1 Разработка алгоритма ведения пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки.....	78
3.5.2 Применение алгоритма ведения пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки в реальной клинической практике.....	84
3.5.2.1 Клиническое наблюдение №1.....	85
3.5.2.2 Клиническое наблюдение №2.....	93

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	98
ВЫВОДЫ.....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

ВВЕДЕНИЕ

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 [12, 13].

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 [141].

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 аллогraftа и развития уросепсиса, что обуславливает снижение показателей выживаемости [129].

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 аллогraftа.
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 азтреоном — 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 инфекционными заболеваниями (Барселона, 29.04.2024 г.), II Российском конгрессе с международным участием «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli poscere!» (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.

ГЛАВА 1 ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Аллогенная трансплантация почки как метод лечения терминальной почечной недостаточности. Динамика проведения трансплантации почки в России

Трансплантация почки на сегодняшний день является лучшим методом лечения для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [25; 141]. У реципиентов почечного трансплантата ожидаемая продолжительность жизни более чем вдвое превышает таковую у людей, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, и у них также наблюдается значительное улучшение качества жизни [141]. У пациентов меньше ограничений в питании и количестве потребляемой жидкости, улучшаются показатели физического и психического здоровья [52; 121]. Кроме того, трансплантация почки является самой экономически эффективной долгосрочной терапией для людей с терминальной стадией почечной недостаточности. Развитие и совершенствование режимов иммуносупрессивной терапии привело к устойчивому снижению скорости утраты функции аллографта за последние 15 лет: показатели недостаточности почечного трансплантата через пять лет после трансплантации у реципиентов, получающих почки от посмертных и живых доноров, в период с 1996 по 2012 год снизились до 14% и 9% соответственно. Медиана долгосрочной выживаемости реципиентов с трупной почкой увеличилась с 8,2 лет (между 1995 и 1999 годами) до 11,7 лет (между 2014 и 2017 годами) [91]. Анализ результатов исследований показал, что ведущими факторами ранней потери трансплантата в пятилетний период являются эпизоды отторжения (56% случаев) и развитие интерстициального фиброза с

атрофией канальцев (22%). На долю сосудистых и урологических осложнений пришлось 11% случаев [57; 72].

В целом, пациенты, которые получают наибольшую пользу от трансплантации с точки зрения выигранных лет жизни, — это пациенты с диабетом, особенно более молодые. Средняя продолжительность жизни после трансплантации почки у людей в возрасте от 20 до 39 лет увеличивается на 17 лет по сравнению с теми, кто получает заместительную почечную терапию гемодиализом [91].

Число активных программ трансплантации почки стабильно увеличивается за последние 5 лет. По данным регистра Российского трансплантологического общества отмечается постепенное нарастание числа выполненных трансплантаций. В 2020 году отмечено снижение трансплантационной активности (включая ТП) на фоне пандемии COVID-19; при этом в 2021–2023 гг. наблюдалось последовательное восстановление и рост числа операций, расширение числа действующих программ ТП и увеличение охвата населения. По итогам 2022 г. в РФ выполнено 2 555 трансплантаций органов (включая 1 562 трансплантации почки). В 2023 г. наблюдался заметный рост: зарегистрировано 3 057 трансплантаций органов, из которых 1 817 — пересадки почки. В 2024 году в Российской Федерации проведено 1943 пересадки почки. По сравнению с 2023 годом общее количество трансплантаций почки увеличилось на 6,9%. Эти данные отражают продолжение восстановления и увеличения объёмов трансплантационной помощи после пандемии COVID-19. Динамика фиксируется во всех ежегодных сообщениях регистра — поэтапное наращивание объёмов и числа центров, проводящих ТП. Необходимо отметить тот факт, что при ведущей роли федеральных центров нарастает вклад региональных программ органного донорства, что выражается в росте числа операций вне крупнейших столичных кластеров [4, 12, 13].

Результаты отечественных клинических наблюдений свидетельствуют о высоких показателях выживаемости пациентов и почечных трансплантатов, сопоставимые с международными данными [25].

Увеличение пула реципиентов почечного трансплантата закономерно приводит к возрастанию абсолютного числа осложнений, среди которых доминирующую позицию занимают инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). Основными клинико-медицинскими проблемами у пациентов после аллотрансплантации почки являются эпизоды отторжения трансплантата (как острого, так и хронического характера), развитие дисфункции аллографта, включая трансплантационную нефропатию различной этиологии, сосудистые (например, стриктура почечной артерии) и урологические осложнения (стриктура мочеточника, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мочекаменная болезнь). Дополнительными значимыми аспектами посттрансплантационного периода выступают опухолевые заболевания (включая новообразования солидных органов, гемобластозы и рак трансплантированной почки) и вторичные инфекционные осложнения [23; 97; 128].

1.2 Развитие пиелонефрита трансплантата как фактор риска неблагоприятного исхода после проведения аллогенной трансплантации почки

Несмотря на существенный прогресс в хирургической технике, оптимизации схем иммуносупрессивной терапии и внедрении современных подходов ухода за пациентами, риск инфекционных осложнений у реципиентов почечного трансплантата остаётся высоким. ИМВП являются одними из наиболее распространенных инфекционных осложнений среди них [37; 49; 50; 84]. На долю инфекций приходится 51% повторных госпитализаций в течение шести месяцев после трансплантации [126]. Частота ИМВП по разным данным колеблется от 4 до 80% [69; 103; 122; 133].

ИМВП, в частности, пиелонефрит трансплантированной почки, среди инфекционных осложнений занимает особое место, так как может ухудшить функциональные показатели аллографта и повлиять на его долгосрочную функцию. Пиелонефрит специфически поражает чашечно-лоханочную систему и почечную паренхиму у реципиентов трансплантата, и наиболее часто обусловлен бактериальной инфекцией.

ИВМП возникают у 25% реципиентов трансплантата почки в течение одного года после трансплантации и составляют 45% инфекционных осложнений. Бессимптомная бактериурия (ББ), неосложненная ИМВП и осложненная ИМВП развиваются у 44%, 32% и 24% пациентов соответственно [91]. Зачастую асимптомные и неосложнённые формы ИМВП являются лишь этапами развития тяжёлых осложнённых форм инфекционного процесса, включающих деструктивный пиелонефрит и уросепсис.

Механизм пиелонефрита трансплантированной почки включает сложное взаимодействие различных факторов, включающих инфекционный агент, медикаментозную иммуносупрессию и анатомические изменения после трансплантации [47]. Данное состояние может проявляться в различных формах, включая бессимптомный пиелонефрит, выявляемый лишь гистологически при проведении протокольной биопсии, и пиелонефрит трансплантированной почки, причем каждая из этих форм сопряжена со своими сложностями диагностики и лечения.

Частота бессимптомного пиелонефрита у реципиентов трансплантата почки относительно низка: по данным протокольных биопсий этот показатель составляет 1,7%. Бессимптомный пиелонефрит выявляется с помощью биопсии аллографта, характеризуется скоплениями нейтрофилов, тубулитом и интерстициальными инфильтратами с преобладанием нейтрофилов без признаков отторжения или гломерулонефрита [40]. Данное состояние связано с низкой выживаемостью трансплантата, при этом у значительной части пациентов симптомы пиелонефрита развиваются позже,

чем выявляются морфологически. Рецидивирующие инфекции еще больше повышают риск отторжения трансплантата и снижают выживаемость [106]. Развитие ИМВП в первый год после трансплантации повышает риск отторжения трансплантата на 29% и увеличивает летальность на 41%. Особую опасность представляют инфекции, возникшие в первые три месяца, которые при отсутствии лечения значительно увеличивают вероятность острого отторжения [83].

Пиелонефрит трансплантированной почки — это одна из форм ИМВП, протекающей с поражением чашечно-лоханочного аппарата и паренхимы аллогraftа, и которая может приводить к острой дисфункции трансплантата. Клинически он определяется такими симптомами, как лихорадка, озноб, дизурия, снижение темпа диуреза и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а гистопатологически — нейтрофильными воспалительными инфильтратами в почечной интерстиции и трубчатыми нейтрофильными пробками [114; 127].

Пиелонефрит трансплантированной почки рассматривается как осложнённая гнойная инфекция мочевых путей по следующим причинам: иммунодефицитное состояние; нарушение уродинамики и анатомии мочевых путей; снижение локальной трофики и микроциркуляции; ограниченные компенсаторные резервы органа [54].

Эмфизематозный пиелонефрит (ЭП) — тяжелая форма деструктивного пиелонефрита, характеризующаяся газообразованием в чашечно-лоханочной системе и в почечной паренхиме [19]. Это заболевание встречается редко — на сегодняшний день в отечественной и мировой литературе описано около 40 случаев ЭП ПТ, — но может привести к быстрому ухудшению функции трансплантата и потребовать выполнения трансплантатэктомии [22; 52; 124]. Данное состояние часто связано с плохо контролируемым сахарным диабетом и аномалиями развития мочевыводящих путей [22; 43]. Возбудители ЭП характеризуются высокой биохимической активностью, способны переходить на смешанную кислотную и спиртовую ферментацию

глюкозы, при которой происходит выделение водорода и углекислого газа. Высокие уровни глюкозы в тканях пациентов с сахарным диабетом обеспечивают микроорганизмам благоприятную среду для роста и высокого катаболизма с массивным высвобождением газа. Кроме того, уропатогенные штаммы *E. coli* продуцируют цитотоксический некротизирующий фактор, а некроз пораженных тканей способствует дополнительному образованию некоторого количества метана и аммиака вследствие распада аминокислот [132]. Эмфизематозный пиелонефрит может привести к быстрому разрушению трансплантированной почки, что приводит к серьезным осложнениям, таким как сепсис и септический шок. В исследовании японских коллег зарегистрирован случай, в котором в результате антител-опосредованного отторжения у пациента развился ЭП ПТ, что привело к полному некрозу паренхимы почечного аллотрансплантата. Присутствие специфических для доноров антител указывало на процесс отторжения, который ухудшал кровоток и в конечном итоге приводил к нарушению функции почек. Это подчеркивает острую необходимость тщательного мониторинга и раннего вмешательства у реципиентов ПТ, особенно тех, у кого в анамнезе были обнаружены специфические для доноров антитела [124]. Случай нефрэктомии при эмфизематозном пиелонефрите также был описан африканскими коллегами, их случай является одним из четырех зарегистрированных случаев ЭП нефункционирующего аллотрансплантата, причем два случая произошли после эмболизации артерий аллографта [30; 63; 77; 104].

По литературным данным, основным возбудителем пиелонефрита трансплантированной почки выступает *Escherichia coli*. Данный патоген способен переносить множественные факторы вирулентности, такие как опероны *rarG* I, II и III [47; 62]. Эпидемиологические исследования продемонстрировали преимущественное присутствие гена *rarG* в штаммах *E. coli*, вызывающих острый пиелонефрит и рецидивирующие ИМВП у женщин [102]. Среди генов вирулентности штаммов кишечной палочки

необходимо отметить более частое наличие гена уроспецифичного белка (usp) при тяжёлых ИМВП [132]. Наличие специфических генов вирулентности, хотя и сходных при пиелонефрите и бессимптомной бактериурии, позволяет предположить, что бактериальная адгезия играет решающую роль в развитии пиелонефрита [62].

Бактериальные инфекции могут активировать иммунную систему, что может привести к острому или хроническому отторжению почечного трансплантата. Это происходит через пути, в которых участвуют Toll-подобные рецепторы (TLR2 и TLR4), вызывающие воспалительные реакции в клетках почечных канальцев [38; 95]. Взаимодействие бактериальных антигенов с клетками почечной паренхимы и лейкоцитами приводит к окислительному стрессу и выработке провоспалительных цитокинов, усугубляя повреждение тканей [94].

Такие состояния, как пузырно-мочеточниковый рефлюкс или стриктуры в области мочеточниково-пузырного анастомоза, являются значительными факторами риска развития пиелонефрита, поскольку они ухудшают отток мочи и способствуют бактериальной колонизации [62; 80]. Измененная анатомия и иммуносупрессия у реципиентов трансплантата повышают восприимчивость к инфекциям и усложняют клиническую картину, затрудняя дифференциацию от отторжения [130].

Воспалительный процесс и окислительный стресс могут нарушать функцию почечных транспортеров, участвующих в секреции креатинина. Данная дисфункция может привести к повышению уровня креатинина в сыворотке крови. Отмечено, что подобное состояние особенно заметно у пациентов с отторжением аллотрансплантата в анамнезе, которые более восприимчивы к инфекциям [98; 110].

В литературе отмечается, что консенсус относительно диагностических критериев пиелонефрита почечного аллографта отсутствует. Пиелонефрит почечного трансплантата определяется как инфекционно-воспалительный процесс, обусловленный проникновением бактерий в ткань трансплантата

восходящим (из нижних отделов мочевых путей) или гематогенным путём - при заносе микроорганизмов из системного кровотока. Диагностика пиелонефрита трансплантированной почки требует сочетания клинической оценки, лабораторных тестов, которые выявляют признаки системной воспалительной реакции, визуализационных исследований и, в некоторых случаях, морфологического подтверждения. В отличие от цистита, при котором уропатогенные микроорганизмы локализуются в пределах мочевого пузыря, при пиелонефрите почечного трансплантата они способны проникать из паренхимы почки в системный кровоток. Среди госпитализированных взрослых до 42% случаев сепсиса возникают из-за ИМВП, а уросепсис остается заметной причиной смертности у пожилых людей [61; 67; 101; 112].

1.3 Спектр возбудителей инфекций после аллотрансплантации почки

Аллогенная трансплантация почки (АТП) связана с широким спектром инфекционных осложнений, в разные сроки после трансплантации типы инфекций меняются, и на разных стадиях преобладают разные патогены. Понимание спектра этих инфекционных агентов имеет решающее значение для эффективных стратегий лечения и профилактики инфекций у реципиентов трансплантата почки.

По данным литературы, *Escherichia coli* - грамотрицательная бактерия порядка *Enterobacterales* - является наиболее распространенным патогеном, вызывающим ИМВП у реципиентов трансплантата почки. По данным литературы, *E.coli* является основным возбудителем бактериемии и сепсиса у реципиентов ПТ [133].

Распространенность *Escherichia coli*, особенно штаммов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), довольно высока: совокупная распространенность среди пациентов после АТП во всем мире по данным мета-анализа, выполненного Т. Mostaghimi и

соавторами, составляет 40% [96]. Продуцирующая БЛРС кишечная палочка является частой причиной бактериемии и ИМВП, при этом отмечается, значительная часть этих инфекций возникает в послеоперационном периоде [108].

Уропатогенные штаммы *E. coli* принадлежат к группе клонов кишечной палочки, называемых внекишечными патогенными *E. coli*, которые адаптировались к колонизации и вызывают заболевания во внекишечных местах обитания. Четыре филогруппы уропатогенной *E. coli* (А, В1, В2 и D) были охарактеризованы на основе приобретения ими ассоциированных с патогенностью генетических островков, которые представляют собой крупные генетические элементы (>10 000 пар оснований), кодирующие ассоциированные с вирулентностью гены, отсутствующие у непатогенных видов *E. coli* [53; 94]. Факторы вирулентности уропатогенной *E. coli* можно в целом классифицировать как структуры клеточной поверхности или секретируемые токсины, которые способствуют колонизации и прогрессированию заболевания в почках или мочевом пузыре. Факторы вирулентности клеточной поверхности включают адгезины, полисахариды и железозахватывающие системы. Секретируемые токсины включают α -гемолизин, цитотоксический некротизирующий фактор I, вакуолизирующий аутотранспортный цитотоксин, белок С, содержащий домен рецептора toll-интерлейкина-I, и секретируемый аутотранспортный токсин [58; 75; 94; 100; 113; 129; 140].

К энтеробактериям-носителям плазмид, кодирующих β -лактамазы расширенного спектра действия, также относят *Klebsiella pneumoniae*, которая также представляет особую проблему из-за устойчивости ко многим антибиотикам [108]. Особую клиническую значимость играет *K. pneumoniae*, устойчивая к карбапенемам. Исследования показывают, что инфекции, обусловленные этим патогеном, связаны с неблагоприятными клиническими исходами, включая повышенный риск развития пневмонии, сепсиса и неблагоприятный прогноз после трансплантации почки [145]. Также

отмечается, что *K. pneumoniae* приводит к высоким показателям смертности, особенно при bacteriemia и ИМВП [74]. Инфицирование данным патогеном в большей степени связано с вмешательствами, проводимыми в медицинских учреждениях, особенно в отделениях интенсивной терапии. Использование таких устройств, как центральные венозные катетеры, применение искусственной вентиляции легких и мочеточниковых катетеров, может повысить риск инфицирования карбапенемрезистентной *K.pneumoniae* [15; 74].

У реципиентов трансплантата почки также обнаруживались другие энтеробактерии с множественной лекарственной устойчивостью, включая *Enterobacter cloacae* и *Citrobacter freundii*. Эти микроорганизмы часто являются носителями плазмид, содержащих гены, кодирующие бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы, такие как *bla_{CTX-M-G1}* и *bla_{OXA-48}*, что обуславливает их резистентность к нескольким важнейшим группам антибиотиков [56].

По данным эпидемиологических исследований отмечается, что у реципиентов солидных органов, инфицированных Enterobacterales, продуцирующими БЛРС и карбапенемазы, смертность может достигать 71% [34; 46; 59; 123]. Сообщается о том, что такие инфекции чаще возникали в первые 2 месяца после трансплантации почки, с общей частотой 13 %. В этих исследованиях атрибутивная летальность, связанная с полирезистентными штаммами энтеробактерий, варьировалась от 33 до 50 % [34; 46; 123; 125].

В раннем посттрансплантационном периоде бактериальные инфекции являются наиболее распространенными, на их долю приходится примерно две трети всех инфекционных осложнений. Они часто связаны с хирургическими процедурами и внутрибольничными инфекциями [36; 117].

Пиелонефрит трансплантированной почки может развиваться на разных сроках после пересадки, и его риск зависит от времени, прошедшего после операции. В статье Tejido Sánchez A. et al. (2021) рассматриваются ключевые факторы риска в зависимости от периода после трансплантации

[128]. В раннем сроке - первый месяц после трансплантации - ведущими факторами риска выступают осложнения после вмешательства (лимфоцеле, гематомы, стриктуры мочеточника), использование мочевых катетеров и стентов, индукционная иммуносупрессивная терапия (антитимоцитарный глобулин, базиликсимаб). Основными инфекционными агентами в этот период выступают нозокомиальные возбудители – *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, характерные для трансплантационного центра. В промежуточный период (1–6 месяцев после трансплантации) риск вторичных инфекций повышают оппортунистические патогены (ЦМВ, ВК-вирус), которые могут вызывать вторичный иммунодефицит; острое отторжение трансплантата, требующее усиления иммуносупрессии, мочеточниково-пузырный рефлюкс, способствующий развитию восходящей уроинфекции. В позднем (более 6 месяцев) после трансплантации факторами риска развития пиелонефрита выступают хроническая нефропатия трансплантата, нарушения углеводного обмена, нарушения уродинамики, токсичность ингибиторов кальциневрина, а также камнеобразование в трансплантате [126].

Оппортунистические инфекции обычно возникают в течение первых шести месяцев после трансплантации, что зависит от уровня иммуносупрессии и предыдущего контакта с патогенами [26; 35]. Вирусные инфекции, такие как цитомегаловирус (ЦМВ), распространены в первые 6 месяцев после трансплантации. ЦМВ является существенной причиной заболеваемости и может привести как к дисфункции аллотрансплантата, так и к системной инфекции и гибели пациентов [29; 103; 136]. Инвазивные грибковые инфекции встречаются реже, они могут возникать, в частности, при наличии других факторов риска [24; 126]. Также распространены такие патогены как полиомавирус ВК, вирус Эпштейн-Барр и другие вирусы герпес-группы, а также некоторые грибковые патогены – например, *Pneumocystis jirovecii* [31; 136].

По мере снижения уровня иммуносупрессии в срок позднее первого года после проведения трансплантации возрастает риск внебольничных инфекций. К распространенным инфекциям относятся инфекции мочевыводящих путей, респираторные и желудочно-кишечные инфекции [76; 136]. Хронические вирусные инфекции, такие как вирусы гепатита В и С, также могут представлять риск, особенно у пациентов с предшествующей патологией печени [73]. Таким образом, по литературным данным, ИМВП занимают лидирующее место среди инфекционных осложнений у реципиентов почечного трансплантата.

В настоящее время в отечественной литературе отсутствуют систематизированные данные о спектре возбудителей пиелонефрита транспантированной почки и уровне их антимикробной резистентности

1.4 Факторы риска развития инфекционных осложнений после проведения трансплантации почки

Инфекции верхних и/или нижних мочевыводящих путей могут поражать как трансплантат, так и собственную мочевыделительную систему пациента. Факторы, способствующие развитию ИМВП у пациентов с трансплантацией почки, многочисленны и взаимодействуют друг с другом. Факторы могут включать чрезмерную иммуносупрессию, обусловленную действием лекарств, и/или предшествующие хронические заболевания, наличие инородного материала в мочевыделительной системе, трансплантат, пораженный ишемически-реперфузионным повреждением, нефункционирующие нативные почки и аномалии развития мочевыводящих путей, нарушающие нормальный отток мочи. В настоящее время проводятся исследования, направленные на то, чтобы подчеркнуть роль каждого из этих способствующих факторов и способы их смягчения для снижения заболеваемости ИМВП [99].

В исследовании Snyder et al. установлено, что клинические корреляты для посттрансплантационных бактериальных и вирусных инфекций включали пожилой возраст, женский пол, диабет как причину терминальной стадии почечной недостаточности, трансплантация от посмертного донора (по сравнению с трансплантацией от живого донора), время на диализе перед трансплантацией, статус носительства вирусов гепатита В и С до трансплантации и серологическое исследование цитомегаловируса донор-реципиент до трансплантации. Реципиенты после аллотрансплантации почки (АТП) чаще имели отсроченную функцию трансплантата и острое отторжение, и, вероятно, получали более интенсивную иммуносупрессию. Авторы пришли к выводу, что в их исследовании у реципиентов с АТП была выше частота инфекций мочевыводящих путей, чем у реципиентов почек от живого донора. Аналогичным образом, несколько исследований отмечают, что упреждающая трансплантация (трансплантация до возникновения необходимости в хроническом диализе), показала лучшие результаты, Snyder et al. Согласно с данным мнением, добавляя, что при упреждающей трансплантации количество инфекций (как бактериальных, так и вирусных) среди реципиентов значительно ниже [116].

Данные Национального реестра трансплантации почек Таиланда за 2019 год зафиксировали, что показатели выживаемости через один, пять и десять лет у реципиентов почечного аллографта составили 95,9%, 78,5% и 58,5% соответственно. Между тем, реципиенты с почкой от живых доноров показали лучший результат выживаемости почечного аллографта, чем реципиенты после АТП (показатели выживаемости составили 98,2%, 92,6% и 77,8% соответственно) [82].

К факторам, значительно влияющим на риск возникновения инфекции, относят тип и интенсивность иммуносупрессивной терапии. В своем исследовании М. Vnušák и его коллеги из Словакии установили, что инфекционные осложнения после трансплантации трупной почки, включающие более высокую частоту инфекций мочевыводящей системы,

сепсиса, инвазивных грибковых инфекций и кожных инфекций, наблюдалась у пациентов, получающих индукционную терапию антитимоцитарным глобулином [137]. Факторы риска рецидивирующих бактериальных инфекций в раннем посттрансплантационном периоде включали наличие респираторных заболеваний в анамнезе, тромбоцитопению и инфекции, вызванные бактериями с множественной устойчивостью [137].

Инфекционные осложнения после трансплантации трупной почки в основном включают оппортунистические инфекции в течение первых 12 месяцев, например, вызванные полиомавирусом ВК, цитомегаловирусом и вирусом Эпштейн-Барр. Кроме того, часто встречаются бактериальные инфекции, такие как инфекции мочевыводящих путей и инфекция, обусловленная *Clostridioides difficile*. По истечении 6-12 месяцев внебольничные инфекции становятся все более распространенными. На риск этих инфекций могут влиять предыдущие контакты и применение профилактических мер, что подчеркивает важность мониторинга и профилактических стратегий при лечении после трансплантации [76].

Повышенный индекс массы тела, высокая вариабельность метаболических показателей (включая концентрацию триглицеридов, уровень глюкозы крови натощак) и артериальная гипертензия ассоциируются с развитием хронического нарушения функции почек, сопровождаются бóльшим риском потери трансплантата или значительного снижения его функции [78].

Сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и наличие в анамнезе респираторных заболеваний, могут повысить риск инфекций. Кроме того, такие факторы, как катетеризация мочевыводящих путей и колонизация мультирезистентными бактериями, способствуют риску инфицирования [124]. Доказано, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность и заболевания периферических сосудов, являются значительными предикторами неблагоприятных исходов после

трансплантации. В частности, было установлено, что ИБС является основным независимым фактором риска преждевременной смерти реципиентов трансплантата почки [80]. Сердечная недостаточность и цереброваскулярные заболевания также способствуют повышению риска смерти [143]. Ожирение является независимым фактором риска нежелательных эффектов, включая повышение аллореактивности и замедление функции трансплантата. Сахарный диабет — серьезное сопутствующее заболевание, влияющее на результаты трансплантации. Данное заболевание связано с повышенным риском отторжения, опосредованного Т-клетками и антителами [80]. У пациентов с ожирением и предшествующим сахарным диабетом, перенесших трансплантацию почки, выживаемость и аллографтов ниже, чем в остальной популяции [78]. Наличие трех или более сопутствующих заболеваний может увеличить относительный риск смерти в 4,5 раза [68]. Учёт указанных факторов при лечении пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки имеет принципиальное значение, поскольку они существенно влияют на течение инфекционного процесса, имеют самостоятельный, не зависящий от тяжести инфекции, вклад в исходы лечения и прогноз функции трансплантата.

Модифицированный индекс, например, модифицированный индекс Charlson для реципиентов почечного трансплантата (modified Charlson comorbidity index in renal allograft recipients - mCCI-KT), позволяет уравновесить степень тяжести сопутствующих заболеваний. Индекс mCCI-KT показал улучшение стратификации риска смерти у реципиентов почечного аллотрансплантата [105]. На основании исследования Park J.Y. и соавт. (2018) было показано, что специализированные индексы могут лучше прогнозировать исходы лечения у реципиентов почечного аллографта по сравнению с традиционными моделями [105].

Вместе с тем, доступные существующие модели прогнозирования исходов у пациентов с пиелонефритом почечного трансплантата несовершенны, так как не учитывают большое количество факторов,

влияющих на прогноз госпитализированных пациентов, а также не валидированы для российской популяции пациентов.

1.5 Анатомические предпосылки развития пиелонефрита почечного трансплантата и хирургическое лечение осложнённых форм пиелонефрита аллогraftа

Нарушение уродинамики является ведущим фактором риска развития пиелонефрита трансплантированной почки. Стриктуры уретероцистоанастомоза, несостоятельность шва или дислокация мочеточникового стента приводят к нарушению уродинамики и создают условия для бактериальной персистенции [69]. Рутинное стентирование мочеточника снижает частоту ранних урологических осложнений, однако увеличивает риск инфекций. Продолжительное нахождение мочеточникового стента (более 4 недель) достоверно повышает вероятность инфицирования трансплантата полирезистентными микроорганизмами и развития рецидивирующего ПТ. Современные рекомендации указывают на необходимость своевременного удаления стента в сроки до 2–4 недель после трансплантации [62; 73].

Состояния, связанные с исходной патологией мочевыводящих путей (нейрогенный мочевой пузырь, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, хронические стриктуры уретры), вносят значимый вклад в риск инфекционных осложнений трансплантата. Наличие собственных поликистозно изменённых почек с наличием осложнённых кист также повышает риск ПТ. В ряде случаев требуется нефрэктомия нативных почек с целью санации хронического инфекционного очага [28; 81].

Обструктивный пиелонефрит развивается вследствие окклюзии или стенозирования мочевых путей на любом уровне, что приводит к нарушению

пассажа мочи. Возникающая гипертензия в чашечно-лоханочной системе вызывает венозный стаз, нарушение микроциркуляции и ишемизацию почечной паренхимы. Стаз мочи создает условия для размножения патогенных микроорганизмов, что инициирует острый воспалительный процесс. Первоочередной задачей, как и при обструкции мочевыводящих путей собственных почек, является декомпрессия и восстановление оттока мочи [9]. Основными методами разрешения обструкции являются чрескожная пункционная нефростомия трансплантата и установка внутреннего мочеточникового стента.

Деструктивная форма пиелонефрита почечного трансплантата является следствием прогрессирования гнойного воспаления. Характеризуется гнойно-некротическим расплавлением паренхимы с формированием множественных мелких гнойников (апостем), слиянием их в единый очаг (карбункул) или образованием отграниченной полости, заполненной гноем (абсцесс). Хирургическая тактика при деструктивном пиелонефрите почечного аллогraftа призвана создать условия для быстрой эвакуации гнойно-некротических масс. Важнейшим методом санации является дренирование абсцессов/карбункулов под ультразвукографическим контролем. В случае развития деструктивного пиелонефрита нефункционирующего аллогraftа необходимо выполнение трансплантатэктомии с целью быстрой санации гнойного очага [3; 21]. Необходимо отметить, что некоторые методы вмешательств, выполняемых при пиелонефрите нативных почек (декапсуляция, резекция почки и пр.) неприменимы при пиелонефрите ПТ.

Флуоресцентная визуализация в реальном времени, используемая в сочетании с терапией ран отрицательным давлением, оказалась перспективной при лечении инфекций органов и пространственных хирургических операций в трансплантированных почках. Этот подход обеспечивает высококачественную санацию и позволяет сохранить функцию трансплантата [45]. Эндоскопическая субуретеральная инъекция

полидиметилсилоксана по результатам исследования Song J. С. и соавт. явилась эффективным средством лечения рецидива острого трансплантатного пиелонефрита у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, значительно снижая количество эпизодов инфицирования [118].

Своевременная коррекция урологических осложнений, оптимальные сроки удаления стента и санация хронических очагов инфекции у реципиента почечного аллографта являются неотъемлемой частью ведения данной категории пациентов. Выбор хирургической тактики при пиелонефрите почечного трансплантата является комплексной задачей, требующей индивидуального подхода на основе тщательной диагностики. При выборе метода лечения необходимо учитывать тяжесть состояния пациента, распространенность патологического процесса, функциональное состояние аллографта.

1.6 Факторы риска инфицирования полирезистентными возбудителями у пациентов после аллогенной трансплантации почки

Инфекции, вызванные штаммами с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), представляют значительную угрозу для реципиентов трансплантата почки.

Согласно наиболее общепринятому определению, термин «штаммы с множественной лекарственной устойчивостью» обычно указывает на отсутствие восприимчивости к одному или нескольким агентам из трех или более категорий антимикробных препаратов [85]. Основными факторами риска колонизации штаммами МЛУ среди трансплантированных почек являются длительная госпитализация, нахождение в отделение интенсивной терапии и множественная антибактериальная терапия, обычно необходимая при рецидивирующих бактериальных инфекциях из-за тяжелого иммуносупрессивного статуса и множественных сопутствующих

заболеваний. В данных ситуациях особенно важен ранний посттрансплантационный период [89; 135].

Исследование Babiker A, проведенное в период с 2005 по 2021 гг., показало, что распространенность выявления МЛУ на ранних стадиях после трансплантации почки среди реципиентов составила 1,3%, а коэффициент заболеваемости в группе риска — 0,42 на 1000 дней [32].

Своевременное назначение адекватной антибактериальной терапии является краеугольным камнем лечения пиелонефрита. Однако даже при использовании антибиотиков развитие фиброза почечной паренхимы является потенциальным осложнением, которое может привести к хронической болезни почек (ХБП) и прогрессии дисфункции трансплантата [36]. Отмечается, что за последние 30 лет грамотрицательные бактерии, включая *E. coli*, выработали механизмы, позволяющие избегать бактерицидного действия антибиотиков, включая β -лактамы (в том числе карбапенемы), фторхинолоны, полимиксины и аминогликозиды, которые обычно назначают для лечения ИМВП. По литературным данным, инфекции, вызванные, *E. coli* в настоящее время составляют половину предполагаемого глобального бремени устойчивости к антибиотикам, и до 90% штаммов *E. coli* в настоящее время устойчивы по крайней мере к одному антибиотику [41]. Неправильное использование антибиотиков, чрезмерное использование и неоптимальные методы профилактики инфекций ускорили распространение устойчивости к антибиотикам среди *E. coli*. Механизмы, вырабатываемые кишечной палочкой для устойчивости к антибиотикам, сложны и разнообразны и включают модификацию белков внешней мембраны, что снижает доступность антибиотиков, повышенную способность ферментативно разрушать антибиотики (например, посредством экспрессии β -лактамаз расширенного спектра и/или карбапенемаз), модификацию мишеней антибиотиков или активный эффлюкс антибиотиков [139; 146]. Распространенность устойчивой к антибиотикам *E. coli* подчеркивает необходимость изучения механизмов, с помощью которых эта

бактерия вызывает пиелонефрит, и эндогенных реакций хозяина, которые активируются для элиминации патогена из мочевыводящих путей [114].

Распространенность патогенов с МЛУ среди реципиентов трансплантата почки вызывает серьёзное беспокойство, она подчеркивает необходимость строгих мер инфекционного контроля и разумного применения антибиотиков. Стратегии профилактики инфекций, вызванных МЛУ, включают активный скрининг на микроорганизмы с МЛУ до и после трансплантации, оптимизацию использования антибиотиков и внедрение эффективных протоколов профилактики инфекций. Эти меры крайне важны для смягчения последствий инфекций, вызываемых патогенами с МЛУ, и улучшения результатов лечения реципиентов почечного трансплантата.

1.7 Исследования профилактики пиелонефрита почечного аллографта

Профилактика ИМВП у реципиентов почечного трансплантата является важным направлением послеоперационного ведения. Ключевое значение имеет устранение анатомических и функциональных факторов, предрасполагающих к инфицированию: своевременное удаление уретеростом и катетеров, контроль уродинамики трансплантата.

Лечение бессимптомной бактериурии у реципиентов почечного трансплантата остаётся предметом дискуссий в современной трансплантологии и нефрологии. Несмотря на традиционную настороженность клиницистов в отношении любых признаков бактериурии у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, накопленные за последние два десятилетия данные свидетельствуют об отсутствии доказанной эффективности рутинного назначения антибактериальных препаратов при ББ у этой категории больных. В современных руководствах подчёркивается, что рутинное назначение антибиотиков у пациентов с ББ после трансплантации почки не оправдано, за исключением некоторых

клинических ситуаций (например, ранний послеоперационный период, урологические вмешательства) [55].

Рандомизированное исследование, посвящённое лечению ББ в первые 2 месяца после трансплантации, показало, что группа, в которой проводилось лечение ББ, имела тенденцию к более высокой частоте ИМВП и пиелонефрита трансплантата, что ставит под сомнение безопасность рутинного назначения антибиотиков при этом состоянии [27].

Метаанализ, проведённый José Medina-Polo и соавторами (2024) показал, что лечение ББ после АТП не снижает риск развития пиелонефрита трансплантированной почки, однако может привести к увеличению резистентности возбудителей к антибиотикам [90].

Несмотря на существующие международные данные, в настоящее время в отечественной литературе отсутствуют исследования, однозначно демонстрирующие пользу или вред профилактического назначения антибактериальных препаратов при бессимптомной бактериурии (ББ) у реципиентов почечного трансплантата. Длительный приём антимикробных препаратов является фактором, потенциально приводящим к селекции резистентных штаммов, в том числе в мочевыводящих путях у пациентов после АТП.

1.8 Антимикробная терапия пиелонефрита почечного аллографта

Лечение пиелонефрита у реципиентов трансплантата почки представляет собой сложный процесс принятия решений как из-за повышенного риска инфицирования микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью и необходимости эффективной эмпирической терапии, так и высокими рисками развития нежелательных лекарственных реакций – в первую очередь, нефротоксичности – со стороны антибактериальных препаратов. На выбор противомикробных средств также

влияют такие факторы, как тип инфекции (внебольничная или нозокомиальная), особенности местной резистентности и специфические для пациента факторы – например, срок после трансплантации или коморбидная патология. Также ограничением в выборе режима антимикробной терапии выступает риск развития нежелательных межлекарственных взаимодействий, особенно с препаратами, в фармакокинетике которых роль играют изоферменты цитохрома P450 и P-гликопротеин.

Ранее в качестве исходной эмпирической терапии широко применялись цефалоспорины третьего поколения. Однако при наличии предшествующего бактериологического исследования мочи, при котором обнаружены устойчивые микроорганизмы, такие как продуценты бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз, заставляет выбирать антибиотики более широкого спектра действия. Глобальный обзор J. Coussement и соавторов, опубликованный в 2024 году, включивший данные из 19 стран, показал, что 37% клиницистов отдают предпочтение цефалоспоринам третьего поколения, а 21% — пиперациллин/тазобактаму для пациентов с пиелонефритом почечного трансплантата, не нуждающимся в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии [47]. Эксперты считают, что эффективность эмпирической антимикробной терапии должна составлять не менее 90%, но применимость такого мнения к реципиентам трансплантата почки остается неясной [47]. По данным исследований, показатели резистентности к препаратам первой линии могут быть значительными: 23% — при внебольничных инфекциях и 47% — при нозокомиальных инфекциях [88].

Фторхинолоны часто используются при лечении острого пиелонефрита из-за их широкого спектра действия и хорошей пенетрации в почечную паренхиму. При этом уровень резистентности к фторхинолонам может быть высоким, особенно при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи. P. Martinet и соавторы описывают, что в настоящее время при внебольничном пиелонефрите аллографта устойчивость возбудителей к

фторхинолонам составила 30%, а при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи, — 31% [87; 88]. Несмотря на это, фторхинолоны могут быть эффективны, когда минимальная ингибирующая концентрация (MIC) для возбудителя, такого как *Escherichia coli*, находится в достаточно низка (например, для левофлоксацина $MIC \leq 16$ мг/л) [79].

Исследование, проведенное в северной Индии, показало высокий уровень устойчивости к карбапенемам и цефалоспорином третьего поколения, причем наиболее распространенными патогенами являются *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Карбапенемы с одной стороны являются важной опцией эмпирической терапии, с другой - их применение следует ограничивать в связи с крайне высоким риском повышения резистентности к данному классу препаратов [93].

В целом, распространенность грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью среди реципиентов трансплантата почки растет, при этом наблюдается значительная резистентность к незащищенным цефалоспорином третьего поколения, фторхинолонам и карбапенемам [111].

Широко распространенная и появляющаяся резистентность к β -лактамным антибиотикам осложняет лечение серьезных инфекций, включая осложненные ИМВП. Цефепим, цефалоспорин четвертого поколения, используется для лечения таких инфекций за счёт устойчивости к гидролизу энтеробактериями-гиперпродуцентами хромосомных β -лактамаз класса C [72]. Устойчивость к цефепиму возросла с распространением ферментов β -лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз [72; 138; 142]. Поскольку антимикробная эффективность цефепима является время-зависимой, то есть его активность проявляется тогда, когда свободные концентрации препарата превышают минимальную ингибирующую концентрацию бактерий, важно точно оценить функцию трансплантата, чтобы обеспечить адекватные концентрации препарата в очаге инфекции [64].

Канадские авторы исследовали варианты лечения ИМВП, вызванных *Enterobacterales*, продуцирующими β -лактамазы AmpC [33]. Режимы терапии включали нитрофурантоин (макрокристаллический), фосфомицин, пивмециллин* (здесь и далее знаком «*» обозначены препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации), фторхинолоны, цефепим, пиперациллин-тазобактам и карбапенемы. Варианты лечения пероральными препаратами ИМВП, вызванных *E. coli*, продуцирующими β -лактамазы расширенного спектра, включали нитрофурантоин, фосфомицин, пивмециллин, амоксициллин-клавуланат, финафлоксацин и ситафлоксацин, в то время как пивмециллин*, фосфомицин, финафлоксацин* и ситафлоксацин* рассматривались пероральными вариантами лечения инфекций, вызванной *K. pneumoniae*, продуцирующей β -лактамазы расширенного спектра. Варианты парентерального лечения ИМВП, обусловленных энтеробактериями, продуцирующими β -лактамазы расширенного спектра, включали пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (включая ингибитор-защищённые - меропенем/ваборбактам*, имипенем/циластатин-релебактам*, - и сулопенем*), цефтазидим-авибактам, цефтолозан-тазобактам, аминогликозиды (включая плазомицин*), цефидерокол*, фосфомицин, ситафлоксацин* и финафлоксацин*. Цефтазидим-авибактам, меропенем/ваборбактам*, имипенем/циластатин-релебактам*, колистиметат натрия, фосфомицин, комбинации азтреонама и цефтазидим-авибактама, азтреонама и амоксициллин-клавуланата, аминогликозиды (включая плазомицин*), цефидерокол* являются вариантами лечения ИМВП, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями. Варианты лечения ИМВП, вызванных полирезистентными штаммами *Pseudomonas spp.* (в первую очередь, *Pseudomonas aeruginosa*) включают фторхинолоны, цефтазидим, цефепим, пиперациллин-тазобактам, карбапенемы (включая ингибитор-защищённые - имипенем-циластатин/релебактам*, меропенем/ваборбактам*), фосфомицин, цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авибактам, аминогликозиды (включая

плазомицин*), азтреонам и цефтазидим-авибактам, цефидерокол* и колистиметат натрия [33].

Таким образом, наиболее эффективными препаратами для лечения пиелонефрита трансплантированной почки, которые доступны в России, являются карбапенемы, ингибитор-защищённые бета-лактамы (в том числе цефтазидим/авибактам) и их комбинация с азтреонамом, аминогликозиды и колистиметат натрия. Вопрос выбора конкретного режима антимикробной терапии в отечественной литературе освещён недостаточно.

В литературе описываются новые стратегии в терапии пиелонефрита. Borgards et al. предлагают применение антимикробных пептидов (АМП) таких как азуроцидин-1, авторы позволяют предположить, что они могут играть важную роль в лечении пиелонефрита, особенно в контексте повышения устойчивости к антибиотикам [37]. Гепотидацин — это новый антибиотик из класса тиазолилпептидов с двойным механизмом действия, нарушающий как ДНК-гиразу, так и топоизомеразу IV в бактериях. Препарат, исходно разрабатывавшийся для лечения туберкулёза, является крайне перспективным для лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными возбудителями, включая *E. faecium* (VRE), для которых в настоящее время терапевтические опции ограничены.

Изучаются стратегии снижения побочных эффектов за счет иммунодепрессантов, включая использование биомаркеров для адаптации режимов иммуносупрессии к индивидуальным потребностям пациентов [39]. Технология метагеномного секвенирования нового поколения способствует выявлению патогенов и помогает в разработке антимикробных стратегий путем выявления генов резистентности, обеспечивая более индивидуальный подход к терапии [109].

В Российской Федерации, как и во всем мире, наблюдается устойчивый рост заболеваемости инфекциями, вызванными полирезистентными микроорганизмами [16]. Во многом тенденции распространения

антибиотикорезистентных штаммов бактерий сходны с таковыми у реципиентов почечного трансплантата. Наиболее значимыми возбудителями нозокомиальных инфекций являются грамотрицательные бактерии: *Klebsiella pneumoniae* (30,4%), *Escherichia coli* (15,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (14,3%) и *Acinetobacter baumannii* (12,5%), а также грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Enterococcus faecalis* (2,8%) и *Enterococcus faecium* (2,6%). Отмечается высокая частота продукции β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз, а также устойчивость к фторхинолонам, аминогликозидам и другим группам препаратов существенно ограничивает возможности эмпирической антибактериальной терапии. Разработаны методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 г.) [6]. Для *K. pneumoniae* и других Enterobacterales выявлена высокая частота резистентности к цефалоспорином третьего и четвертого поколения (до 86%), фторхинолонам (83%), ингибитор-защищенным пенициллинам (82%) и карбапенемам (до 70% у *K. pneumoniae*). При этом в РФ доминируют штаммы, продуцирующие ОХА-48 (61%), однако существенно увеличивается доля NDM (50%) и КРС (17%) карбапенемаз [86]. Наиболее эффективным средством лечения инфекций, вызванных карбапенемрезистентными штаммами Enterobacterales, признан цефтазидим-авибактам (для продуцентов ОХА-48 и КРС), а при выявлении продуцентов металлобеталактамаз – комбинация цефтазидим/авибактама и азтреонама. В методических рекомендациях подчеркивается необходимость внедрения рутинного тестирования чувствительности к этой комбинации и ускоренной регистрации в РФ новых препаратов (цефидерокол, плазомицин) [6]. Среди грамположительных бактерий для реципиентов почечного аллогraftа наибольшее значение играет *Enterococcus faecium*, в том числе резистентный к ванкомицину (VRE). Для *E. faecalis* частота резистентности к ванкомицину минимальна (0,7%), тогда как для *E. faecium* достигает 28% [86].

Несмотря на значительный прогресс, отражённый в методических рекомендациях по диагностике и лечению инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (обновление 2024 года), их прямое применение в практике ведения реципиентов почечного трансплантата имеет ряд ограничений [6].

1. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности. У пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки терапевтический выбор осложнён изменениями почечного кровотока, возможным развитием дисфункции трансплантата, а также необходимостью проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Это приводит к изменению распределения и элиминации антибактериальных препаратов. Вследствие этого стандартные дозы, рекомендованные для лечения нозокомиальных инфекций, не всегда обеспечивают достижение оптимальных концентраций в паренхиме трансплантата.

2. Ограниченность доказательной базы. Разработанные рекомендации основаны преимущественно на исследованиях у нетрансплантированных пациентов. Данных о безопасности и эффективности препаратов «резерва» (полимиксины, тигециклин, фосфомицин, цефтазидим-авибактам, комбинация с азтреонамом) при пиелонефрите аллогraftа.

3. Взаимодействие с иммуносупрессивной терапией. Многие препараты, рекомендуемые при инфекциях, вызванных полирезистентными микроорганизмами, обладают выраженным потенциалом лекарственных взаимодействий. Так, цефтазидим/авибактам и азтреонам могут изменять концентрации микофеноловой кислоты и её производных; полимиксины и аминогликозиды повышают риск нефротоксичности при приёме ингибиторов кальциневрина (циклоsporина, такролимуса) [60; 92]. Это существенно ограничивает возможности их использования и требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

4. Особенности локализации инфекции. Пиелонефрит трансплантированной почки отличается от других инфекций выраженной тканевой персистенцией возбудителя и необходимостью создания высоких

концентраций антибиотика именно в паренхиме почки. Препараты с низким уровнем тканевого проникновения (например, полимиксин В, тигециклин) обладают ограниченной эффективностью при пиелонефрите трансплантированной почки [14; 144].

5. Риск утраты трансплантата. Даже адекватно подобранная терапия полирезистентной инфекции не всегда предотвращает прогрессирование повреждения трансплантата.

Таким образом, хотя указанные технологии и стратегии представляют собой значительный прогресс в лечении пиелонефрита почечного трансплантата, проблемы остаются - в частности, в лечении инфекций с множественной лекарственной устойчивостью и обеспечении раннего доступа к этим инновациям. Отмечаются случаи, когда после аллотрансплантации почки требуется экстренная нефрэктомия, так как медикаментозная терапия не показала эффективности, летальность в подобных случаях составляет более 27% [52]. Интеграция персонализированной медицины в новые стратегии диагностики и лечения будет иметь важное значение для решения этих проблем и улучшения результатов лечения реципиентов аллотрансплантата почки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Протокол и дизайн исследования. Вопросы этики

Диссертационная работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы». Исследование проводилось в соответствии с «Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации» и принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации [20]. Работа является спланированным ретроспективным неконтролируемым исследованием.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, госпитализация в многопрофильный стационар с диагнозом пиелонефрит аллографта, подтверждение пиелонефрита клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования. Критерии исключения: Возраст менее 18 лет; несоответствие критериям включения, наличие интеркуррентного заболевания (чаще – инфекции других локализаций) при отсутствии инструментального подтверждения пиелонефрита трансплантата.

В качестве конечных точек исследования приняты исходы заболевания: летальный исход и необходимость выполнения трансплантатэктомии. Сбор медицинских данных осуществляли с помощью анализа электронных историй болезни.

2.2 Общая характеристика пациентов, включённых в исследование (демографические и клинические параметры)

В рамках исследования был проанализирован 501 случай пиелонефрита трансплантата у пациентов, госпитализированных по поводу пиелонефрита трансплантированной почки в период от 1 января 2018 года до 30 июня 2024 года.

Основные количественные переменные представлены в таблице 1. Медиана возраста составила 43 года (Q_1 – Q_3 : 41–62 года; min – 18; max – 85 лет). Женщины составили 58,3% выборки ($n = 292$).

Таблица 1 - Описательная статистика количественных переменных у пациентов, включенных в исследование

Показатель	Me	$Q_1 - Q_3$	n	min	max
Возраст, лет	53,00	41,00 – 62,00	501	18,00	85,00
Длительность госпитализации, суток	11,00	8,00 – 16,00	501	3,00	90,00
Срок после АТП, месяцев	51,77	10,43 – 97,10	501	0,47	1446,83

Примечание: АТП – аллогенная трансплантация почки

Ведущими причинами терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с пиелонефритом аллографта выступили диабетическая нефропатия (27,3%) и гипертонический нефроангиосклероз (23,1%), составившие более половины (50,4%) случаев. Следующими по частоте встречаемости выступили хронический гломерулонефрит (14,8%) и поликистоз почек (8,2%). Реже встречались обструктивные уropатии (4,2%) и нефропатии неуточнённого генеза (11,8%). У 53 пациентов (6,4%) первичная причина развития терминального нарушения функции почек была неизвестна вследствие попадания пациента под наблюдение нефролога в тот момент, когда морфологическая верификация диагноза была невозможна или нецелесообразна (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение госпитализированных пациентов с пиелонефритом почечного аллогraftа в зависимости от заболевания, вызвавшего хроническую почечную недостаточность

Основное заболевание	Количество пациентов	
	Абсолютное	%
Диабетическая нефропатия	137	27,3
Гипертонический нефроангиосклероз	116	23,1
Хронический гломерулонефрит	74	14,8
Другие и смешанные причины	59	11,8
Поликистозная болезнь почек	41	8,2
Обструктивные уropатии	21	4,2
Нефропатия неуточнённой этиологии	53	6,4

Иммуносупрессивная терапия

Более половины (53,9%) получали трёхкомпонентную иммуносупрессивную терапию, практически все пациенты (98,2%) - глюкокортикостероиды. Проводимая иммуносупрессивная терапия описана в таблице 3.

Преобладающим режимом иммуносупрессии была трёхкомпонентная схема, применявшаяся у 53,9% пациентов, в то время как двухкомпонентную терапию получали 43,9%, а однокомпонентная схема встречалась крайне редко (1,8%).

Глюкокортикостероиды являлись обязательным компонентом терапии у подавляющего большинства пациентов (98,2%). Препараты микофеноловой кислоты применялись у 43,3% больных. Ингибиторы кальциневрина назначались практически всем пациентам (97,6%), при этом основным препаратом был такролимус (81,2%), тогда как циклоспорин использовался значительно реже (18,8%). Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) применялась у небольшой части больных (5,6%), что отражает её использование преимущественно в сложных клинических случаях (например, при резистентном отторжении, а также при тяжёлых коморбидных инфекциях – в том числе COVID-19).

Таблица 3 - Описательная статистика проводимой иммуносупрессивной терапии

Показатели	Категории	Абсолютное значение	%	95% ДИ
Однокомпонентная ИСТ	Наличие	9	1,8	0,8 – 3,4
	Отсутствие	492	98,2	96,6 – 99,2
2-х компонентная ИСТ	Отсутствие	281	56,1	51,6 – 60,5
	Наличие	220	43,9	39,5 – 48,4
3-х компонентная ИСТ	Наличие	270	53,9	49,4 – 58,3
	Отсутствие	231	46,1	41,7 – 50,6
Применение ГКС	Отсутствие	9	1,8	0,8 – 3,4
	Наличие	492	98,2	96,6 – 99,2
Применение микофеноловой кислоты или ММФ	Наличие	217	43,3	38,9 – 47,8
	Отсутствие	284	56,7	52,2 – 61,1
Применение ингибитора кальциневрина	Отсутствие	12	2,4	1,2 – 4,1
	Наличие	489	97,6	95,9 – 98,8
Ингибиторы кальциневрина (препарат)	Циклоспорин	92	18,8	15,4 – 22,6
	Такролимус	397	81,2	77,4 – 84,6
Проведение иммуносупрессивной генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ)	Наличие	28	5,6	3,7 – 8,0
	Отсутствие	473	94,4	92,0 – 96,3

Примечания: ИСТ – иммуносупрессивная терапия; ГКС – глюкокортикостероиды; ММФ – мофетила микофенолат

Коморбидная патология

Описательная статистика коморбидных неинфекционных заболеваний представлена в таблице 4.

Среди сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистые заболевания диагностированы у 183 пациентов (36,5%; 95% ДИ: 32,3–40,9), патология печени (тяжёлый активный гепатит, цирроз классов В/С по Child–Turcotte–Pugh) - у 15 пациентов (3,0%; 95% ДИ: 1,7–4,9).

Таблица 4 - Описательная статистика коморбидных неинфекционных заболеваний

Показатели	Абсолютное значение	%	95% ДИ
Патология печени (тяжёлый активный гепатит, цирроз классов В/С по Child–Turcotte–Pugh)	15	3,0	1,7 – 4,9
Патология сердечно-сосудистой системы	183	36,5	32,3 – 40,9
Нарушения со стороны системы крови	9	1,8	0,8 – 3,4
Онкологические заболевания	32	6,4	4,4 – 8,9
Сахарный диабет	157	31,3	27,3 – 35,6

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

Нарушения со стороны системы крови, сопровождающиеся лейкопенией и нейтропенией, наблюдались у 9 больных (1,8%; 95% ДИ: 0,8–3,4), 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%; 95% ДИ: 4,4–8,9). Сахарный диабет был диагностирован у 157 больных (31,3%; 95% ДИ: 27,3–35,6).

Заключение:

В целом, структура причин ТХПН в целом соответствует мировым и общероссийским данным – сахарный диабет и артериальная гипертензия доминируют как в России, так и глобально. Несколько меньшая доля пациентов с диабетической нефропатией может объясняться лучшим контролем показателей гликемии у реципиентов ПТ и исключением пациентов с тяжёлым статусом (например, тяжёлыми макрососудистыми осложнениями и неконтролируемым углеводным обменом) [110; 120].

Структура иммуносупрессивной терапии в выборке соответствует современным клиническим стандартам: основной являлась трёхкомпонентная ИСТ на основе такролимуса и глюкокортикостероидов. Следует отметить, что адекватно подобранная иммуносупрессивная терапия имеет не только ключевое значение в профилактике отторжения трансплантата, но и может рассматриваться как фактор снижения риска инфекционных осложнений. Сбалансированные режимы, обеспечивающие контроль над иммунным ответом, обеспечение низкого риска гуморального и клеточного отторжения, без чрезмерного угнетения противoinфекционной защиты, позволяют уменьшить вероятность колонизации полирезистентными микроорганизмами и формирования тяжёлых инфекций [35]. Оптимизация иммуносупрессии представляет собой важнейший элемент комплексной профилактики инфекционных осложнений у реципиентов почечного трансплантата.

В исследуемой когорте отмечено значительное бремя коморбидных неинфекционных заболеваний.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем больным выполнялось обследование согласно протоколам диагностики и лечения пациентов с пиелонефритом почечного трансплантата, принятого в ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 ДЗМ». Проводился клинический осмотр, общий анализ мочи, при котором особое внимание обращалось на лейкоцитурию (>10 лейкоцитов/поле зрения), бактериурию ($>10^5$ КОЕ/мл) и протеинурию (0,5-1,5 г/сут). При биохимическом исследовании крови исследовались уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, креатинина и мочевины, также оценивалась коагулограмма. Функция почечной паренхимы оценивалась по уровню креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), для дозирования антибактериальных препаратов определялся клиренс креатинина. Скорость клубочковой фильтрации определялась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), клиренс креатинина рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта.

Каждому пациенту было выполнено УЗИ почечного трансплантата. В рамках обследования согласно общепринятой методике оценивались следующие характеристики трансплантата:

1. В В-режиме определяли размер и эхогенность почки, состояние чашечно-лоханочной системы и мочеточника, а также размер и локализацию любых паранефральных скоплений жидкости.
2. В режиме доплерографии оценивали выраженность и равномерность распределения сосудистого рисунка, направление кровотока, в режиме импульсно-волновой (ИВ) доплерографии проводили измерение спектральных характеристик кровотока внутрипочечных сосудов: максимальную систолическую скорость (V_s), конечную диастолическую скорость (V_d), индекс резистентности (RI).

Таким образом, комплексная ультразвуковая оценка позволяла выявить признаки воспалительных изменений в трансплантате, исключить обструктивные и сосудистые осложнения, выявить деструктивные формы заболевания, требующие urgentной урологической помощи, и провести дифференциальную диагностику с другими состояниями [17].

Компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием выполнялась у пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки 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 (уринома, гематома, лимфоцеле). КТ с контрастированием рассматривалась как высокоинформативный метод диагностики деструктивных форм пиелонефрита и осложнений, включая абсцедирование, обструктивную уropатию и сосудистые нарушения.

При выраженной почечной дисфункции или непереносимости йода использовалась МРТ почечного трансплантата с усилением гадолинийсодержащим контрастным препаратом. При МРТ оценивались размеры трансплантата, сигнальные характеристики паренхимы, кортико-медуллярная дифференцировка; очаговые изменения в паренхиме трансплантата; окружающие ткани.

2.3.2 Микробиологические методы исследования

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

MALDI-TOF MS (Bruker, Биллерика, Массачусетс, США), в соответствии со стандартом ISO 20776 / ГОСТ ISO 20776-1-2022 [10].

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) в соответствии с ГОСТ ISO 20776-1-2021 [11]. В силу физико-химических характеристик колистина, не позволяющих определить чувствительность к нему стандартными методами, чувствительность грамотрицательных бактерий к препарату осуществлялась с помощью метода серийных разведений в бульоне, к чувствительным относили штаммы с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) менее 2 мг/л в соответствии с рекомендациями European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Breakpoint Tables v.14.0, 2024 [55].

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). В состав набора входили олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентно-меченные зонды, специфичные к наиболее клинически значимым генам резистентности, включая blaTEM, blaSHV, blaCTX-M, blaOXA-48-like, blaNDM, blaKPC, blaVIM, blaIMP, mecA, vanA/B и др.

Ключевые возбудители пиелонефрита трансплантированной почки (бактерии порядка *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecium*) были разделены на чувствительные, полирезистентные (MDR), экстремально резистентные (XDR) и панрезистентные (PDR) штаммы на основании рекомендаций EUCAST и консенсусных критериях Magiorakos et al. [85].

- Для бактерий порядка *Enterobacterales* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. и др.)

- Чувствительные штаммы: сохраняющие чувствительность к основным классам антибактериальных препаратов. Резистентность к ампициллину не рассматривалась как повод относить штамм к резистентному вследствие высокой распространённости пенициллиназ и бета-лактамаз широкого спектра у энтеробактерий в популяции.
- К полирезистентным (MDR, Multidrug-resistant) штаммам относили возбудителей, которые демонстрировали устойчивость минимум к 1 препарату в 3 и более классах АМП из следующих:
 - β -лактамы (цефалоспорины, карбапенемы, монобактам)
 - Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин)
 - Аминогликозиды (амикацин, гентамицин)
 - Триметоприм/сульфаметоксазол
 - Тигециклин (лишь в отношении штаммов, для которых определены критерии чувствительности EUCAST)
- К экстремально резистентным штаммам (XDR, Extensively drug-resistant) относили патогенов, проявляющих устойчивость ко всем классам АМП, кроме 1–2 из вышеперечисленных. Таким образом, такие штаммы микроорганизмов сохраняли чувствительность только к колистину, тигециклину или аминогликозидам.
- К панрезистентным возбудителям (PDR, Pandrug-resistant) относили штаммы энтеробактерий, демонстрировавших устойчивость ко всем активным препаратам, включая β -лактамы (в том числе карбапенемы и «новые» ингибитор-защищённые цефалоспорины), монобактаму, аминогликозидам, фторхинолонам, колистину, тигециклину [85].

2. Для *Pseudomonas aeruginosa* и других неферментирующих бактерий

- К чувствительным штаммам относили те, которые сохраняли чувствительность к основным классам антисинегнойных препаратов.

- К фенотипу MDR относили штаммы синегнойной палочки, которые проявляли устойчивость к 1 и более агенту не менее чем в 3 классах АМП:
 - Антисинегнойные β -лактамы (цефтазидим, цефепим)
 - Ингибитор-защищённый уреидопенициллин (пиперациллин/тазобактам)
 - Антисинегнойные карбапенемы (меропенем, дорипенем)
 - Фторхинолоны (ципрофлоксацин)
 - Аминогликозиды (тобрамицин, амикацин)
 - Полимиксины (колистин)
- К XDR-штаммам относили те, которые проявляли устойчивость ко всем вышеуказанным классам, кроме 1–2 агентов (обычно колистин или «новый» ингибитор-защищённый β -лактам - например, цефтолозан-тазобактам).
- К панрезистентным (PDR) относили штаммы *P. aeruginosa*, проявлявшим устойчивость ко всем доступным антибиотикам, включая колистин и цефтолозан-тазобактам [85].

3. Для *Enterococcus faecium*

- Чувствительные штаммы: сохраняющие чувствительность к основным классам антибактериальных препаратов. Резистентность к ампициллину не рассматривалась как повод относить штамм к резистентному вследствие высокой распространённости в России устойчивых штаммов (более 50%).
- К полирезистентным (MDR) относили штаммы, проявлявшие устойчивость ≥ 1 агенту в ≥ 3 классах:
 - аминогликозиды (гентамицин 500 мг/л)
 - Ванкомицин
 - Линезолид

- К экстремально резистентным (XDR) относили проявлявшие устойчивость ко всем антиэнтерококковым препаратам, кроме даптомицина, тигециклина или линезолида [85].

2.3.3 Определение риска инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов

В «Стратегии контроля антимикробной терапии в медицинских организациях Российской Федерации» (программа СКАТ) представлена систематизация инфекций, которая используется как основа для выбора антимикробной терапии и организации программ контроля [8].

К I типу относят внебольничные инфекции без факторов риска резистентной флоры. Такие инфекции характеризуются предсказуемыми возбудителями, низкой вероятностью наличия полирезистентных штаммов микроорганизмов. Пациенты с пиелонефритом трансплантированной почки не могут относиться к типу I по СКАТ, поскольку у них всегда присутствуют факторы риска осложнённого течения и резистентной флоры: само по себе наличие трансплантата и постоянная иммуносупрессивная терапия.

Тип II — внебольничные инфекции с факторами риска резистентной флоры (в первую очередь, риск БЛРС-продуцирующих *Enterobacterales* и др.). У пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки минимально возможная категория по классификации СКАТ — тип II, что связано с облигатным наличием факторов риска участия MDR-возбудителей. Инфекции почечного аллогraftа чаще развиваются вне отделений реанимации и интенсивной терапии, но при этом имеют вариабельный спектр возбудителей: от *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* до *Enterococcus spp* и *Pseudomonas aeruginosa*. Указанные патогены нередко обладают продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), однако не всегда характеризуются множественной или пан-резистентностью, свойственной типу III.

Часть пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки относится к типу IIIa по СКАТ, что соответствует нозокомиальным инфекциям, развивающимся у госпитализированных больных вне отделений реанимации и интенсивной терапии. Для данной категории характерна высокая вероятность инфицирования возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью (*Enterobacterales* с продукцией БЛРС или карбапенемаз, *Pseudomonas aeruginosa*, энтерококки, в том числе VRE). К типу IIIb относят инфекции, развивающиеся у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии более 3 суток, либо после длительной госпитализации (>7 суток), а также у больных с недавними курсами антибактериальной терапии. Для этой группы характерна крайне высокая вероятность участия полирезистентной флоры, включая карбапенем-резистентные *Enterobacterales*, *Acinetobacter baumannii* и MRSA [7].

IV тип в СКАТ выделен для нозокомиальных инфекций с риском инвазивного кандидоза. Пациенты с трансплантатом почки относятся к группе высокого риска развития инвазивных микозов вследствие иммуносупрессивной терапии, длительного применения антибактериальных препаратов широкого спектра, частого использования центральных венозных катетеров. Необходимо отметить, что реципиенты почечного трансплантата имеют факторы риска развития инвазивных микозов, обусловленных не только дрожжевыми грибами рода *Candida*, но и другими микромицетами – как некандидозными дрожжеподобными грибами (например, *Trichosporon asahii*), так и плесневыми (*Aspergillus species*, *Mucorales*) [24].

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Демографические, анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные и микробиологические данные по каждому случаю пиелонефрита аллогraftа 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 [18].

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: среднее 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 $p < 0,05$ [8].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинические факторы течения пиелонефрита трансплантата

Средний срок после трансплантации составил 51,8 месяца и колебался в широких пределах – от 0,5 (min) до 1446,8 (max). У всех пациентов пиелонефрит трансплантированной почки протекал как осложнённая гнойная инфекция мочевых путей. Бактериемия осложнила течение пиелонефрита трансплантированной почки в 12,4% случаев ($n = 62$).

Особенности клинического статуса почечного трансплантата и осложнения со стороны аллографта представлены в таблице 5.

У большинства пациентов (75,2%) пиелонефрит трансплантированной почки развивался в сроки более 12 месяцев после трансплантации, однако у четверти больных (24,8%) инфекция диагностирована в первые 12 месяцев после операции, что отражает повышенный риск осложнений в раннем посттрансплантационном периоде. Рецидивирующее течение заболевания отмечалось у 41,7% пациентов, что подтверждает хронический характер проблемы и длительной колонизации микроорганизмами урологического тракта и трансплантата, а также формирования биоплёнок, в том числе на стентах и катетерах. Деструктивные формы пиелонефрита, требовавшие ургентного вмешательства, диагностированы у 7,4% больных. 72,8% получали антибактериальную терапию в течение предшествующих 6 месяцев, 41,7% имели рецидивирующее течение пиелонефрита трансплантированной почки, у 10,6% был нефункционирующий трансплантат.

Дисфункция почечного трансплантата диагностирована у 99,0% пациентов ($n = 496$). У 10,6% пациентов ($n = 53$) выявлен пиелонефрит нефункционирующего почечного трансплантата. Эти пациенты получали ЗПТ до госпитализации. Развитие пиелонефрита нефункционирующего аллографта осложняло течение заболевания, снижало эффективность

антибактериальной терапии. У значительной доли пациентов - 15,8% (n = 79) - отмечено развитие острого повреждения функционирующего трансплантата, требовавшего проведения ЗПТ.

Таблица 5 - Описательная статистика особенностей клинического статуса трансплантата

Показатели	Категории	Абсолютное значение	%	95% ДИ
Ранний срок после АТП	Да	124	24,8	21,0 – 28,8
Поздний срок после АТП	Да	377	75,2	71,2 – 79,0
Рецидив пиелонефрита трансплантированной почки (менее 3 месяцев от прошлого)	Наличие	209	41,7	37,4 – 46,2
Деструктивный пиелонефрит, требующий ургентного хирургического вмешательства	Отсутствие	464	92,6	90,0 – 94,7
	Наличие	37	7,4	5,3 – 10,0
Нефункционирующий трансплантат	Наличие	53	10,6	8,0 – 13,6
<i>Осложнения течения пиелонефрита трансплантированной почки</i>				
Дисфункция трансплантата	Наличие	496	99,0	97,7 – 99,7
Необходимость проведения заместительной почечной терапии	Наличие	132	26,3	22,5 – 30,4
	Отсутствие	369	73,7	69,6 – 77,5
Пребывание в ОРИТ более 48 часов	Наличие	106	21,2	17,7 – 25,0
	Отсутствие	395	78,8	75,0 – 82,3

Примечания: АТП – аллогенная трансплантация почки; ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии

Каждый пятый пациент (21,2%) нуждался в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, что свидетельствует о высокой частоте тяжёлых форм пиелонефрита трансплантированной почки. Деструктивные формы пиелонефрита, требующие проведения ургентного вмешательства, диагностированы в 7,4% случаев (у 37 пациентов). Эти данные подчёркивают важность наблюдения пациента с пиелонефритом почечного трансплантата в многопрофильном стационаре, где имеется доступ к круглосуточной нефрологической, реанимационной и урологической помощи.

У пациентов, включённых в исследование, были распространены коморбидные (в первую очередь, вирусные) и вторичные инфекционные осложнения (таблица 6). Цитомегаловирусная инфекция встречалась у 9 больных (1,8%; 95% ДИ: 0,8–3,4). У 29 пациентов (5,8%; 95% ДИ: 3,9–8,2) зафиксирована инфекция COVID-19.

Таблица 6 - Описательная статистика инфекционных заболеваний

Показатели	Абсолютное значение	%	95% ДИ
Инфекция нижних дыхательных путей	63	12,6	9,8 – 15,8
Инфекции кровотока	17	3,4	2,0 – 5,4
Инвазивный микоз	7	1,4	0,6 – 2,9
<i>Clostridioides difficile</i> -инфекция	28	5,6	3,7 – 8,0
Цитомегаловирусная (CMV) инфекция	9	1,8	0,8 – 3,4
COVID-19	29	5,8	3,9 – 8,2

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

У 63 пациентов (12,6%; 95% ДИ: 9,8–15,8) диагностированы инфекции нижних дыхательных путей. Инфекции кровотока отмечались у 17 больных (3,4%; 95% ДИ: 2,0–5,4). Инвазивный кандидоз с кандидемией был выявлен в

7 случаях (1,4%; 95% ДИ: 0,6–2,9). Инфекция, вызванная *Clostridioides difficile*, зарегистрирована у 28 пациентов (5,6%; 95% ДИ: 3,7–8,0).

Заключение

Все пациенты, включённые в исследование, имели тяжёлую осложнённую инфекцию мочевых путей. У значительной части больных наблюдались осложнения течения инфекции — дисфункция трансплантата (99%), необходимость проведения ЗПТ (26,3%), бактериемия (12,4%), госпитализация в отделение реанимации (21,2%), развитие деструктивных форм пиелонефрита, требовавших ургентной хирургической помощи (7,4%). Кроме того, нередко фиксировались вторичные инфекционные процессы, включая инфекции дыхательных путей, инфекции кровотока, *Clostridioides difficile*-ассоциированные инфекции и вирусные заболевания (ЦМВ, COVID-19). Совокупность этих факторов определяет тяжесть состояния пациентов, высокую сложность ведения и необходимость мультидисциплинарного подхода к терапии.

3.2 Этиология пиелонефрита почечного трансплантата

В данном разделе представлены результаты анализа этиологии пиелонефрита почечного трансплантата, оценка распространённости полирезистентных штаммов бактерий в качестве этиологического фактора.

В структуре возбудителей (рисунок 1) преобладали грамотрицательные патогены: они были выделены в 275 случаях (54,9%), в 40 (8,0%) — грамположительные.

Отмечена высокая частота выделения ассоциаций микроорганизмов — они выделены в 40 (в 8,0%) случаев. В 146 (29,1%) подтверждённых случаях пиелонефрита почечного аллографта клинически значимые патогены при микробиологическом исследовании мочи не были выделены. Вероятно, это было обусловлено приёмом антимикробных препаратов до выполнения посева, а также высоким числом включённых в исследование пациентов с

нефункционирующим почечным трансплантатом, получение у которых мочи для проведения микробиологического исследования затруднительно.

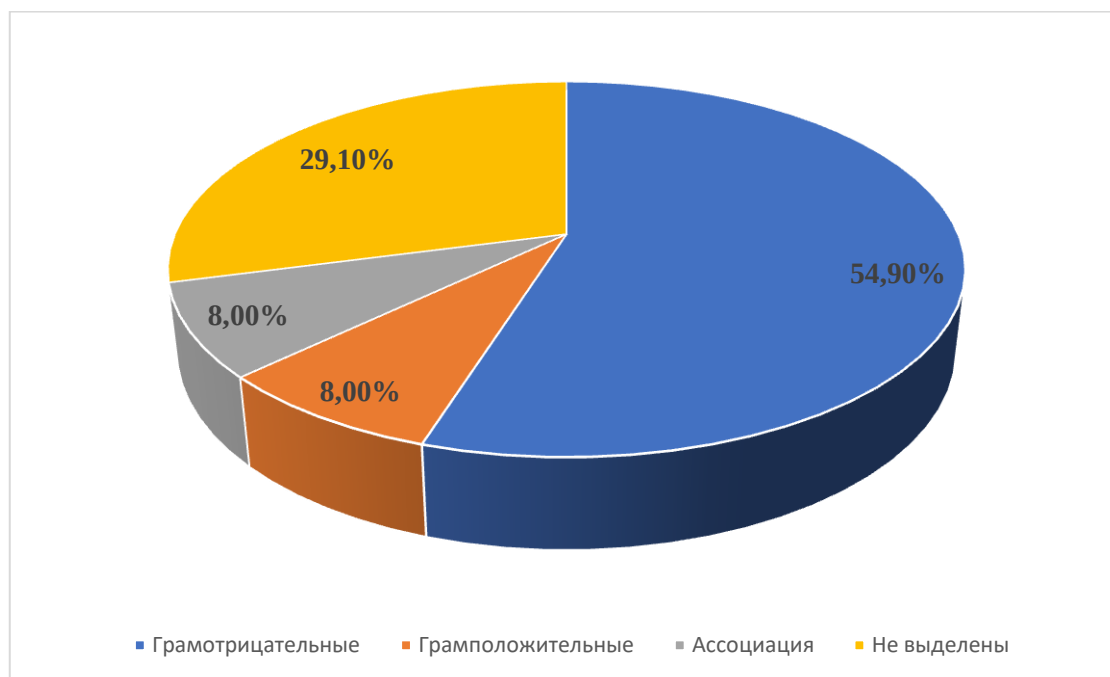


Рисунок 1 - Этиологическая структура возбудителей пиелонефрита почечного аллографта

На основании микробиологического анализа 378 изолятов были получены следующие результаты по частоте встречаемости чувствительных (S) и резистентных штаммов (MDR, XDR, PDR) (таблица 7).

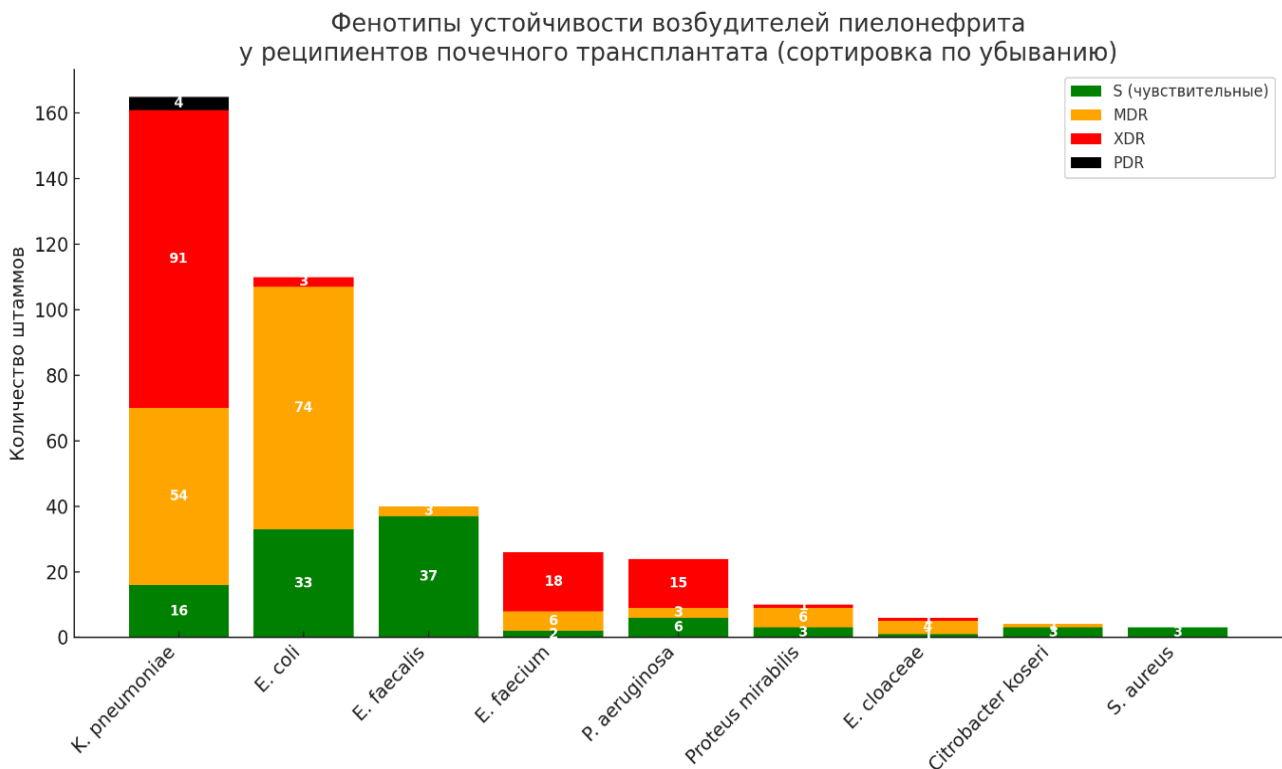
Таблица 7 - Распределение возбудителей пиелонефрита трансплантированной почки по фенотипу устойчивости

Категория	Абсолютное число	Доля (%)
S	104	27,5%
MDR	151	39,9%
XDR	129	34,1%
PDR	4	1,1%
Итого	378	100%

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

Ведущими возбудителями пиелонефрита трансплантированной почки выступили бактерии порядка Enterobacterales (*K.pneumoniae* и *E.coli*), характеризовавшиеся полирезистентностью (рисунок 2).

- *K. pneumoniae* занимает первое место по частоте (32,9%). Особенность — крайне высокая доля экстремально резистентных (XDR — 55,2%) и мультирезистентных (MDR — 32,7%) штаммов, а также наличие панрезистентных (PDR — 2,4%). Это делает её наиболее опасным патогеном у трансплантированных пациентов.



* 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

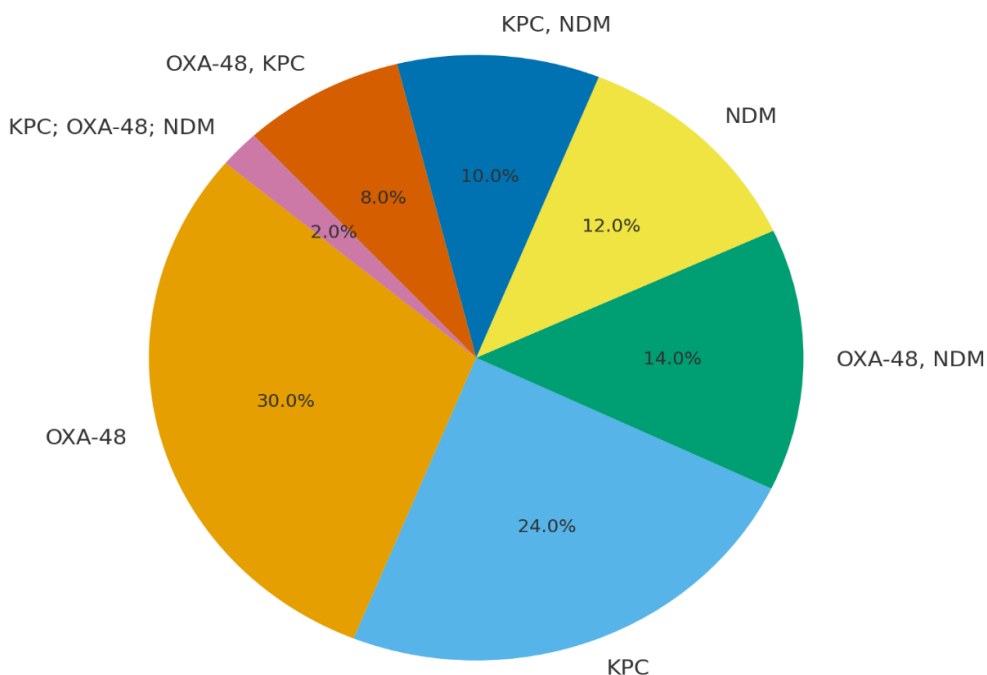
- *E. coli* является вторым по распространённости возбудителем (22%), что ниже, чем в общей популяции пациентов с ИМВП. Также у реципиентов трансплантата преобладают штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (MDR — 67,3%), а чувствительные формы встречаются только у 30%.
- Другие представители порядка *Enterobacterales* (*Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae* и *Proteus mirabilis*) встречались значительно реже — они обусловили 0,8%, 1,2% и 2,0% случаев ПТ соответственно, но

также часто демонстрируют MDR или XDR-профиль (64,7% - 11 штаммов из 17).

- *E. faecalis* выделен у 8% пациентов и в основном представлен чувствительными штаммами (92,5%). Этот возбудитель относительно благоприятен в выборе антибактериальной терапии.
- *E. faecium* встречается реже (5,2%), но почти всегда представляет терапевтическую проблему: XDR — 69,2%, MDR — 23,1%. Высокий уровень лекарственной устойчивости обуславливает проблемы выбора эффективной антибактериальной терапии инфекций, обусловленных данным патогеном.
- *P. aeruginosa* (4,8%) характеризуется высоким распространением XDR-штаммов (62,5%), что затрудняет выбор антимикробной терапии.
- *S. aureus* (0,6%) выявлялся крайне редко, причём все штаммы были чувствительными к основным антимикробным препаратам.

3.2.1 Определение механизма резистентности микроорганизма к основным классам антибактериальных препаратов

С 2021 года появилась возможность выполнения молекулярно-генетического исследования для идентификации генов, кодирующих основные механизмы резистентности. В рамках исследования проведён анализ 50 изолятов *K. pneumoniae* с определением генов карбапенемаз методом ПЦР-РВ. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной генетической гетерогенности механизмов резистентности возбудителя, при этом 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 бета-лактамам, в том числе 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

Наиболее часто встречался ген ОХА-48, который был выявлен у 15 изолятов (30,0%). Вторым по частоте был ген КРС – 12 изолятов (24,0%). Значительная доля штаммов обладала комбинированным генотипом ОХА-48 + NDM (n = 7; 14,0%) и геном NDM в моноварианте (n = 6; 12,0%). У пяти изолятов (10,0%) обнаружена комбинация КРС + NDM, у четырёх (8,0%) – сочетание ОХА-48 + КРС. Особый интерес представляет штамм, у которого были идентифицированы 3 гена, кодирующие карбапенемазы (КРС + ОХА-48 + NDM). Таким образом, более половины изолятов (54,0%) несли по крайней мере два гена карбапенемаз.

Анализ показал, что наиболее распространённым геном остаётся ОХА-48, однако значительное число изолятов несёт комбинации ОХА-48 с другими карбапенемазами, что резко ограничивает терапевтические возможности. Учитывая, что комбинации генов КРС, NDM и ОХА-48

ассоциированы с устойчивостью к большинству β -лактамных антибиотиков, включая карбапенемы, выявленные генотипы имеют прямое клиническое значение и определяют необходимость применения препаратов «последнего резерва».

Заключение:

1. *E. coli* (22%) и *K. pneumoniae* (32,9%) - ведущие возбудители пиелонефрита у реципиентов почечного трансплантата, что соответствует данным мировой литературы.
2. Наибольшая угроза связана с высоким уровнем MDR/XDR-штаммов *K. pneumoniae* (88%) и *E. faecium* (92%), а также значительной долей XDR *P. aeruginosa* (62,5%).
3. Наибольшая доля изолятов *K. pneumoniae* несла ген OXA-48 (30,0%), за ним следовали KPC (24,0%) и комбинированные варианты (OXA-48+NDM — 14,0%; KPC+NDM — 10,0%). Отмечена высокая распространённость продуцентов металлобеталактамаз (38%).
4. Выделение PDR-штаммов *K. pneumoniae* (2,4%) свидетельствует о появлении и распространении возбудителей, терапевтические опции для которых практически отсутствуют.
5. Среди грамположительных возбудителей (*E. faecalis*, *E. faecium*, *S. aureus*) ситуация более благоприятна для *E. faecalis* и *S. aureus*, однако *E. faecium* демонстрирует критический уровень устойчивости.
6. Наличие редких возбудителей подтверждает необходимость расширенной микробиологической диагностики при пиелонефрите у трансплантированных пациентов.

3.2.2 Определение риска инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов. Определение факторов высокого и умеренного риска XDR/PDR патогенов

Анализ факторов риска инфицирования полирезистентными микроорганизмами показал, что наибольшая часть пациентов (71,5%) относилась ко II категории риска по СКАТ, в то время как доля пациентов с высоким риском (категории IIIA и IIIB) составила 12,8% и 15,8% соответственно.

Основные факторы риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Факторы риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов

Показатели	Категории	Абсолютное значение	%	95% ДИ
Оценка риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов по СКАТ	II	358	71,5	67,3 – 75,4
	III A	64	12,8	10,0 – 16,0
	III B	79	15,8	12,7 – 19,3
	да	134	26,8	23,0 – 30,9
Госпитализация за 6 месяцев	Наличие	357	71,3	67,1 – 75,2
Проведение антибактериальной терапии за 6 месяцев (количество линий)	0	136	27,2	23,3 – 31,3
	1	167	33,4	29,3 – 37,7
	2	122	24,4	20,7 – 28,4
	3 и более	75	15,0	12,0 – 18,4
Перевод из другого стационара	Отсутствие	458	91,4	88,6 – 93,7
	Наличие	43	8,6	6,3 – 11,4

Примечание: СКАТ – стратегия контроля антимикробной терапии

Инвазивные вмешательства на мочевых путях в течение 3 месяцев до развития пиелонефрита трансплантированной почки зафиксированы у 26,8% больных, что является важным предрасполагающим фактором колонизации и инфицирования полирезистентной флорой.

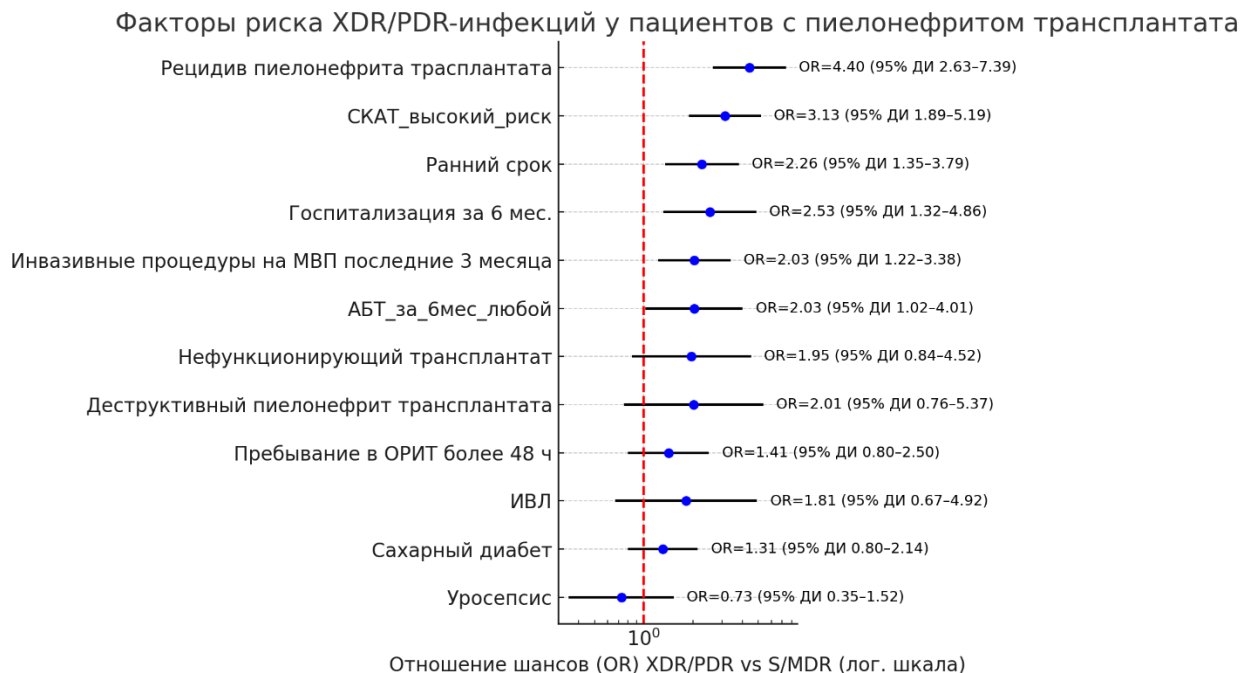
Госпитализация по любому поводу в предшествующие 6 месяцев отмечалась у 71,3% пациентов, что отражает общую тяжесть состояния и коморбидность. Большинство пациентов (91,4%) поступали первично, однако 8,6% были переведены из других стационаров, что также является фактором риска передачи резистентной флоры.

Подавляющему большинству пациентов в анамнезе проводилась антибактериальная терапия в течение предшествующих 6 месяцев: только 27,2% не получали антибиотиков, тогда как 72,8% имели как минимум один курс, из них у 33,4% — одна линия терапии, у 24,4% — две линии, а у 15,0% — три и более. В 41,7% случаев показанием к проведению антибактериальной терапии являлись эпизоды пиелонефрита трансплантированной почки, в 21,6% - инфекции других локализаций (среди них — пневмония, инфекция кожи и мягких тканей). Обращает на себя внимание факт, что у значительной части больных (21,3%) антибактериальная терапия назначалась по поводу бессимптомной бактериурии (как самостоятельного состояния, так и после проведённого курса антибактериальной терапии по поводу пиелонефрита трансплантированной почки). Последний факт представляется особенно важным, так как он противоречит современным клиническим рекомендациям, в которых подчёркивается отсутствие необходимости в антибактериальной терапии при бессимптомном носительстве бактерий в мочевых путях у реципиентов почечного трансплантата. Таким образом, большинство больных подвергались значительной антимикробной нагрузке, что создавало условия для селекции полирезистентной флоры и объясняет высокую частоту полирезистентных возбудителей в исследуемой когорте.

Выполнен сравнительный анализ частоты выявления XDR/PDR-фенотипов возбудителей у пациентов с различными клинико-анамнестическими характеристиками. В анализ включены только наблюдения, где фенотип резистентности был определён ($n = 269$): XDR/PDR — 121 изолят, S/MDR — 148 изолятов. Из исследования исключены случаи,

когда патоген не был идентифицирован, в случаях ассоциации микроорганизмов оценка проводилась по более резистентному патогену.

Анализ продемонстрировал, что наибольший вклад в риск инфицирования XDR/PDR-возбудителями вносили рецидив пиелонефрита трансплантированной почки (OR 4,40; 95% ДИ 2,63–7,39), принадлежность к категории СКАТ IIIa/IIIb (OR 3,13; 95% ДИ 1,89–5,19) и ранний срок после трансплантации (<12 мес.) (OR 2,26; 95% ДИ 1,35–3,79). Также значимыми предикторами явились госпитализация в течение предшествующих 6 месяцев, инвазивные вмешательства на мочевых путях и любая антибактериальная терапия за 6 месяцев (рисунок 4).



* 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

Такие факторы, как пребывание в ОРИТ, проведение ИВЛ, деструктивные формы пиелонефрита, нефункционирующий трансплантат и сахарный диабет, демонстрировали тенденцию к увеличению доли

XDR/PDR-патогенов, однако статистической значимости в данной выборке не достигли. Уросепсис с органной дисфункцией не выступил самостоятельным фактором риска инфицирования экстремально резистентными штаммами. Он отражает тяжесть течения заболевания, но не тип возбудителя. Уросепсис остаётся клиническим прогностическим фактором исхода, но не является независимым предиктором инфицирования устойчивыми бактериями.

Заключение: Для когорты была характерна высокая частота факторов риска инфицирования полирезистентными микроорганизмами (предшествующие госпитализации, множественные курсы антибактериальной терапии, инвазивные вмешательства на мочевых путях). Оценка по СКАТ не всегда точно указывала на инфицирование полирезистентными микроорганизмами: значимое количество пациентов, отнесённых к группе II по СКАТ, но инфицированных XDR/PDR патогенами. Это отражает специфику популяции реципиентов трансплантата, у которых даже осложнённые «внебольничные» инфекции часто связаны с предшествующей госпитализацией, антибиотикотерапией, наличием стентов и хронической колонизацией полирезистентной флорой. Это показывает ограниченность стратификации СКАТ для транспантированных больных и необходимость учитывать дополнительные факторы риска при выборе эмпирической терапии. Полученные данные подтверждают, что наибольший риск инфицирования XDR/PDR у реципиентов почечного трансплантата связан не только с тяжестью состояния, но и с факторами, отражающими повторные госпитализации, инвазивные вмешательства и предшествующую антибактериальную нагрузку.

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

В разделе анализируются факторы, связанные с необходимостью выполнения трансплантатэктомии у пациентов, госпитализированных с пиелонефритом почечного аллографта.

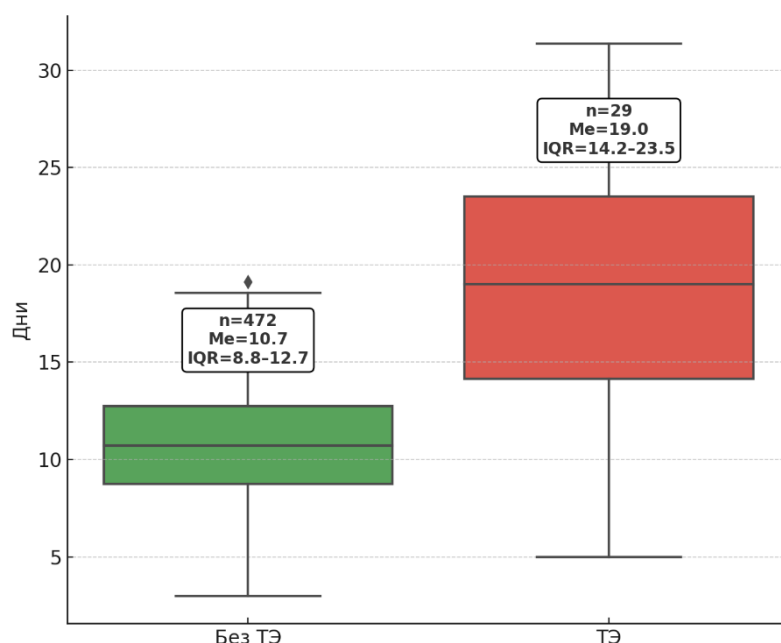
В исследуемой когорте трансплантатэктомия (ТЭ) была выполнена у 29 пациентов, что составило 5,8% всех случаев госпитализаций. Статистически значимые предикторы необходимости выполнения трансплантатэктомии представлены в таблице 9. Основным фактором, обусловившим необходимость выполнения органоуносящей операции, оказалось его нефункционирование: трансплантатэктомия проведена 75,9% (22 из 29) пациентов с нефункционирующим трансплантатом, в то время как в группе функционирующего аллографта - лишь 6,6% (31 из 472) ($p < 0,001$). Таким образом, утрата функции трансплантата выступила ключевым предиктором неблагоприятного исхода. Нефункционирующий орган являлся источником постоянной инфекции и усугублял течение основного заболевания [2].

Деструктивный пиелонефрит регистрировался значительно чаще в группе ТЭ (27,6% в сравнении 4,5% с группой контроля, $p < 0,001$).

Необходимость выполнения ТЭ сопровождалась тенденцией, хотя и не достигшей уровня статистической значимости, в увеличении длительности госпитализации: средняя продолжительность госпитализации у пациентов с трансплантатэктомией составила 19 дней (IQR: 11–31) в сравнении с группой без трансплантатэктомии (11 дней [IQR: 8–15], $p = 0,002$). Удлинение сроков лечения было связано с необходимостью комплексного ведения септических осложнений и подготовкой к оперативному вмешательству (рисунок 5).

Госпитализированные пациенты с ТЭ чаще нуждались в интенсивной терапии. Так, 55,2% из них находились в отделении реанимации более 48 часов (по сравнению с 19,1% в группе без ТЭ; $p < 0,001$). Применение

искусственной вентиляции лёгких потребовалось 24,1% пациентов с ТЭ, тогда как среди группы сравнения – лишь 3,6% ($p < 0,001$).



* ТЭ - трансплантатэктомия

Рисунок 5 - Длительность госпитализации в группах трансплантатэктомии и без трансплантатэктомии

Гематологические нарушения, сопровождающиеся лейкопенией и нейтропенией, также чаще наблюдались у пациентов в группе ТЭ (10,3% в сравнении с 1,3%; $p=0,012$). Это отражало более выраженную системную декомпенсацию в группе неблагоприятного исхода – в том числе развитие лейкопении и нейтропении вследствие сепсиса.

Инфекционные осложнения

Частота бактериемии в группе ТЭ составила 34,5%, что почти втрое превышало аналогичный показатель в группе без ТЭ (11,0%, $p < 0,001$). Инфекции нижних дыхательных путей наблюдались у 27,6% пациентов после ТЭ против 11,7% без данного вмешательства ($p=0,012$). Катетер-ассоциированные инфекции кровотока встречались у 10,3% пациентов с ТЭ по сравнению с 3,0% в контрольной группе ($p=0,033$). Все это указывает на генерализованный инфекционный процесс у пациентов в группе ТЭ.

Иммуносупрессивная терапия

Тактика иммуносупрессии существенно различалась между группами. Однокомпонентные схемы чаще использовались у пациентов с ТЭ (20,7% против 0,6%, $p < 0,001$), что отражает большую частоту нефункционирующего трансплантата, при наличии которого ИСТ минимизируется. Трёхкомпонентная терапия, напротив, чаще применялась у пациентов без ТЭ (56,4% против 13,8%, $p < 0,001$).

Глюкокортикостероиды использовались у 82,8% пациентов с ТЭ против 99,2% в контрольной группе ($p < 0,001$). Производные микофеноловой кислоты назначались лишь 13,8% пациентов после ТЭ против 45,1% без вмешательства ($p < 0,001$). Ингибиторы кальциневрина также применялись реже (69,0% против 99,4%, $p < 0,001$). Эти различия демонстрируют важность корректировки иммуносупрессии у пациентов с тяжелыми инфекциями и нефункционирующим трансплантатом.

Моделирование риска

Разработанная модель показала высокую прогностическую способность. Согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, она объясняла 54,2% вариабельности наблюдаемых случаев трансплантатэктомии. Диагностическая точность модели была высокой: чувствительность составила 93,1%, а специфичность — 92,4%. Оптимальное пороговое значение логистической функции, определённое по максимальному индексу Юдена, соответствовало 0,220. При значении логистической функции выше или равном этому уровню вероятность проведения трансплантатэктомии считалась высокой.

Применение многофакторного анализа (логистической регрессии) позволило выделить значимые предикторы трансплантатэктомии (таблица 9):

- нефункционирующий трансплантат,
- уросепсис с полиорганной дисфункцией,
- необходимость проведения ЗПТ,

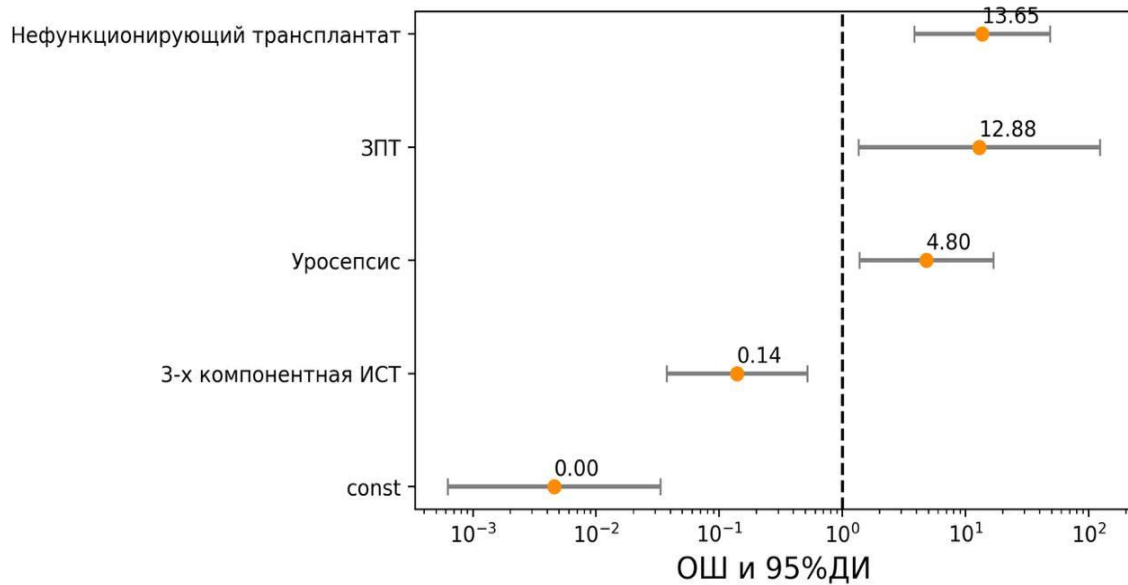
- использование трёхкомпонентной схемы иммуносупрессии (протективный фактор) (рисунок 6).

Таблица 9 - 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 проведения заместительной почечной терапии	100; 13,33-1000	<0,001*	12,88; 1,35-125	0,026*

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

Полученные данные подтверждают многофакторную природу необходимости трансплантатэктомии у пациентов с пиелонефритом почечного трансплантата. Нефункционирующий трансплантат и уросепсис являются основными факторами риска, увеличивающими вероятность удаления органа более чем в 10 раз. В то же время сохранение полноценной иммуносупрессии, напротив, снижает риск потребности в выполнении ТЭ. Результаты согласуются с международными данными, показывающими, что инфекции аллографта ассоциированы с повышенным риском утраты трансплантата.



* ЗПТ – заместительная почечная терапия, ИСТ – иммуносупрессивная терапия

Рисунок 6 - Факторы, ассоциированные с необходимостью выполнения трансплантатэктомии (многофакторный анализ)

На основании многофакторного анализа построена модель, прогнозирующая необходимость выполнения трансплантатэктомии. Разработанная модель оказалась высокоточной (ROC-AUC = 0,951, 95% ДИ: 0,92–0,98), чувствительность составила 93,1%, специфичность – 92,4% (рисунок 7).

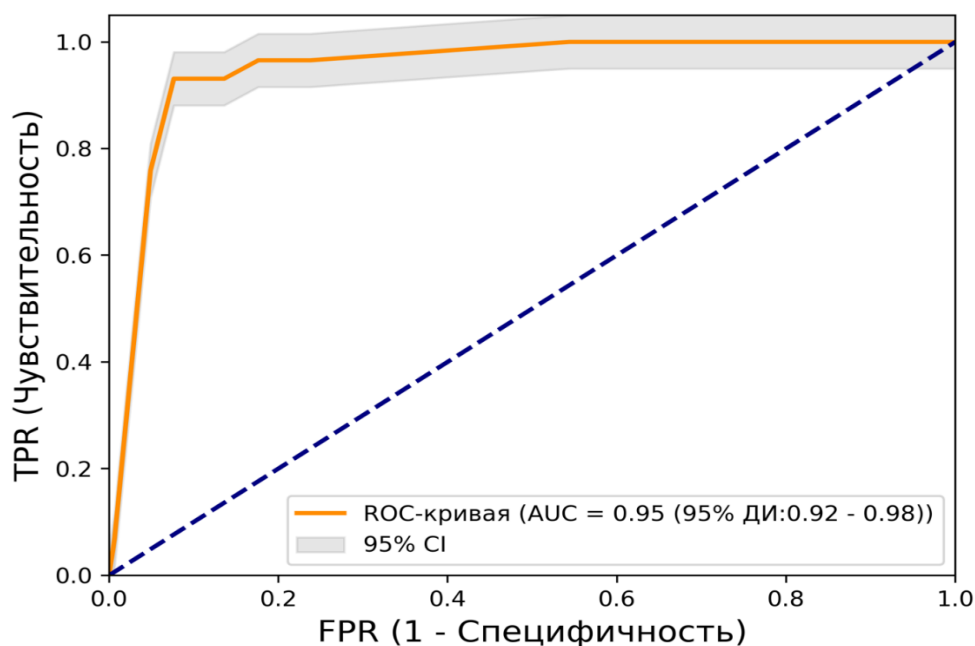


Рисунок 7 - График ROC-AUC логистической модели предикторов трансплантатэктомии у пациентов с пиелонефритом почечного аллогraftа

Анализ показал, что ключевым предиктором выполнения трансплантатэктомии (ТЭ) являлся уросепсис с полиорганной дисфункцией: наличие этого осложнения увеличивало вероятность удаления трансплантата почти в 80 раз. Данный фактор отражает системное прогрессирование инфекции и необходимость радикального устранения источника воспаления.

Другим значимым предиктором ТЭ был пиелонефрит нефункционирующего трансплантата. У пациентов с потерей функции аллогraftа вероятность удаления органа возрастала почти в 6 раз, что объясняется высоким риском персистирующих инфекционных осложнений и отсутствием перспектив восстановления функции.

Значимым неблагоприятным фактором выступали нарушения со стороны системы крови, сопровождавшиеся лейкоцитопенией и нейтропенией. У таких пациентов вероятность выполнения ТЭ увеличивалась более чем в 10 раз.

Инфекции нижних дыхательных путей также ассоциировались с необходимостью ТЭ: их наличие увеличивало вероятность хирургического вмешательства в 7,5 раз. Это отражает генерализацию инфекционного процесса и тяжесть состояния пациентов.

Наличие сердечно-сосудистых заболеваний повышало вероятность ТЭ в 2,5 раза, что можно связать с отягощённым коморбидным фоном и меньшей компенсаторной способностью организма.

Длительность периода после трансплантации также имела статистически значимое влияние: с увеличением времени после операции возрастала вероятность удаления трансплантата, хотя сам эффект был количественно небольшим ($AOR = 1,004$). Это, вероятно, связано с нарастающей частотой хронической дисфункции аллогraftа в отдалённом периоде [2].

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

В разделе представлено исследование факторов, ассоциированных с летальными исходами у пациентов, госпитализированных по поводу пиелонефрита трансплантированной почки. Показано, что риск смерти повышают пожилой возраст, мужской пол, длительный срок после трансплантации, наличие деструкции паренхимы почечного трансплантата, требующей ургентного вмешательства; нефункционирующий трансплантат, развитие вторичных инфекций и тяжёлые системные осложнения, включая бактериемию и необходимость интенсивной терапии [1].

Среди 501 пациента зарегистрировано 26 случаев смерти (5,19%). Ключевыми предикторами летального исхода оказались возраст, мужской пол, длительный срок после трансплантации и продолжительность госпитализации (таблица 10).

Таблица 10 - 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

Медианный возраст умерших пациентов составил 61,5 года (IQR: 55,5–65,0) против 52,0 лет (IQR: 40,5–61,0) среди выживших ($p=0,003$). Срок после трансплантации был также больше у умерших — 83,2 месяца (IQR: 32,7–103,6) против 50,1 месяца (IQR: 9,3–96,5) у выживших ($p=0,030$).

Деструктивный пиелонефрит, требующий ургентного вмешательства, регистрировался значительно чаще среди умерших (26,9% против 6,3%; $p < 0,001$), что подтверждает его значение как маркера тяжести инфекционного процесса. Нефункционирующий трансплантат также являлся важным фактором риска смерти: 34,6% против 9,3% ($p < 0,001$).

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. Их развитие не только усугубляет течение основного инфекционного процесса, но и существенно увеличивает риск летального исхода, что подчёркивает необходимость активной профилактики, ранней диагностики и своевременной антимикробной терапии данных осложнений.

Бактериемия 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 с развитием множественных осложнений. Иммуносупрессивная терапия также ассоциировалась с исходами: умершие реже получали трёхкомпонентную схему (65,4% против 45,1%, $p=0,043$) и производные микофеноловой кислоты (23,1% против 44,4%, $p=0,032$).

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%, $p=0,008$) [1].

Прогностическая модель

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 8).

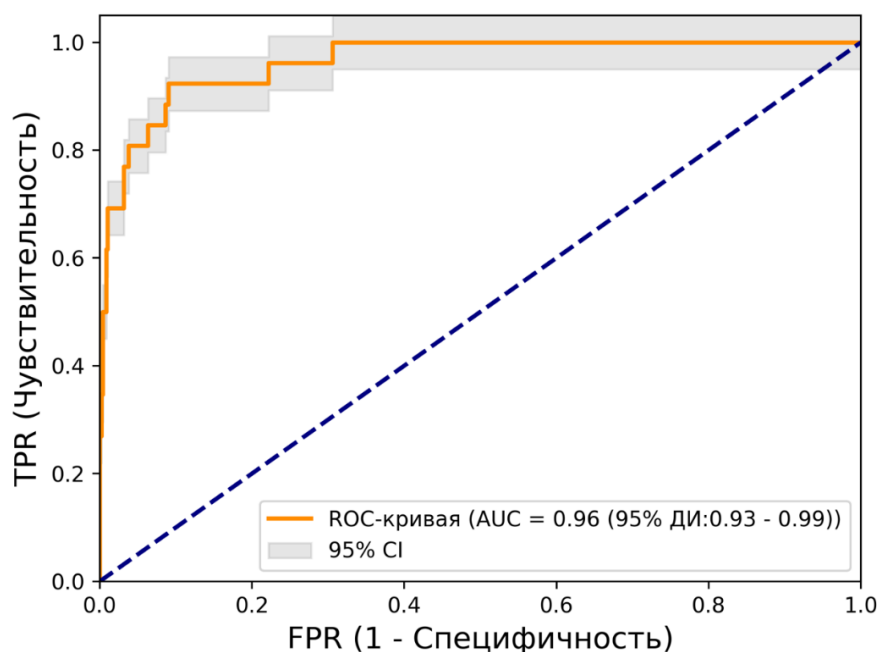


Рисунок 8 - График ROC-AUC логистической предиктивной модели прогноза летального исхода при пиелонефрите почечного трансплантата

Статистически значимыми предикторами наступления летального исхода в полученной модели стали 6 факторов (рисунок 9).



* CCC – сердечно-сосудистая система, АТП – аллогенная трансплантация почки

Рисунок 9 - Значения отношения шансов выявленных предикторов летального исхода

Анализ показал, что уросепсис с полиорганной дисфункцией являлся наиболее значимым независимым фактором риска летального исхода, повышая его вероятность почти в 80 раз. Этот параметр одновременно выступал предиктором и трансплантатэктомии, и смерти, подчёркивая критическую роль системного инфекционного процесса в прогнозе заболевания.

Ещё одним общим неблагоприятным фактором для обоих исходов — ТЭ и летальности — было развитие пиелонефрита нефункционирующего почечного трансплантата. В этом случае вероятность смерти возрастала почти в шесть раз (AOR = 5,92).

Гематологические нарушения, сопровождающиеся лейкопенией и нейтропенией увеличивали риск смерти более чем в десять раз (AOR = 10,27). Инфекции нижних дыхательных путей оказались серьёзным коморбидным состоянием, ассоциированным с ростом вероятности летального исхода в 7,48 раза.

Сердечно-сосудистая патология также имела статистически значимое влияние, повышая риск смерти в 2,52 раза.

Интересно, что длительность периода после трансплантации почки также ассоциировалась с летальностью: при увеличении срока после операции шансы смерти статистически значимо возрастали. Однако величина эффекта была небольшой ($AOR = 1,004$), что отражает скорее накопительный характер риска, чем его прямое влияние.

Исследование показало, что риск летального исхода у пациентов с ППТ определяется сочетанием инфекционных осложнений и фоновых заболеваний.

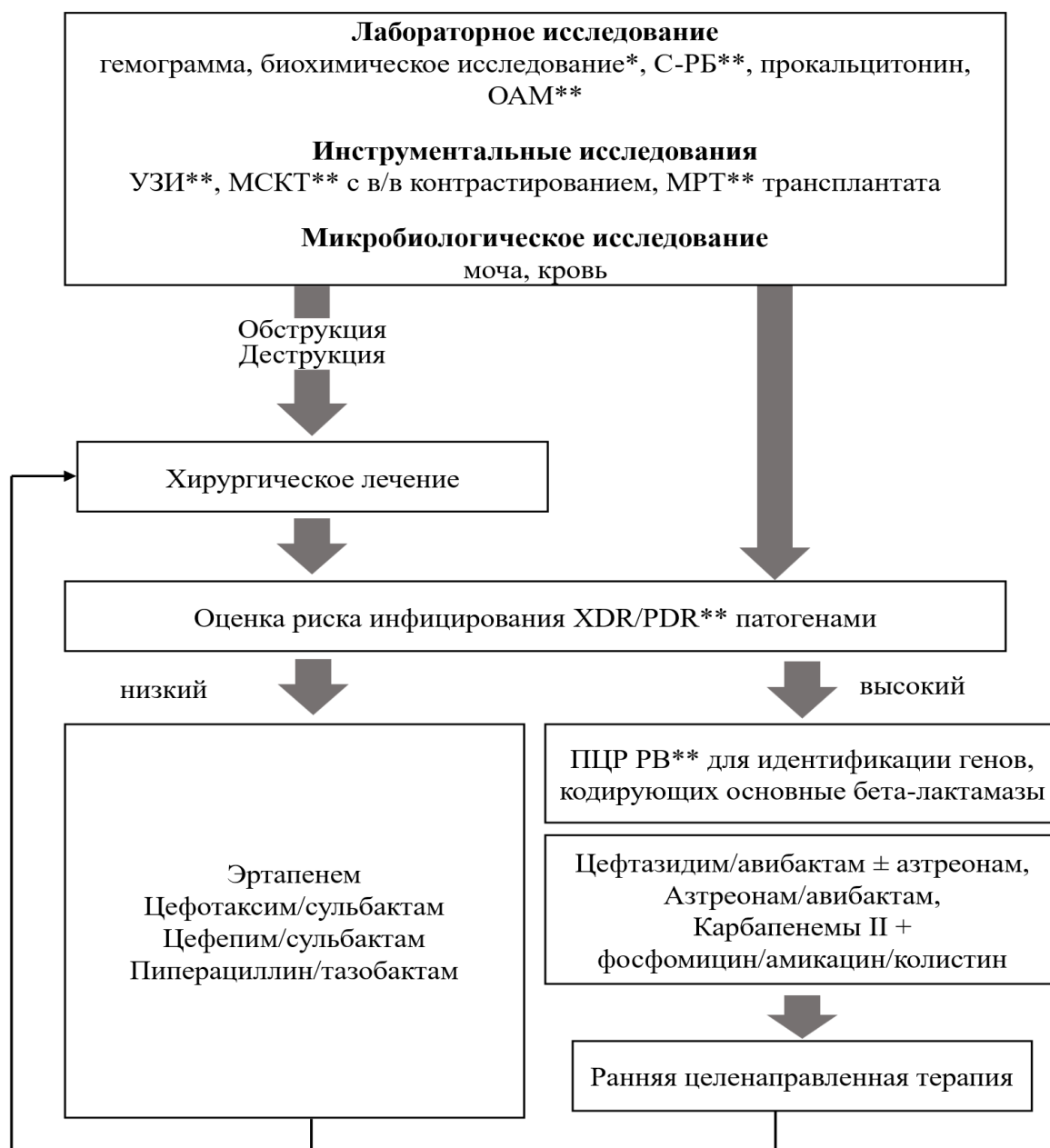
- Уросепсис с органной дисфункцией — главный прогностический фактор: септический шок и полиорганная недостаточность критически ухудшают выживаемость.
- Нефункционирующий трансплантат служит источником инфекции и отражает тяжёлое повреждение аллографта.
- Инфекции дыхательных путей и патология системы крови значительно усугубляют прогноз, показывая роль коморбидности. Данные состояния развивались вторично по отношению к пиелонефриту почечного аллографта и отражали тяжесть течения заболевания.
- Течение кардиоваскулярных заболеваний зачастую ухудшается на фоне течения инфекционного заболевания.

Полученные результаты согласуются с мировыми исследованиями и подчёркивают необходимость ранней диагностики и интенсивной терапии сепсиса у данной категории больных.

3.5 Создание алгоритма лечения пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки

3.5.1 Разработка алгоритма ведения пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки

Выбор тактики лечения пиелонефрита трансплантата несёт значительные проблемы в диагностике и лечении вследствие сочетания иммуносупрессии, анатомических особенностей трансплантата и изменённого спектра возбудителей. У таких пациентов инфекционный процесс часто протекает атипично, что затрудняет дифференциальную диагностику с эпизодами отторжения и требует применения расширенных микробиологических и инструментальных методов. Проведение антибактериальной терапии осложняется риском нефротоксичности, межлекарственных взаимодействий с иммуносупрессантами и необходимостью сохранения функции трансплантата при активном контроле инфекции. На основании исследования разработан алгоритм ведения госпитализированных пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки (рисунок 10).



Примечания:

*- мочевины, 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 (полнорезистентный штамм), PDR – Pandrug-resistant (панрезистентный штамм), XDR - Extensively drug-resistant (экстремально резистентный штамм) микроорганизмов

Рисунок 10 - Алгоритм диагностики и лечения пациентов, госпитализированных с пиелонефритом трансплантированной почки

Первичная оценка состояния

На основании протокола, принятого в ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 ДЗМ», пациенту при подозрении на пиелонефрит трансплантированной почки необходимо проведение комплексного обследования, включающего в себя:

- клинический осмотр и сбор анамнеза,
- лабораторные тесты (гемограмма, биохимическое исследование, определение уровня воспалительных маркеров),
- микробиологическое исследование мочи и крови,
- в случаях высокого риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов и при тяжёлом состоянии – первичное ПЦР РВ исследование мочи,
- инструментальная диагностика (УЗИ, а также КТ и/или МРТ при подозрении на осложнённое течение или в случаях, требующих дифференциальной диагностики).

Особое внимание уделяется сроку после трансплантации, предшествующих госпитализациях и применению антибиотиков, ранее существовавшей колонизации мочевыводящих путей.

Ургентная хирургическая помощь при выявлении обструкции мочевыводящих путей и очагов деструкции, доступных дренированию

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 внутрипаренхиматозных абсцессов создаёт условия для персистенции возбудителя и формирования высокой бактериальной нагрузки, сопровождающуюся инокулюм-эффектом, что делает системную антибактериальную терапию малоэффективной. В таких случаях антибиотики не достигают необходимой концентрации в очаге

инфекции вследствие нарушения перфузии и окклюзии паренхимы продуктами воспаления. Кроме того, внутритканевые абсцессы и обтурированные чашечно-лоханочные структуры служат «резервуаром» для устойчивых микроорганизмов и источником рецидивов инфекции.

На основании вышесказанного при выявлении обструкции или деструктивных изменений трансплантата приоритетным этапом лечения является хирургическая коррекция: выполнение чрескожной пункционной нефростомии с восстановлением пассажа мочи, дренирование абсцессов и санация полостных образований. Только после обеспечения адекватного дренажа назначение антибактериальной терапии становится клинически эффективным, так как создаются условия для проникновения препарата в очаг инфекции и эрадикации возбудителя. Несвоевременная хирургическая декомпрессия может привести к неэффективности даже адекватно выбранных антибиотиков, прогрессированию деструктивных изменений, септическим осложнениям и утрате трансплантата.

Оценка риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов

После определения показаний к хирургическому лечению (или их отсутствию) проводится оценка риска наличия XDR/PDR-возбудителей. На основании результатов проведённого исследования в разработанном протоколе выделены факторы риска инфицирования высокорезистентными штаммами бактерий. К группе высокого риска необходимо относить пациентов, имеющих следующие факторы:

- Общие: принадлежность к категории СКАТ IIIa/IIIb, госпитализация в течение предшествующих 6 месяцев, антибактериальная терапия по любому поводу за 6 месяцев до настоящего эпизода пиелонефрита трансплантированной почки; госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии.
- Со стороны трансплантата: срок после трансплантации <12 месяцев, рецидив пиелонефрита трансплантированной почки, инвазивные

вмешательства на мочевых путях, наличие мочеточникового стента, предшествующая колонизация XDR/PDR-патогенами.

К группе низкого риска инфицирования XDR/PDR-штаммами микроорганизмов необходимо относить пациентов, не имеющих указанных выше факторов. Наиболее вероятными патогенами в этой группе являются чувствительные и MDR-штаммы бактерий (включая Enterobacterales-продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра).

Эмпирическая антибактериальная терапия

На основании протокола, принятого в ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 ДЗМ», проводится выбор инициальной антибактериальной терапии в зависимости от риска инфицирования высоко- и умеренно-резистентными штаммами микроорганизмов.

1. Пациенты с низким риском XDR/PDR:

1. ингибитор-защищённые цефалоспорины III и IV поколения (например, цефотаксим/сульбактам, цефепим/сульбактам), *или*
2. ингибитор-защищённый уреидопенициллин (пиперациллин/тазобактам), *или*
3. карбапенем I группы - эртапенем.

2. Пациенты с высоким риском MDR/XDR:

- комбинированная терапия бета-лактам с «новым» ингибитором бета-лактамаз (цефтазидим/авибактам ± азтреонам, азтреонам/авибактам)
- карбапенемы II поколения (биапенем, дорипенем, меропенем) в комбинации с фосфомицином, *или* амикацином, *или* колистиметатом натрия.

Молекулярно-генетическое исследование в режиме ПЦР РВ

В группе высокого риска инфекций, вызванных XDR/PDR-патогенами, и у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, проводится исследование нативного материала (моча) методом ПЦР РВ. Это позволяет, с одной стороны, уменьшить время до назначения этиотропной терапии у пациентов

с высокорезистентными штаммами микроорганизмов. С другой стороны, при низком риске ПЦР не проводится, так как не имеет существенной диагностической ценности, и отказ от неё позволяет рационально распределять лабораторные ресурсы и снижать затраты системы здравоохранения.

Этиотропная и персонализированная терапия

После получения результатов посева и определения профиля чувствительности проводится коррекция схемы:

- При подтверждённой продукции карбапенемаз классов А (KPC) и D (OXA-48) – препаратом выбора выступает цефтазидим/авибактам, при сочетанной продукции металлобеталактамазы (NDM) – его комбинация с азтреоном
- При отсутствии выделения карбапенемаз или невозможности применения предыдущей схемы лечения – отмена цефтазидим/авибактама, азтреонама, применение карбапенемов или ингибитор-защищённых бета-лактамов (пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам). Такой подход позволяет с одной стороны, обеспечить адекватную терапию пациентам с инфекциями, вызванными карбапенемрезистентными грамотрицательными бактериями, с другой – уменьшить селекцию резистентных к «новым» бета-лактамам штаммов.

Дальнейшая антимикробная терапия проводится на основании принципов:

- комбинированная терапия на основании определения чувствительности патогена и механизма его устойчивости,
- выбор доз с учётом функции трансплантата и проведения заместительной почечной терапии,
- минимизация нефротоксичности (осторожное использование аминогликозидов, колистиметата натрия, ванкомицина).

Дополнительные меры

- 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, в тяжёлых случаях – рассмотрение вопроса об ургентной трансплантатэктомии.

Заключение

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

3.5.2 Применение алгоритма ведения пациентов с пиелонефритом трансплантированной почки в реальной клинической практике.

Клинические наблюдения

Применение алгоритма диагностики и лечения пиелонефрита трансплантата имеет ключевое значение для своевременного выявления инфекции, дифференциации её от эпизодов отторжения и минимизации риска утраты аллогraftа. Разработанный алгоритм обеспечивает рациональный выбор диагностических методов и антибактериальной терапии, повышая эффективность лечения и снижая частоту осложнений.

3.4.2.1 Клиническое наблюдение №1

Пациентка Б., 59 лет, госпитализирована 12.05.2024 в Городскую клиническую больницу №52 с жалобами на выраженную слабость, озноб и фебрильную лихорадку до 40,5 °С. За 7 дней до поступления отмечалось резкое ухудшение состояния с развитием гектической лихорадки и озноба. На амбулаторном этапе получала симптоматическую терапию (парацетамол, ибупрофен) и антибактериальные препараты (моксифлоксацин, метронидазол) без клинического эффекта. В связи с активным пиелонефритом почечного аллогraftа, признаками острой дисфункции трансплантата была госпитализирована в специализированное отделение реанимации и интенсивной терапии для нефрологических больных.

Анамнез заболевания. В 2012 году впервые выявлены изменения в анализах мочи (протеинурия, эритроцитурия) при сохранной функции почек. К 2013 году отмечено прогрессирование до хронической болезни почек (уровень креатинина 200 мкмоль/л) с развитием злокачественной артериальной гипертензии. По данным биопсии - тотально-сегментарный гломерулосклероз. В 2016 году прогрессирование до терминальной стадии ХБП, начат программный гемодиализ. В 2017 году выполнена трансплантация почки от посмертного донора. Иммуносупрессивная терапия: такролимус, микофенолата мофетил, преднизолон. Отмечалась прогрессирующая дисфункция трансплантата, потребовавшая возобновления проведения гемодиализа в 2023 году. В феврале 2024 года повторная трансплантация почки от посмертного донора, установлен внутренний мочеточниковый стент. Иммуносупрессия включала такролимус, микофеноловую кислоту, метилпреднизолон, антитимоцитарный глобулин. Функция трансплантата была отсроченной, проводились сеансы гемодиализа. Послеоперационный период осложнился формированием лимфоцеле, потребовавшим лапароскопического дренирования. По данным

микробиологического исследования в моче неоднократно выделялась полирезистентная *K. pneumoniae*.

Сопутствующая патология. В апреле 2024 года перенесла острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу с полным восстановлением неврологических функций.

Данные при госпитализации

1. При обследовании среди лабораторных показателей обращало на себя внимание:

- Выраженные признаки системной воспалительной реакции:
 - Лейкоцитоз $18,0 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофилезом 97,1%
 - СРБ 261 мг/л, прокальцитонин 9,76 нг/мл
- Тяжелая анемия (уровень гемоглобина 80 г/л)
- Дисфункция трансплантата:
 - Креатинин 466,3 мкмоль/л
 - Мочевина 28,1 ммоль/л
- Гипоальбуминемия (24,6 г/л)
- Гиперферритинемия (1030 мкг/л)

2. Инструментальные данные:

- УЗИ: косвенные ультрасонографические признаки пиелонефрита трансплантированной почки без обструкции мочевыводящих путей и деструкции почечной паренхимы
- МРТ: подтверждение пиелонефрита, отсутствие деструктивных изменений (рисунок 11)

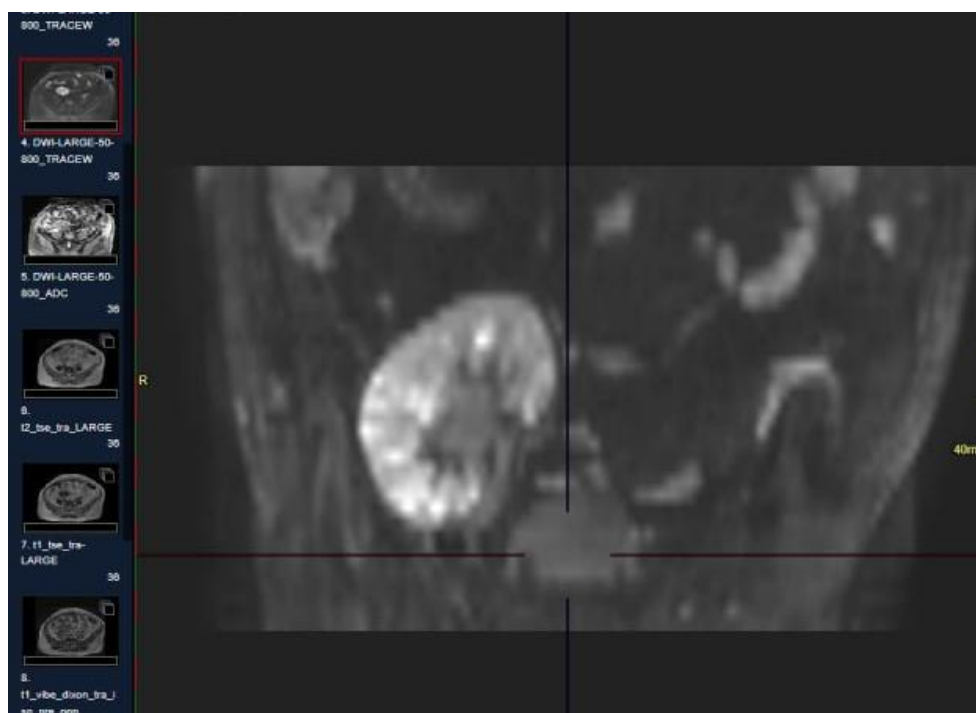


Рисунок 11 – Магнитно-резонансная томография трансплантата пациентки Б. в режиме диффузионно-взвешенного изображения (DWI) – видны признаки очагового ограничения диффузии

Лечебная тактика. На основании результатов обследования диагностирован пиелонефрит почечного аллогraftа, пациентка отнесена к IIIb типу риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов по СКАТ. Учитывая тяжесть состояния, дисфункцию трансплантата и данные о предшествующей колонизации, назначена комбинированная антибактериальная терапия:

1. Цефепим/сульбактам:

- Нагрузочная доза 1,0/1,0 г в/в (30 мин)
- Поддерживающая терапия 1,0/1,0 г каждые 8 часов в виде непрерывной инфузии

2. Фосфомицин 2,0 г 4 раза в сутки внутривенно капельно

Через 48 часов от начала проведения антибактериальной терапии состояние пациентки оставалось тяжёлым:

- **Клинические данные:** температура тела оставалась фебрильной — до 39,0 °С.

• **Лабораторные показатели:**

- Лейкоциты снизились до $8,7 \times 10^9/\text{л}$, однако сохранялся выраженный нейтрофилёз (91,2%)
- Уровень С-реактивного белка (СРБ) достиг 321 мг/л
- Сохранялась тяжёлая дисфункция трансплантата, что требовало проведения заместительной почечной терапии
- По предварительным данным, из мочи и крови выделена культура грамотрицательной палочки

Таким образом, несмотря на проводимую комбинированную антибактериальную терапию, в ранние сроки сохранялись признаки тяжёлого инфекционно-воспалительного процесса с системной воспалительной реакцией и необходимостью продолжения заместительной почечной терапии. Через 48 часов получены результаты исследования мочи методом ПЦР РВ (таблица 11) – идентифицированы гены *bla_{TEM}*, *bla_{SHV}*, *bla_{CTX-M-1}*, *bla_{NDM}*, что свидетельствовало о выработке патогеном сериновых протеаз и металлобеталактамаз.

Продукция карбапенемазы NDM (New Delhi metallo- β -lactamase) - один из наиболее значимых механизмов устойчивости, обуславливающий высокую резистентность к большинству β -лактамов, включая карбапенемы. Для штаммов, продуцирующих NDM (металло- β -лактамаза, класс В) новые ингибитор-защищённые бета-лактамы (включая цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам*, имипенем/циластатин-ваборбактам*) сами по себе не работают. Единственным доступным в клинической практике препаратом, имеющим бета-лактамное кольцо и устойчивым к гидролизу металлобеталактамазами, является азтреонам. В то же время азтреонам разрушается сериновыми протеазами (включая CTX-M-1), выработка которых подтверждена у пациентки.

Таблица 11 - Результаты исследования мочи методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени пациентки Б. Идентифицированы гены *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{NDM}

Характеристика	Результат
Общая бактериальная масса	ПОЛОЖИТЕЛЬНО*
IMP	Отрицательно
OXA-51-like	Отрицательно
CTX-M-1	ПОЛОЖИТЕЛЬНО*
TEM	ПОЛОЖИТЕЛЬНО*
VanA/B	Отрицательно
MecA	Отрицательно
OXA-48	Отрицательно
OXA-40	Отрицательно
VIM	Отрицательно
KPC	Отрицательно
OXA-23	Отрицательно
NDM	ПОЛОЖИТЕЛЬНО*
SHV	ПОЛОЖИТЕЛЬНО*
GES	Отрицательно

* - за пределами нормы

Наиболее корректной тактикой терапии у пациентки являлось комбинированное применение — азтреонам + цефтазидим/авибактам, вводимые одновременно. Авибактам ингибирует сериновые β-лактамазы (A, C и часть D), благодаря чему неразрушенный азтреонам остаётся активным против MBL-продуцента.

В дальнейшем получены окончательного микробиологического исследования — была идентифицирована *Klebsiella pneumoniae*, демонстрировавшая фенотип панрезистентности (таблица 12).

Таблица 12 - Результаты микробиологического исследования крови пациентки Б. Выделена гемокультура *Klebsiella pneumoniae*, демонстрирующая фенотип панрезистентности

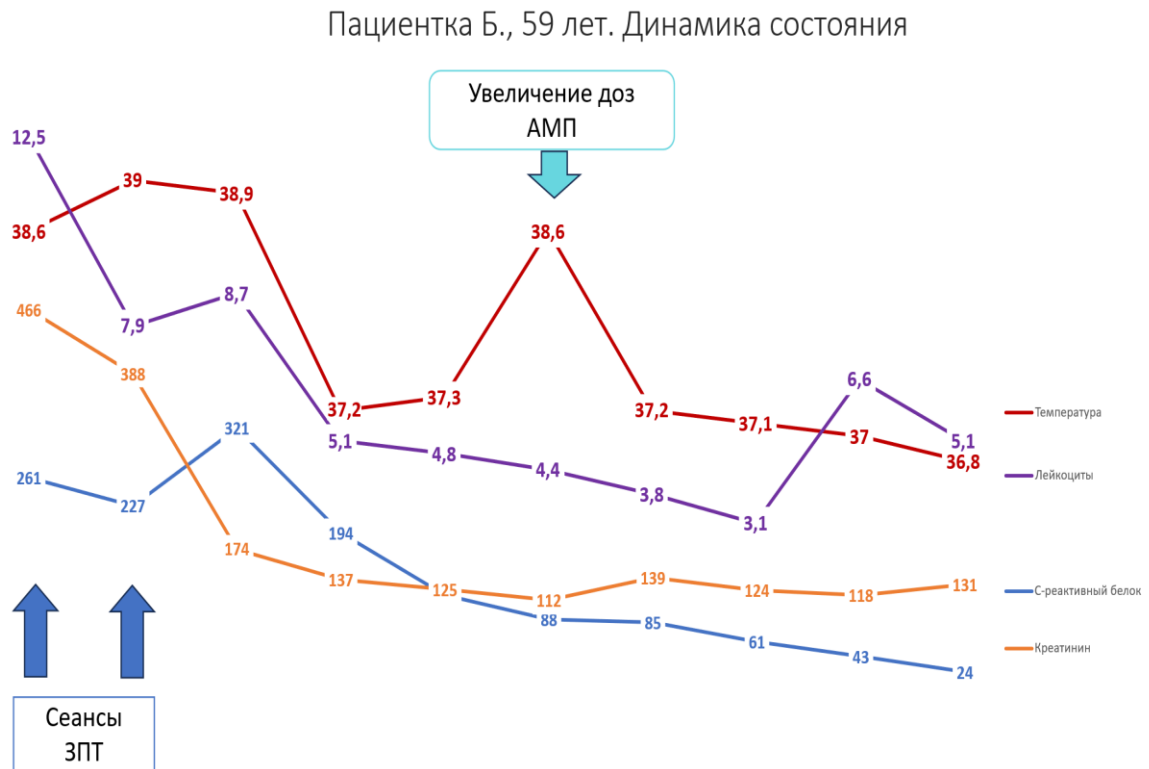
Результат микробиологического исследования		
Биоматериал	Кровь цельная	
Выделенные микроорганизмы	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Антибиотикограмма	МПК, мг/л	Чувствительность
Триметоприм/сульфометоксазол	>160	R
Амикацин	>32	R
Цефепим	>16	R
Цефотаксим	>32	R
Амоксициллин / клавулановая кислота	>16	R
Цефтазидим	>32	R
Ампициллин	>16	R
Ципрофлоксацин	>4	R
Колистин	>16	R
Эртапенем	>8	R
Гентамицин	>8	R
Меропенем	>8	R

Примечания: интерпретация чувствительности патогенов: S-чувствительный при стандартном дозировании, I - чувствительный при увеличенной экспозиции, R – резистентный; МПК - минимальная подавляющая концентрация

Пациентке назначена комбинированная антибактериальная терапия: Азтреонам 2,0 г 2 раза в сутки внутривенно + Цефтазидим/авибактам 2,5 г 2 раза в сутки внутривенно в течение 2 часов.

Выбор режима дозирования осуществлялся на основании актуальной функции трансплантата. После регресса дисфункции трансплантата, восстановления темпа диуреза и увеличения клиренса креатинина до 55 мл/мин был скорректирован режим дозирования лекарственных препаратов - Азтреонам 2,0 г каждые 8 часов + Цефтазидим/авибактам 2,5 г каждые 8 часов в виде параллельной двухчасовой инфузии.

На фоне проводимой антибактериальной терапии и заместительной почечной терапии у пациентки отмечалась постепенная положительная динамика клинико-лабораторных показателей (рисунок 12).



* АМП – антимикробные препараты; ЗПТ – заместительная почечная терапия

Рисунок 12 - Динамика состояния пациентки Б. на фоне проводимой терапии

Таким образом, проведённое лечение позволило добиться:

1. Купирования инфекционного процесса
2. Восстановления функции трансплантата и отсутствия потребности в заместительной почечной терапии.

Заключение

1. Повторные вмешательства на мочевыводящих путях, иммуносупрессия и колонизация XDR-патогенами создают крайне высокий риск инфекций, резистентных к стандартной терапии. Лабораторные и инструментальные данные подтвердили тяжелый пиелонефрит без обструкции.

2. Неэффективность использования цефалоспоринов и фторхинолонов в эмпирической терапии. Наличие генов беталактамаз (включая *bla_{CTX-M-1}*) обуславливает продукцию БЛРС, что делает цефалоспорины III–IV поколения неэффективными. Ранее проводимая терапия фторхинолонами (моксифлоксацин) не имела клинического эффекта, что отражает как устойчивость возбудителя, так и неадекватную фармакокинетику препарата для лечения инфекций мочевыводящих путей.

3. Ключевая роль приобретённых механизмов устойчивости. Обнаружение *bla_{NDM}* объясняет устойчивость к карбапенемам и невозможность проведения монотерапии, в том числе «новыми» антибактериальными препаратами. ПЦР РВ позволяет быстро и целенаправленно корректировать антибактериальную терапию.

4. Необходимость персонифицированной антибактериальной терапии. Только после интенсификации антибактериальной терапии (применение комбинации азтреонам + цефтазидим/авибактам, увеличение доз после восстановления функции почечного трансплантата) удалось добиться санации кровотока, стабилизации состояния. Стандартные дозировки у пациентов с тяжёлым сепсисом и нарушенной фармакокинетикой (гипоальбуминемия, ЗПТ) могут быть неэффективны. Необходима динамическая оценка и коррекция режима дозирования антимикробных препаратов в зависимости от тяжести состояния, проведения экстракорпоральных методов лечения и актуальной функции трансплантата.

3.4.2.2 Клиническое наблюдение №2

В настоящем разделе представлен случай применения алгоритма при лечении редкой формы пиелонефрита почечного трансплантата – ЭП ПТ, одновременно поражавшего трансплантированную и собственные поликистозно изменённые почки. Описано успешное лечение с применением консервативной, экстракорпоральной и хирургической терапии, позволившее сохранить функцию почечного трансплантата и подчеркнувшее значение мультидисциплинарного подхода [3].

Пациентка С., 64 лет, была госпитализирована в августе 2024 года с признаками дисфункции почечного трансплантата. В анамнезе — терминальная стадия хронической почечной недостаточности вследствие поликистозной болезни почек, диагностированной в 2008 году. В 2009 году выполнена трансплантация почки от посмертного донора. С 2023 года у пациентки развился посттрансплантационный сахарный диабет, компенсированный медикаментозно. В течение последних шести месяцев отмечались повторные госпитализации по поводу рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, ассоциированных со стриктурой уретероцистоанастомоза. За неделю до настоящей госпитализации появились выраженная астения, тошнота и рвота, фебрильная лихорадка отсутствовала.

При обследовании выявлены:

- Острая дисфункция трансплантата (олигурия, креатинин сыворотки 435 мкмоль/л)
- Выраженная гипергликемия (30,8 ммоль/л)
- Лабораторные признаки системной воспалительной реакции (лейкоцитоз $15,15 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок 106 мг/л, прокальцитонин 5,52 нг/мл)

По результатам МСКТ с контрастированием выявлено:

- Наличие газа в чашечно-лоханочной системе и кистах нативных поликистозных почек (рисунок 13)
- Нарушение уродинамики трансплантата и газ в его собирательной системе.



Рисунок 13 - мультиспиральная компьютерная томография почек: в собирательной системе и паренхиме трансплантата и поликистозно изменённых почек определяются скопления газа

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных установлен диагноз: эмфизематозный пиелонефрит трансплантированной почки и нативных поликистозных почек (IV класс по классификации Huang-Tseng, 2000). Данная форма характеризуется вовлечением обеих почек или единственной функционирующей почки и в большинстве случаев требует ургентной нефрэктомии.

С учётом высокого операционного риска было принято решение о проведении минимально инвазивного вмешательства:

1. Чрескожная пункционная нефростомия трансплантата
2. Начало эмпирической антибактериальной терапии (пиперациллин/тазобактам + колистиметат натрия внутривенно)

По результатам микробиологического исследования крови и операционного материала выделена БЛРС-продуцирующая *E. coli*; методом ПЦР РВ выявлены гены *bla_{TEM}* и *bla_{CTX-M}*. Учитывая чувствительность изолята к карбапенемам и фосфомицину, проведена коррекция антибиотикотерапии

(биапенем + фосфомицин). Деэскалация терапии позволила избежать продолжения применения нефротоксичного препарата (колистиметат натрия) без потери клинической эффективности. На фоне лечения отмечена частичная стабилизация состояния, однако сохранялись фебрильная лихорадка и признаки системного воспаления. Контрольная МРТ показала признаки эмфизематозного пиелонефрита нативных почек (преимущественно слева) и наличие воспалительного содержимого в крупных кистах с ограничением диффузии, при положительной динамике трансплантата (рисунок 14).

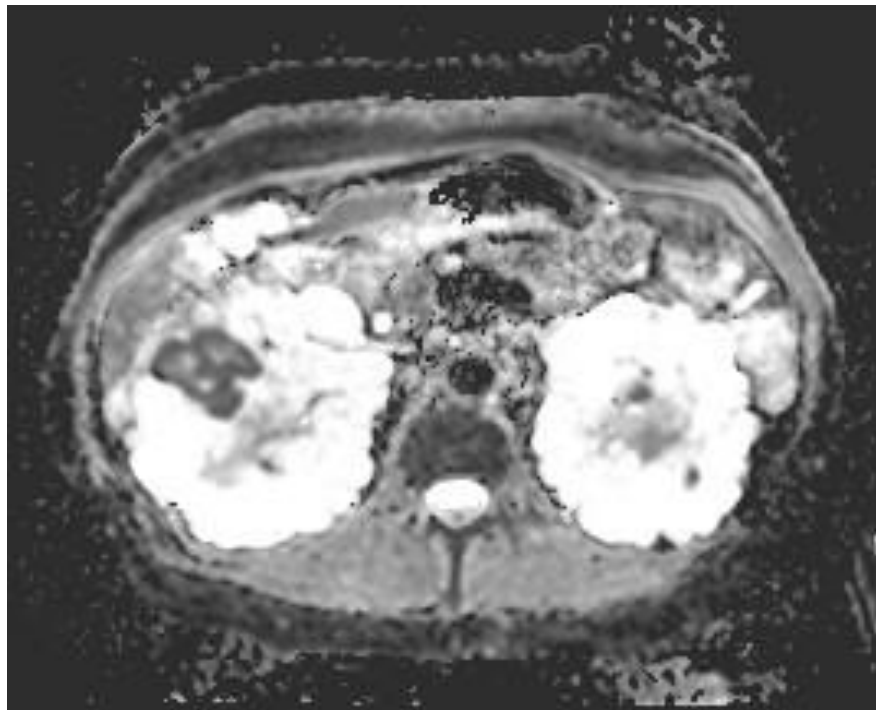


Рисунок 14 – магнитно-резонансная томография в режиме диффузионно-взвешенных изображений: отмечается повышенный сигнал от собственных поликистозно изменённых почек

Макро- и микроскопическое исследование удалённых почек выявило:

- Типичные признаки поликистозной трансформации с множественными кистами различного диаметра
- Выраженные признаки активного гнойного воспаления:
 - Лейкоцитарный детрит в просвете кист,
 - Диффузная лейкоцитарная инфильтрация стенок кист,

- Очаги гнойного расплавления тканей (рисунок 15, рисунок 16).

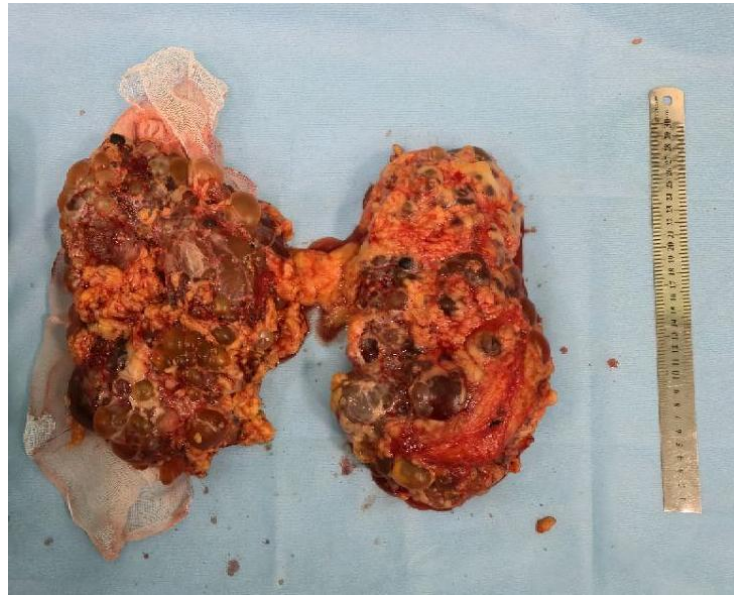


Рисунок 15 – Макропрепарат собственных поликистозно изменённых почек: почки значительно увеличены в объёме, видны осложнённые кисты с кровоизлияниями и нагноением

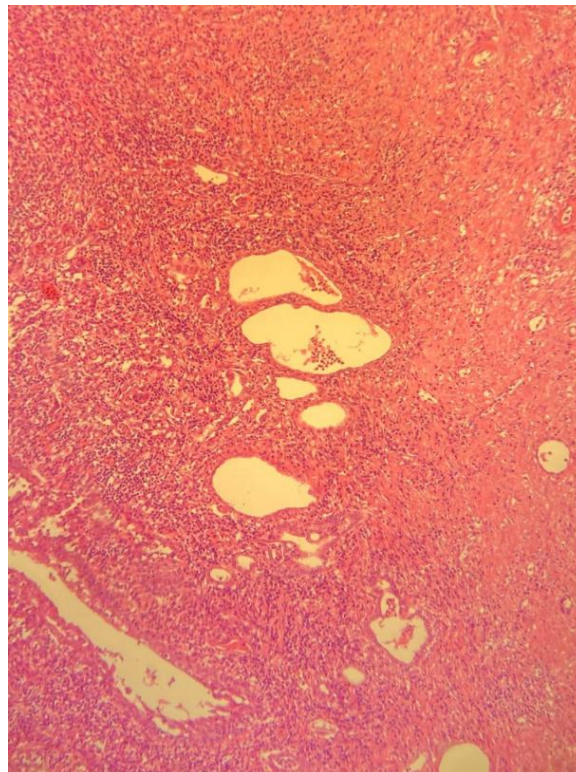


Рисунок 16 – Микропрепарат поликистозно изменённых почек (окраска гематоксилин-эозин): в просветах кист лейкоцитарный детрит. Стенка кист и окружающие ткани инфильтрированы нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами

Исход и последующий период наблюдения. После хирургического вмешательства состояние пациентки стабилизировалось: температура тела нормализовалась, показатели системного воспалительного ответа регрессировали. Уровень сывороточного креатинина снизился до 237 мкмоль/л. Пациентка была выписана через 17 суток госпитализации. При контрольном осмотре через 6 месяцев — удовлетворительное общее состояние. Нефростома почечного трансплантата функционирует адекватно. Функция трансплантата стабильна (креатинин сыворотки 213,9 мкмоль/л, мочевины 19 ммоль/л). Рецидивов инфекции мочевыводящих путей не наблюдалось.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует эффективность радикального хирургического подхода в составе комплексной терапии эмфизематозного пиелонефрита у реципиента почечного трансплантата с поликистозной болезнью нативных почек. Этиотропная антибактериальная терапия позволила стабилизировать состояние и подготовить пациентку к оперативному вмешательству. Необходим индивидуализированный подход к антибактериальной терапии у реципиента ПТ, с обязательным переходом от широкого эмпирического покрытия (включая «резервные» препараты) к таргетной терапии на основе результатов молекулярно-генетического и микробиологического исследования. Только сочетание хирургической санации и адекватной антибактериальной терапии обеспечило выздоровление и отсутствие рецидивов в дальнейшем. Проведённое вмешательство позволило купировать жизнеугрожающее инфекционное осложнение, сохранить почечный трансплантат и предотвратить развитие рецидивов в отдалённом периоде наблюдения [3].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании анализа 501 случая пиелонефрита трансплантированной почки были выделены ключевые факторы риска неблагоприятных исходов, включая летальность и необходимость трансплантатэктомии. Построенные прогностические модели показали высокую точность и позволяют выделить категории пациентов по степени риска на этапе госпитализации. Особое значение имеют такие предикторы, как уросепсис, осложнявшийся полиорганной дисфункцией, наличие нефункционирующего трансплантата, сопутствующие инфекции дыхательных путей, патология сердечно-сосудистой системы и системы крови. Эти данные дают возможность клиницистам своевременно корректировать терапевтическую тактику, уделяя приоритетное внимание пациентам группы высокого риска.

Результаты проведенного исследования подчеркивают ключевую роль инфекционных осложнений в прогнозе пациентов после трансплантации почки. Полученные данные согласуются с результатами крупных международных исследований, где ИМВП рассматриваются как наиболее частое осложнение посттрансплантационного периода и одна из ведущих причин дисфункции и утраты трансплантата.

У 24,8% больных инфекция развилась в срок до 12 месяцев после трансплантации, а у 41,7% заболевание носило рецидивирующий характер. Формы пиелонефрита трансплантированной почки, требующие ургентной хирургической помощи, диагностированы в 7,4% случаев, нефункционирующий трансплантат — у 10,6%. Практически у всех пациентов (99,0%) отмечалась дисфункция трансплантата. Совокупность полученных данных позволяет заключить, что значительная часть пациентов имела критерии уросепсиса. Так, у 21,2% больных инфекция требовала госпитализации в ОРИТ, у 26,3% отмечалась необходимость в заместительной почечной терапии, а у 12,4% фиксировалась бактериемия.

Применение иммуносупрессивной терапии также оказалось критически важным фактором. Снижение интенсивности иммуносупрессии у пациентов с тяжёлыми инфекциями часто было вынужденным, однако оно сопровождалось повышением риска неблагоприятных исходов. Интересно, что трёхкомпонентные схемы иммуносупрессии оказывали протективный эффект, снижая вероятность как трансплантатэктомии, так и смерти, что подтверждает необходимость поиска оптимального баланса между контролем отторжения и профилактикой инфекций.

Существенное значение имели вторичные инфекции, включая инфекции нижних дыхательных путей и катетер-ассоциированные инфекции кровотока. Их развитие увеличивало вероятность смерти и удлиняло сроки госпитализации, что подчёркивает необходимость строгого инфекционного контроля и рационального использования инвазивных вмешательств у данной категории пациентов.

Хотя большинство пациентов относилось ко II категории по классификации СКАТ, у значительной части (71,3%) в течение предшествующих 6 месяцев имелись госпитализации. Это свидетельствует о том, что отнесение больного к группе «внебольничных инфекций с факторами риска продуцентов БЛРС, энтеробактерий, устойчивых к фторхинолонам» полезно, но не всегда отражает реальную эпидемиологическую ситуацию и малоприменимо у реципиентов почечного трансплантата.

У большинства пациентов, включённых в исследование, присутствовали факторы риска развития инвазивного кандидоза, что формально требовало отнесения их к IV группе риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов по СКАТ (наличие факторов риска карбапенемрезистентных патогенов и инвазивного кандидоза). Так, 21,2% больных находились в отделении реанимации более 48 часов, почти все получали системные глюкокортикостероиды и

иммуносупрессанты. Несмотря на высокую распространённость данных факторов риска, инвазивный кандидоз с кандидемией был диагностирован лишь у 7 пациентов (1,4%). Наличие факторов риска не всегда сопровождается развитием инвазивного кандидоза, однако требует повышенного внимания при выборе эмпирической антимикробной терапии и динамическом мониторинге состояния пациентов.

Результаты исследования подчёркивают необходимость пересмотра стандартных схем эмпирической антибактериальной терапии у реципиентов почечного трансплантата. В частности, рационален отказ от применения цефалоспоринов III поколения и фторхинолонов в пользу защищённых β -лактамов и карбапенемов.

По результатам исследования *E. coli* и другие *Enterobacterales* у пациентов после трансплантации часто демонстрируют продукцию БЛРС. Такие штаммы устойчивы к цефалоспорином III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим). Аналогично, фторхинолон-резистентность среди штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* в этой когорте превышает 70%. MDR/XDR штаммы у реципиентов трансплантата практически исключают возможность применения незащищённых цефалоспоринов и фторхинолонов в эмпирической терапии пиелонефрита почечного трансплантата. Частое эмпирическое использование цефалоспоринов и фторхинолонов в трансплантационных центрах приводит к быстрой селекции устойчивых к ним штаммов, а также к «параллельному ущербу» - росту резистентности к другим классам препаратов. Избыточное применение этих классов антибиотиков ведёт к селекции бактерий - БЛРС-продуцирующих *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, где данные препараты полностью неэффективны. Ограниченная активность при тяжёлых и осложнённых инфекциях. Пиелонефрит транспантированной почки всегда протекает как осложнённая инфекция, с крайне высоким риском развития уросепсиса и мультиорганной недостаточности. В таких случаях цефалоспорины III поколения и фторхинолоны не обеспечивают

достаточной надёжности против потенциально резистентных патогенов. Взаимодействие с иммуносупрессией и токсичность. Фторхинолоны могут фармакокинетически взаимодействовать с циклоспорином и такролимусом (на уровне изоферментов цитохрома P450 и Р-гликопротеина), что повышает риск нефротоксичности ингибиторов кальциневрина. На фоне терапии фторхинолонами высок риск реализации нежелательных побочных эффектов - удлинение интервала QT, нейротоксичность, повышение риска разрывов сухожилий.

Особое внимание заслуживает высокая частота инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (MDR/XDR/PDR) – в первую очередь, карбапенемрезистентными штаммами *K.pneumoniae*. Инфицирование этими возбудителями значительно ограничивает терапевтические возможности, увеличивает вероятность неэффективности стартовой эмпирической антибактериальной терапии и ухудшает прогноз. По результатам проведенного нами анализа все исследованные штаммы *Klebsiella pneumoniae*, резистентные к карбапенемам, являлись продуцентами карбапенемаз классов А (KPC), В (NDM) и D (OXA-48) в соответствии с классификацией Ambler. Учитывая отсутствие ингибирующей активности у цефтолозана/тазобактама и ряда других новых ингибитор-защищённых бета-лактамов в отношении β -лактамаз данных классов, их применение в клинической практике для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами *K. pneumoniae*, представляется нецелесообразным.

Результаты молекулярно-генетического исследования показывают обоснованность терапии цефтазидим/авибактама и его комбинации с азтреоном (или недавно зарегистрированным комбинированным препаратом, содержащим азтреонам и авибактам). Авибактам является ингибитором β -лактамаз классов А, С и D по классификации Ambler, однако не оказывает влияния на металло- β -лактамазы класса В (в том числе NDM). В то же время азтреонам проявляет устойчивость к гидролизу металло- β -лактамазами, но разрушается β -лактамазами других классов (ESBL, AmpC,

ОХА-48, КРС). Совместное применение этих препаратов обеспечивает взаимодополняющий механизм действия: авибактам защищает азтреонам от гидролиза сериновыми β -лактамазами, в то время как сам азтреонам сохраняет активность против продуцентов NDM. Монотерапия цефтазидим/авибактамом без определения механизма резистентности при высокой стоимости является заведомо неэффективной при продукции карбапенемаз класса В. Учитывая, что в проведённом исследовании доля продуцентов металлобеталактамазы NDM среди карбапенем-резистентных *K. pneumoniae* составила 38%, именно комбинированная терапия представляет собой наиболее рациональный терапевтический подход, направленный на преодоление многоуровневых механизмов резистентности. С другой стороны, комбинация с азтреонамом, нецелесообразная в 62% наблюдений, повышает стоимость лечения. В связи с этим целесообразно проведение типирования карбапенемаз у клинических изолятов карбапенемрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий (в первую очередь, *K. pneumoniae*) для дифференцированного применения наиболее эффективных ингибитор-защищённых β -лактамов, повышения вероятности клинического успеха, но без чрезмерной нагрузки на бюджет.

Полученные данные подчёркивают необходимость внедрения персонифицированного алгоритма выбора антибиотиков, основанного на оценке риска колонизации или инфицирования мультирезистентными штаммами.

На основании результатов исследования:

- Не рекомендуется эмпирическое применение незащищённых цефалоспоринов III поколения и фторхинолонов при пиелонефрите почечного трансплантата
- Для эмпирической терапии преимущество имеют пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, карбапенемы, возможно в сочетании с фосфомицином (для парентерального введения), амикацином, колистиметатом натрия; а также комбинация

бета-лактамов с «новыми» ингибиторами бета-лактамаз (цефтазидим/авибактам ± азтреонам, азтреонам/авибактам) с последующей дезэскалацией по результатам микробиологического исследования.

Таким образом, исследование продемонстрировало многофакторную природу инфекционных осложнений у реципиентов почечного трансплантата. Ключевыми предикторами неблагоприятных исходов оказались нефункционирующий трансплантат, уросепсис с полиорганной дисфункцией, системные вторичные инфекции, а также тяжёлые коморбидные состояния (патология сердечно-сосудистой системы, гематологические нарушения). Эти факторы должны учитываться при разработке клинических рекомендаций и индивидуализированных протоколов ведения пациентов.

Практическая значимость исследования заключается в возможности непосредственного применения его результатов в клинической практике трансплантационных центров. Разработанные прогностические модели летального исхода (AUC 0,96) и трансплантатэктомии (AUC 0,951) обладают высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет использовать их в качестве инструмента персонализированного ведения пациентов.

На основании полученных данных разработан алгоритм лечения пациентов, учитывающий риск инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов и тяжесть состояния пациента. Это имеет важное значение для повышения эффективности лечения, снижения частоты осложнений и улучшения долгосрочной выживаемости трансплантата.

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 азтреонамом; 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 аллогraftа 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 аллогraftа 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 СОКРАЩЕНИЙ

AUC – area under the curve, площадь под ROC-кривой

CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (Сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек)

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

KDIGO - kidney disease: Improving Global Outcomes, Согласительная конференция Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек

KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass-spectrometry) — времяпролётная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией

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)

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

ROC-кривая - Receiver Operating Characteristic, кривая операционной характеристики приемника

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

МКБ - мочекаменная болезнь

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ММФ – микофенолата мофетил

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

ХБП - хроническая болезнь почек

ЭП – эмфизематозный пиелонефрит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев С. С. и др. Предикторы летального исхода у пациентов, госпитализированных по поводу пиелонефрита почечного трансплантата //Клиническая нефрология. – 2025. – Т. 17. – №. 1. – С. 37-46.
2. 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.
3. Андреев С. С. и др. Эмфизематозный пиелонефрит трансплантата и собственных поликистозно изменённых почек //Нефрология и диализ. – 2025. – Т. 27. – №. 2. – С. 186-190.
4. Андрусев А. М. и др. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016-2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества //Нефрология и диализ. – 2022. – Т. 24. – №. 4. – С. 555-565.
5. Баранов А. А. и др. Современные рекомендации по ведению пациентов с инфекцией мочевых путей //Педиатрическая фармакология. – 2025. – Т. 22. – №. 1. – С. 79-97.
6. Белобородов В. Б. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года) //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22. – №. 2. – С. 149-189.
7. Белобородов В. Б. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических

- учреждений Москвы //Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – №. 7-1. – С. 15-51.
8. Буланов Н. М. и др. Основные принципы применения описательной статистики в медицинских исследованиях //Сеченовский вестник. – 2021. – Т. 12. – №. 3. – С. 4-16.
 9. Гончарова Ю. М., Кузьменко В. В., Кузьменко А. В. Перспективные направления в лечении острого пиелонефрита (обзор литературы) //Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – №. 2. – С. 291-296.
 10. ГОСТ ISO 20776-1-2022. Клиническая лабораторная диагностика *in vitro*. Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам. Часть 1. Метод разведения для определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антимикробных агентов для бактерий, растущих в аэробных условиях. М.: Стандартинформ; 2022.
 11. ГОСТ Р 53022.3-2008 (ISO 20776-1:2006). Тесты *in vitro* для оценки эффективности химиотерапевтических противомикробных средств. Часть 1. Определение *in vitro* активности против инфекционных агентов и их чувствительности к противомикробным препаратам. М.: Стандартинформ; 2009.
 12. Готье С. В., Хомяков С. М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26. – №. 3. – С. 8-31.
 13. Готье С. В., Хомяков С. М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2024 году. XVII сообщение регистра Российского трансплантологического общества //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27. – №. 3. – С. 8-32.

14. Елисеева Е. В., Азизов И. С., Зубарева Н. А. Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – №. 4. – С. 282-309.
15. Журавлёва М. В. и др. Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике //Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66. – №. 3-4. – С. 27-34.
16. Козлов Р. С. и др. Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2023» //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26. – №. 3. – С. 328-337.
17. Ларионова С. Н. и др. Особенности ультразвукового исследования нефункционирующего почечного трансплантата у пациента с синдромом непереносимости аллогraftа //REJR. – 2024. – Т. 14. – №. 4. – С. 214-224.
18. Мудров В. А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS //Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – №. 1. – С. 151-163.
19. Новинский А. А., Зинухов А. Ф. Эмфизематозный пиелонефрит: эпидемиология, современные подходы к диагностике и лечению //Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – №. 5. – С. 100-105.
20. Об утверждении правил надлежащей клинической практики: Приказ Минздрава России от 01.04.2016 No200н (зарегистрирован в Минюсте России 23.08.2016 No43357).

- 21.Трушкин Р. Н. и др. Нефрэктомия у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и активным течением пиелонефрита //Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – №. 4. – С. 104-109.
- 22.Трушкин Р. Н. и др. Фульминантный эмфизематозный пиелонефрит почечного трансплантата (клиническое наблюдение и обзор литературы) //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26. – №. 4. – С. 77-89.
- 23.Трушкин Р. Н., Исаев Т. К., Соколов А. А. Особенности этиологии, патогенеза и эпидемиологии почечно-клеточного рака трансплантированной почки //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26. – №. 4. – С. 61-68.
- 24.Хостелиди С. Н. и др. Клинико-лабораторные особенности инвазивного аспергиллеза у реципиентов трансплантатов внутренних органов: описание клинического случая, анализ данных регистра и обзор литературы //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27. – №. 3. – С. 78-87.
- 25.Хубутия М. Ш. и др. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при первой и второй трансплантациях почки в зависимости от характеристик донора //Трансплантология. – 2021. – Т. 13. – №. 2. – С. 130-140.
- 26.Agrawal A., Ison M. G., Danziger-Isakov L. Long-term infectious complications of kidney transplantation //Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2022. – Т. 17. – №. 2. – С. 286-295.
- 27.Antonio M. E. E. et al. Treatment of asymptomatic bacteriuria in the first 2 months after kidney transplant: a controlled clinical trial //Transplant Infectious Disease. – 2022. – Т. 24. – №. 6. – С. e13934.
- 28.Ashoor I. F., Solomon S. Post-transplant recipient infectious challenges //Challenges in Pediatric Kidney Transplantation: A Practical Guide. – Cham : Springer International Publishing, 2021. – С. 145-176.

29. Atar E. et al. Nonfunctioning renal allograft embolization as an alternative to graft nephrectomy: report on seven years' experience //Cardiovascular and interventional radiology. – 2003. – T. 26. – №. 1. – C. 37-39.
30. Audard V. et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant //Transplantation. – 2005. – T. 80. – №. 8. – C. 1128-1130.
31. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges //Cleveland Clinic journal of medicine. – 2018. – T. 85. – №. 2. – C. 138-144.
32. Babiker A. et al. The Burden and Impact of Early Post-transplant Multidrug-Resistant Organism Detection Among Renal Transplant Recipients, 2005–2021 //Open Forum Infectious Diseases. – US : Oxford University Press, 2024. – T. 11. – №. 3. – C. ofae060.
33. Bader M. S. et al. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents //Postgraduate medicine. – 2020. – T. 132. – №. 3. – C. 234-250.
34. Bergamasco M. D. et al. Infection with Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing K. pneumoniae in solid organ transplantation //Transplant Infectious Disease. – 2012. – T. 14. – №. 2. – C. 198-205.
35. Beutler B. Innate immunity: an overview //Molecular immunology. – 2004. – T. 40. – №. 12. – C. 845-859.
36. Bharati J. et al. Diagnosis, prevention, and treatment of infections in kidney transplantation //Seminars in Nephrology. – WB Saunders, 2023. – T. 43. – №. 5. – C. 151486.
37. Bharuka V. et al. Comprehensive review of urinary tract infections in renal transplant recipients: clinical insights and management strategies //Cureus. – 2024. – T. 16. – №. 2.

38. Borgards L. et al. Proteomic adaptations in the kidney reveal orchestration of local and secreted antimicrobial peptides in human pyelonephritis // *bioRxiv*. – 2023. – C. 2023.09. 14.557715.
39. Brouard S., Budde K. Current status of immunosuppressive minimization and tolerance strategies // *Transplant International*. – 2015. – C. 889-890.
40. Budhiraja P. et al. Outcomes of asymptomatic histologic pyelonephritis of kidney transplant // *Clinical Transplantation*. – 2023. – T. 37. – №. 12. – C. e15125.
41. Butler D. et al. Immunomodulation therapy offers new molecular strategies to treat UTI // *Nature Reviews Urology*. – 2022. – T. 19. – №. 7. – C. 419-437.
42. Cantarovich M. et al. Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows for calcineurin inhibitor “holiday” in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction1 // *Transplantation*. – 2002. – T. 73. – №. 7. – C. 1169-1172.
43. Cases-Corona C. et al. Fulminant emphysematous pyelonephritis by *Candida glabrata* in a kidney allograft // *Nephron*. – 2020. – T. 144. – №. 6. – C. 304-309.
44. Chanchaoenthana W. et al. Molecular immune monitoring in kidney transplant rejection: a state-of-the-art review // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – T. 14. – C. 1206929.
45. Chen C. H. et al. Multidisciplinary Strategies With Real-Time Fluorescence Images and Negative Pressure Wound Therapy to Manage Organ/Space Surgical Site Infection in Transplanted Kidneys // *Annals of plastic surgery*. – 2023. – T. 90. – №. 1. – C. S60-S67.
46. Cicora F. et al. Infections with blaKPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in renal transplant patients: a retrospective study // *Transplantation Proceedings*. – Elsevier, 2013. – T. 45. – №. 9. – C. 3389-3393.
47. Coussement J. et al. Initial empirical antibiotic therapy in kidney transplant recipients with pyelonephritis: A global survey of current practice and

- opinions across 19 countries on six continents //Transplant Infectious Disease. – 2024. – T. 26. – №. 6. – C. e14362.
- 48.Coussement J. et al. Prevalence of asymptomatic bacteriuria among kidney transplant recipients beyond two months post-transplant: A multicenter, prospective, cross-sectional study //PLoS One. – 2019. – T. 14. – №. 9. – C. e0221820.
 - 49.Coussement J., Abramowicz D. Should we treat asymptomatic bacteriuria after renal transplantation? //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2014. – T. 29. – №. 2. – C. 260-262.
 - 50.Cowan J. et al. Incidence rate of post-kidney transplant infection: a retrospective cohort study examining infection rates at a large Canadian multicenter tertiary-care facility //Canadian journal of kidney health and disease. – 2018. – T. 5. – C. 2054358118799692.
 - 51.de Boer S. E. et al. Kidney transplantation improves health-related quality of life in older recipients //Transplant International. – 2024. – T. 37. – C. 12071.
 - 52.Desai R., Batura D. A systematic review and meta-analysis of risk factors and treatment choices in emphysematous pyelonephritis //International urology and nephrology. – 2022. – T. 54. – №. 4. – C. 717-736.
 - 53.Desvaux M. et al. Pathogenicity factors of genomic islands in intestinal and extraintestinal Escherichia coli //Frontiers in microbiology. – 2020. – T. 11. – C. 2065.
 - 54.Eckardt K. U., Kasiske B. L., Zeier M. G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients //American Journal of Transplantation. – 2009. – T. 9. – C. S1-S155.
 - 55.EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. – 2021.

56. Fernández-Martínez M. et al. Molecular characterization of multidrug resistant Enterobacterales strains isolated from liver and kidney transplant recipients in Spain //Scientific Reports. – 2021. – T. 11. – №. 1. – C. 11875.
57. Fiorentino M. et al. Acute kidney injury in kidney transplant patients in intensive care unit: from pathogenesis to clinical management //Biomedicines. – 2023. – T. 11. – №. 5. – C. 1474.
58. Flores-Mireles A. L. et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options //Nature reviews microbiology. – 2015. – T. 13. – №. 5. – C. 269-284.
59. Freire M. P. et al. Risk factors and outcome of infections with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in kidney transplant recipients //Infection. – 2015. – T. 43. – №. 3. – C. 315-323.
60. Gao S. et al. The role of gut microbial β -glucuronidase in drug disposition and development //Drug Discovery Today. – 2022. – T. 27. – №. 10. – C. 103316.
61. Gharbi M. et al. Antibiotic management of urinary tract infection in elderly patients in primary care and its association with bloodstream infections and all cause mortality: population based cohort study //bmj. – 2019. – T. 364.
62. Gołębowska J. et al. Acute graft pyelonephritis during the first year after renal transplantation //Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2014. – T. 46. – №. 8. – C. 2743-2747.
63. Goral S. et al. Transplant nephrectomy: Histologic findings-A single center study //American Journal of Nephrology. – 2014. – T. 40. – №. 5. – C. 491-498.
64. Hambrick H. R. et al. Cystatin C outperforms creatinine in predicting cefepime clearance in pediatric stem cell transplant recipients //Transplantation and cellular therapy. – 2024. – T. 30. – №. 6. – C. 614. e1-614. e11.

65. Hamilton A. D. M., Prætorius H. A. Reduced graft survival in renal transplant patients with urinary tract infections—a with urinary tract infections—a meta-analysis.
66. Hariharan S. (ed.). Long-term Care of Kidney Transplant Patients. – Oxford University Press, 2024.
67. Hatfield K. M. et al. Assessing variability in hospital-level mortality among US Medicare beneficiaries with hospitalizations for severe sepsis and septic shock //Critical care medicine. – 2018. – T. 46. – №. 11. – C. 1753-1760.
68. Helve J. et al. Primary kidney disease modifies the effect of comorbidities on kidney replacement therapy patients' survival //PLOS One. – 2021. – T. 16. – №. 8. – C. e0256522.
69. Hollyer I., Ison M. G. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients //Transplant Infectious Disease. – 2018. – T. 20. – №. 2. – C. e12828.
70. Hosseinpour M. et al. Prevalence and risk factors of urinary tract infection in kidney recipients: a meta-analysis study //BMC nephrology. – 2023. – T. 24. – №. 1. – C. 284.
71. Huang J. J., Tseng C. C. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis //Archives of internal medicine. – 2000. – T. 160. – №. 6. – C. 797-805.
72. Isler B. et al. An update on cefepime and its future role in combination with novel β -lactamase inhibitors for MDR Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa //Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2021. – T. 76. – №. 3. – C. 550-560.
73. JM D. O. et al. Late kidney transplant complications treatment //Archivos Espanoles de Urologia. – 2021. – T. 74. – №. 10. – C. 1040-1049.
74. Júnior S. A. C. et al. Infection by Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae in Renal Transplant Recipients.
75. Kaper J. B., Nataro J. P., Mobley H. L. T. Pathogenic Escherichia coli //Nature reviews microbiology. – 2004. – T. 2. – №. 2. – C. 123-140.

- 76.Karuthu S., Blumberg E. A. Common infections in kidney transplant recipients //Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2012. – T. 7. – №. 12. – C. 2058-2070.
- 77.Kikkawa K. et al. Nephrectomy for emphysematous pyelonephritis in a nonfunctional renal allograft due to rejection after kidney transplantation //African Journal of Urology. – 2024. – T. 30. – №. 1. – C. 30.
- 78.Kim H. J. et al. Association of variabilities in body mass index and metabolic parameters with post-kidney transplantation renal outcomes //Scientific Reports. – 2024. – T. 14. – №. 1. – C. 26973.
- 79.Kim Y. et al. Fluoroquinolone can be an effective treatment option for acute pyelonephritis when the minimum inhibitory concentration of levofloxacin for the causative Escherichia coli is ≤ 16 mg/L //Antibiotics. – 2021. – T. 10. – №. 1. – C. 37.
- 80.Kleinsteinuber A. et al. Impact of pre-existing comorbidities on long-term outcomes in kidney transplant recipients //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2018. – T. 50. – №. 10. – C. 3232-3241.
- 81.Kym V. et al. Transplantat pyelonephritis //Klinische Wochenschrift. – 1980. – T. 58. – №. 2. – C. 73-84.
- 82.Larpparisuth N., Cheungpasitporn W., Lumpaopong A. Global perspective on kidney transplantation: Thailand //Kidney360. – 2021. – T. 2. – №. 7. – C. 1163-1165.
- 83.Lee J. R. et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients //Transplantation. – 2013. – T. 96. – №. 8. – C. 732-738.
- 84.Lys Z. et al. Akutní infekce u pacientů po transplantaci ledviny //Vnitřní lékařství. – 2022. – T. 68. – №. 3. – C. E12-E17.
- 85.Magiorakos A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim

- standard definitions for acquired resistance //Clinical microbiology and infection. – 2012. – T. 18. – №. 3. – C. 268-281.
86. Marina V. S. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial* Enterobacterales* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON 2015–2016” //Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2019. – T. 21. – №. 2. – C. 147-159.
 87. Martinet P. et al. Pyélonéphrite aiguë du greffon: vers une optimisation de l'antibiothérapie probabiliste //Médecine et Maladies Infectieuses Formation. – 2022. – T. 1. – №. 2. – C. S9.
 88. Martinet P. et al. Toward an optimization of empirical antibiotic therapy in acute graft pyelonephritis: A retrospective multicenter study //Infectious Diseases Now. – 2024. – T. 54. – №. 5. – C. 104922.
 89. Mazzaferri F., Tacconelli E. Colonization with multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients: clinical impact and strategies for mitigation //Clinical Microbiology and Infection. – 2024. – T. 30. – №. 10. – C. 1222-1224.
 90. Medina-Polo J. et al. Systematic review and meta-analysis provide no guidance on management of asymptomatic bacteriuria within the first year after kidney transplantation //Antibiotics. – 2024. – T. 13. – №. 5. – C. 442.
 91. Meena P. et al. Urinary tract infection in renal transplant recipient: A clinical comprehensive review //Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. – 2021. – T. 32. – №. 2. – C. 307-317.
 92. Min K. L. et al. Risk factors of colistin safety according to administration routes: Intravenous and aerosolized colistin //PLoS One. – 2018. – T. 13. – №. 11. – C. e0207588.
 93. Mittal A. et al. # 555 Acute graft pyelonephritis in a kidney transplant recipient—a single centre experience in northern India //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2024. – T. 39. – №. Supplement_1. – C. gfae069-1730-555.

94. Mobley H. L. T., Donnenberg M. S., Hagan E. C. Uropathogenic *Escherichia coli* // *EcoSal Plus*. – 2009. – T. 3. – №. 2. – C. 10.1128/ecosalplus.8.6.1.3.
95. Morosanova M. A. et al. Mechanisms of inflammatory injury of renal tubular cells in a cellular model of pyelonephritis // *Biochemistry (Moscow)*. – 2016. – T. 81. – №. 11. – C. 1240-1250.
96. Mostaghimi T. et al. Worldwide prevalence of extended-spectrum β -lactamases-producing uropathogenic *Escherichia coli* isolates among kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis // *Le Infezioni in Medicina*. – 2023. – T. 31. – №. 4. – C. 466.
97. Murthy N. et al. Recommended adult immunization schedule, United States, 2024 // *Annals of Internal Medicine*. – 2024. – T. 177. – №. 2. – C. 221-237.
98. Naesens M. et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Report: reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics // *American Journal of Transplantation*. – 2024. – T. 24. – №. 3. – C. 338-349.
99. Nakada T., Kudo T., Ito K. Quantitative consideration of clinical increases in serum creatinine caused by renal transporter inhibition // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2023. – T. 51. – №. 9. – C. 1114-1126.
100. Ness D., Olsburgh J. UTI in kidney transplant // *World journal of urology*. – 2020. – T. 38. – №. 1. – C. 81-88.
101. Nielubowicz G. R., Mobley H. L. T. Host–pathogen interactions in urinary tract infection // *Nature Reviews Urology*. – 2010. – T. 7. – №. 8. – C. 430-441.
102. Nordenstam G. R. et al. Bacteriuria and mortality in an elderly population // *New England Journal of Medicine*. – 1986. – T. 314. – №. 18. – C. 1152-1156.
103. Norinder B. S. et al. Cellulose and PapG are important for *Escherichia coli* causing recurrent urinary tract infection in women // *Infection*. – 2011. – T. 39. – №. 6. – C. 571-574.

104. O'Connell K. et al. Surveillance of common infections in the early period after renal transplantation in a national center: 2014-2017 //Transplant Infectious Disease. – 2020. – T. 22. – №. 3. – C. e13261.
105. Ortiz A. et al. Emphysematous pyelonephritis in dialysis patient after embolization of failed allograft //Urology. – 2007. – T. 70. – №. 2. – C. 372. e17-372. e19.
106. Park J. Y. et al. Comorbidities can predict mortality of kidney transplant recipients: comparison with the Charlson comorbidity index //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2018. – T. 50. – №. 4. – C. 1068-1073.
107. Pinchera B. et al. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Patients: An Open Challenge—Update on Epidemiology, Risk Factors and Management //Microorganisms. – 2024. – T. 12. – №. 11. – C. 2217.
108. Poggio E. D. et al. Long-term kidney transplant graft survival—Making progress when most needed //American journal of transplantation. – 2021. – T. 21. – №. 8. – C. 2824-2832.
109. Promsuwan O., Malathum K., Ingsathit A. Epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales infection in kidney transplant recipients //Antimicrobial Resistance & Infection Control. – 2023. – T. 12. – №. 1. – C. 123.
110. Rao Z. et al. Optimal Perioperative Antimicrobial Management Strategies of Kidney Transplant Recipients Guided by Metagenomic Next-Generation Sequencing of Deceased Donors' Microbiology Samples //Infection and Drug Resistance. – 2023. – C. 6473-6486.
111. Rossing P. et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease //Kidney international. – 2022. – T. 102. – №. 5. – C. S1-S127.
112. Sabé N. et al. Risk factors and outcomes of acute graft pyelonephritis with bacteremia due to multidrug-resistant gram-negative Bacilli among

- kidney transplant recipients //Journal of Clinical Medicine. – 2022. – T. 11. – №. 11. – C. 3165.
113. Schachtner T., Stein M., Reinke P. Increased alloreactivity and adverse outcomes in obese kidney transplant recipients are limited to those with diabetes mellitus //Transplant Immunology. – 2017. – T. 40. – C. 8-16.
 114. Schwartz L. et al. Uropathogen and host responses in pyelonephritis //Nature Reviews Nephrology. – 2023. – T. 19. – №. 10. – C. 658-671.
 115. Simões P. et al. # 1654 Infectious complications after kidney transplantation: a retrospective study //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2024. – T. 39. – №. Supplement_1. – C. gfae069-1727-1654.
 116. Simsek C. et al. Acute allograft pyelonephritis: vague symptoms, indeterminate laboratory results, and the necessity of indication biopsy //Exp Clin Transplant Mar. – 2022. – T. 20. – №. Suppl 1. – C. 117-124.
 117. Snyder J. J. et al. Rates of first infection following kidney transplant in the United States //Kidney international. – 2009. – T. 75. – №. 3. – C. 317-326.
 118. Sommerer C. et al. Incidences of infectious events in a renal transplant cohort of the German center of infectious diseases (DZIF) //Open forum infectious diseases. – Oxford University Press, 2022. – T. 9. – №. 7. – C. ofac243.
 119. Song J. C. et al. Endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection and prevention of recurrent acute graft pyelonephritis //Nephron Clinical Practice. – 2011. – T. 117. – №. 4. – C. 385-389.
 120. Starodubov V. I. et al. Antibiotic resistance is a Russia's most important challenge: scientific and practical aspects, solutions //Annals of the Russian academy of medical sciences. – 2024. – T. 79. – №. 6. – C. 539-550.
 121. Stel V. S., Jager K. J., Ortiz A. Sixty years of European Renal Association (ERA) Registry data on kidney disease: visualizing differences

- in clinical practice //Clinical Kidney Journal. – 2024. – T. 17. – №. 5. – C. sfae120.
122. Stoyanova V., Vacheva Z., Alexandrova D. Kidney Transplantation: A Chance for Life //Varna Medical Forum. – 2022. – T. 11. – C. 394-399.
 123. Strohaecker J. et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients—is there a need for antibiotic stewardship? //Journal of Clinical Medicine. – 2021. – T. 11. – №. 1. – C. 226.
 124. Taglietti F. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*-related mortality among solid organ-transplanted patients: do we know enough //Transpl Infect Dis. – 2013. – T. 15. – №. 4. – C. E164-5.
 125. Takahashi K. et al. Emphysematous pyelonephritis in renal allograft related to antibody-mediated rejection: A case report and literature review //Transplant Infectious Disease. – 2019. – T. 21. – №. 1. – C. e13026.
 126. Taminato M. et al. Infection related to *Klebsiella pneumoniae* producing carbapenemase in renal transplant patients //Revista brasileira de enfermagem. – 2019. – T. 72. – №. 3. – C. 760-766.
 127. Taminato M. et al. Risk factors for colonization and infection by resistant microorganisms in kidney transplant recipients //Revista Brasileira de Enfermagem. – 2021. – T. 74. – №. Suppl 6. – C. e20210219.
 128. Tarragoni R. et al. Different profiles of acute graft pyelonephritis among kidney recipients from standard or elderly donors //Frontiers in Medicine. – 2024. – T. 11. – C. 1342992.
 129. Tejido Sánchez A. et al. Tratamiento de las complicaciones tardías del trasplante renal //Arch. esp. urol. (Ed. impr.). – 2021. – C. 1040-1049.
 130. Terlizzi M. E., Gribaudo G., Maffei M. E. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies //Frontiers in microbiology. – 2017. – T. 8. – C. 1566.
 131. Thomalla J. V. et al. Renal transplant pyelonephritis //Clinical Transplantation. – 1988. – T. 2. – №. 6. – C. 299-302.

132. Treacy P. J. et al. Robotic Partial Nephrectomy with Reversible Endovascular Balloon Occlusion on a Kidney Graft //Videourology. – 2022. – T. 36. – №. 7.
133. Tseng C. C. et al. Host and bacterial virulence factors predisposing to emphysematous pyelonephritis //American journal of kidney diseases. – 2005. – T. 46. – №. 3. – C. 432-439.
134. Tsikala-Vafea M. et al. Bloodstream infections by gram-negative bacteria in kidney transplant patients: Incidence, risk factors, and outcome //Transplant Infectious Disease. – 2020. – T. 22. – №. 6. – C. e13442.
135. Van Delden C. et al. Burden and timeline of infectious diseases in the first year after solid organ transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study //Clinical infectious diseases. – 2020. – T. 71. – №. 7. – C. e159-e169.
136. Van Duin D. et al. Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation //American Journal of Transplantation. – 2013. – T. 13. – C. 31-41.
137. Vanichanan J. et al. Common viral infections in kidney transplant recipients //Kidney research and clinical practice. – 2018. – T. 37. – №. 4. – C. 323.
138. Vnučák M. et al. Effect of Different Induction Immunosuppression on the Incidence of Infectious Complications after Kidney Transplantation—Single Center Study //Journal of Clinical Medicine. – 2024. – T. 13. – №. 8. – C. 2162.
139. Wagenlehner F. M. et al. Cefepime–taniborbactam in complicated urinary tract infection //New England Journal of Medicine. – 2024. – T. 390. – №. 7. – C. 611-622.
140. Wang T. Z., Kodiyanplakkal R. P. L., Calfee D. P. Antimicrobial resistance in nephrology //Nature Reviews Nephrology. – 2019. – T. 15. – №. 8. – C. 463-481.

141. Wiles T. J., Kulesus R. R., Mulvey M. A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* //Experimental and molecular pathology. – 2008. – T. 85. – №. 1. – C. 11-19.
142. Wolfe R. A. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant //New England journal of medicine. – 1999. – T. 341. – №. 23. – C. 1725-1730.
143. World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data //Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. – 2022.
144. Wu D. A. et al. Recipient comorbidity and survival outcomes after kidney transplantation: a UK-wide prospective cohort study //Transplantation. – 2020. – T. 104. – №. 6. – C. 1246-1255.
145. Wu G., Abraham T., Saad N. Role of tigecycline for the treatment of urinary tract infections //Journal of Pharmacy Technology. – 2014. – T. 30. – №. 3. – C. 87-92.
146. Zheng M. M. et al. Effect of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection on the clinical outcomes of kidney transplant recipients //Infection and Drug Resistance. – 2022. – C. 6471-6483.
147. Zowawi H. M. et al. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology //Nature Reviews Urology. – 2015. – T. 12. – №. 10. – C. 570-584.
148. Medina-Polo J. et al. Systematic review and meta-analysis provide no guidance on management of asymptomatic bacteriuria within the first year after kidney transplantation //Antibiotics. – 2024. – T. 13. – №. 5. – C. 442.