

## ОСОБЕНОСТИ НА УРОИНФЕКЦИИТЕ ПРИ БЪБРЕЧНО ТРАНСПЛАНТИРАНИ РЕЦИПИЕНТИ

Б. Златков<sup>1</sup>, Ж. Филипов<sup>1</sup>, Е. Паскалев<sup>1</sup>, Б. Маркова<sup>2</sup>, Ю. Мартева-Проевска<sup>2</sup> и А. Колевски<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по нефрология и трансплантация, <sup>2</sup>Централна лаборатория по микробиология  
УМБАЛ „Александровска“ – София

## SPECIFICITY OF URINARY TRACT INFECTIONS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

B. Zlatkov<sup>1</sup>, Zh. Filipov<sup>1</sup>, E. Paskalev<sup>1</sup>, B. Markova<sup>2</sup>, Yu. Marteva-Proevska<sup>2</sup> and A. Kolevski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Nephrology and Transplantation, <sup>2</sup>Central Microbiology Laboratory  
UMHAT "Aleksandrovska" – Sofia

<b>Резюме:</b>	При лечението на напреднала хронична бъбречна недостатъчност бъбречната трансплантация заема водещо място като оптимален метод. Едно от усложненията при нея са инфекциите на пикочните пътища (ИПП). Уроинфекциите, причинени от бактерии, са най-честите инфекции при бъбречно трансплантирани пациенти. Честотата им е висока, което предопределя тяхната значимост. Рисковите фактори за развитието им са много: женски пол, напреднала възраст, вид на имunosупресивната терапия, урологични манипулации, начин на проследяване на реципиентите след трансплантацията. Инфекциите на пикочните пътища могат да влошат функцията на присадката. Те често преминават в остри пиелонефрити (ОПН), които са основен фактор за влошаване на бъбречната функция. ОПН могат да прогресират до бактериемия и до напълно разгърнатата картина на уросепсис. Често ИПП протичат асимптомно, което се обуславя от имunosупресивната терапия. Методите на лечение и профилактика на ИПП са дискуссионни.
<b>Ключови думи:</b>	инфекции на пикочните пътища, имunosупресия, бъбречна трансплантация, асимптомна бактериурия
<b>Адрес за кореспонденция:</b>	<i>Д-р Б. Златков, Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София</i>
<b>Summary:</b>	Kidney transplantation (KT) is the best treatment option for patients with chronic kidney disease. Urinary tract infections (UTIs) are one of the most prevalent complications of KT. Bacterial UTIs are one of the most common infections in kidney transplant recipients (KTRs), which determines their great importance. The risk factors for UTI after KT are female gender, advanced age, immunosuppressive regimen, mode of KTR follow-up, urologic treatment, etc. UTIs can cause deterioration of the graft function, may progress to acute pyelonephritis (APN), which is one of the leading causes for graft loss. APN may progress to bacteraemia and sepsis. Often UTIs can be asymptomatic due to the immunosuppressive treatment. The methods for treatment and prophylaxis of UTIs after KT are still a topic of discussion.
<b>Key words:</b>	urinary tract infections, immunosuppression, kidney transplantation, asymptomatic bacteriuria
<b>Address for correspondence:</b>	<i>B. Zlatkov, M. D., Clinic of Nephrology and Transplantation, UMHAT "Aleksandrovska", 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia</i>

### ВЪВЕДЕНИЕ

Уроинфекциите се нареждат на второ място сред възпалителните заболявания при хората след тези на белите дробове. Те представляват възпалителни заболявания на пикочните пътища и бъбречния паренхим, развили се при попадане в тях най-често на бактерии и по-рядко на други патогенни микроорганизми. Най-честите причинители са Грам-негативни бактерии (Ешерихия коли,

Клебсиела, Протеус, Псевдомонас, Серация, Ацинетобактер), Грам-позитивни бактерии (стафилококи, ентерококи), хламидии (Хламидия трахоматис), рядко гъбички (Кандида албиканс), трихомони, гонококи, вируси, туберкулоза. Особена характеристика имат пикочните инфекции при пациенти с трансплантиран бъбрек. При тях е налице постоянна имunosупресия, която предразполага за по-лесно възникване на тези инфекции и тяхното

хронифициране. Инфекциите на уринарния тракт са най-наблюдаваните бактериални инфекции при бъбречно трансплантираните пациенти. Според различни автори тяхната честота е от 6 до 86% [4, 20]. Бъбречно трансплантираните реципиенти развиват ИПП по-често, отколкото общата популация. Takai et al. [22] съобщават, че 26% от 363 бъбречно трансплантирани (БТ) пациенти са развили най-малко една инфекция на пикочните пътища в средния наблюдаван период от 4 години, докато Martinez-Marcos et al. [14] установяват, че 63% от 50 последователни реципиенти с бъбречна трансплантация, проследявани в продължение на период от 1 година, развиват инфекции на пикочните пътища. В проучването на Pelle et al. [17] най-много от пациентите (75.1%) са имали поне един епизод на ИПП в продължение на 5 години проследяване. Инфекции на пикочните пътища се появяват по-често при жени, отколкото при мъже с бъбречна трансплантация. Повечето от инфекциите на пикочните пътища (74%) се наблюдават по време на първата година след бъбречна трансплантация (81,9% в рамките на първите 3 месеца след операцията). През втората година делът на инфекциите на пикочните пътища е намален до 35,7% и допълнително до 21,5% през четвъртата година след бъбречна трансплантация [17]. Трансплантацията на бъбрек от трупни донори увеличава честотата на постоперативна инфекция на пикочните пътища. Използването на органи от живи донори е възможно да доведе до ниски нива на ИПП. Това вероятно се дължи на по-кратки периоди студена исхемия, по-тежка исхемична реперфузия и нараняване при трупния орган и по-нисък процент на закъсняване на функцията при трансплантацията от живи донори [2].

#### МИКРООРГАНИЗМИ ПРИЧИНИТЕЛИ НА ИПП

Грам-отрицателните бактериални инфекции съставляват повече от 70% от ИПП. Ешерихия коли (*E. coli*) най-често клинично се изолират при пациенти с ИПП не само в общата популация, но също и след бъбречна трансплантация [18]. *Pseudomonas aeruginosa*, коагулаза-негативни стафилококи или *Enterobacter cloacae* често се откриват в урината в рамките на първите 3-5 седмици след бъбречна трансплантация, докато *Enterococcus species* и Ешерихия коли са открити предимно по време на първите 6-12 седмици след операцията. Тези микроорганизми са често резистентни на триметоприм-сулфаметоксазол (TMP-SMZ): *E. coli* в 84% от случаите, *Enterobacter cloacae* – 67%, *coagulase negative*, *Staphylococcus* – 86% и *Enterococcus* видове – в 46% [17].

Това обяснява защо TMP-SMZ профилактика на *Pneumocystis jirovecii* инфекцията не води до

предотвратяване на други инфекции на пикочните пътища през първите 6 месеца след бъбречната трансплантация. Chuang и др. [4] анализират уропатогените причинители при 213 от 500 (43%) БТ реципиенти, които развиват инфекции на пикочните пътища за среден период на проследяване 42 месеца. В това проучване най-честите патогени, изолирани в урокултурите, са Ешерихия коли (29%), *Enterococcus* (24%), *Staphylococcus* (12%) и *Klebsiella* (10%). В проучване от Иран, *E. coli* е изолиран при 53,3% от БТ реципиенти с инфекции на пикочните пътища [9]. В проучване от Турция *E. coli* е уропатоген в 61,3% от изолатите, получени от трансплантирани пациенти с ИПП. За *E. coli* е съобщено, че причинява 80-90% от инфекциите на пикочните пътища в общата популация. В проучването на Dantas et al. [6] *Enterobacter cloacae* е отговорна за 30,4% от посттрансплантационните инфекции на пикочните пътища с множествена резистентност към антибиотици. В наше проучване от 2012 г. най-честите причинители на уроинфекциите при трансплантирани болни са Грам(-) бактерии – 63,80%. От тях най-разпространени са Ентеробактериацие – 93,28%. От тях най-чести са *E. coli* – 54,50%. Грам(+) бактерии се срещат при 28,09% от болните, от тях най-чести са *Enterococcus* sp. – 67,79%. Кандида – 7,61%. Микоплазми – 0,47. Също така ниско вирулентни бактерии обикновено непатогенни за здрави хора, често причиняват ИПП при трансплантирани. Интересното е, че чрез оценка на нова култура с независима техника Domann et al. намират съществуването на различни микроби, които се появяват по време на следтрансплантационния период, като *Lactolyticus anaerococcus*, *Dialister invisus* и *Fusobacterium nucleatum*. Това показва, че ИПП могат да бъдат полимикробни инфекции, доминирани от конкретен, добре известен и силно вирулентен бактериален щам.

Rice et al. [18] потвърдиха връзката между горноетажните ИПП от вирулентни *E. coli* и острите увреждания на алогофта. Вирулентен *Escherichia coli*, изолиран от урината на пациенти с бъбречна трансплантация, често експресира P-fimbriae. Остър пиелонефрит (ОПН) се наблюдава при 40% от пациенти с бъбречна трансплантация и инфекции на пикочните пътища, 82% от които причиняват остро увреждане на алогофта и водят до повишаване на серумния креатинин  $\geq 20\%$ . В допълнение 62% от *E. coli* изолатите, които експресират P-fimbriae, са свързани с остро увреждане на алогофта. *E. coli*, които експресират P-fimbriae, понижават IgA транспорта в урината. В резултат се редуцират локалните защитни механизми на уроепитела. И

накрая, Ешерихия коли, които експресират фимбри, може да попаднат в уроепителя и да доведат развитието на патогенни острови в пикочните пътища [19].

### ОПН И АСИМПТОМНА БАКТЕРИУРИЯ

Ретроспективен анализ показва, че ИПП, възникнали по-малко от 6 месеца след бъбречна трансплантация, са свързани с по-лоша преживяемост на пациента [1].

В проучването на Pelle et al. [17] 18,7% от БТ реципиенти с инфекции на пикочните пътища развиват впоследствие ОПН, който е смятан за независим рисков фактор, водещ до влошаване на бъбречната функция на присадката. Рискови фактори за ОПН в присадката са: женски пол (64% от пациентите), повтарящи се ИПП ( $P < 0.0001$ ) и епизоди на остро отхвърляне ( $P < 0.003$ ). Установено е, че стойностите на серумния креатинин са били значително по-високи ( $2.01 \pm 0.42$  mg DL-1,  $P < 0.01$ ) една година след бъбречна трансплантация при пациенти с ОПН, отколкото при пациенти без ИПП ( $1.59 \pm 0.51$  mg DL-1) или при пациенти с ИПП, но без ОПН ( $1.60 \pm 0.63$  mg DL-1). Една година след бъбречна трансплантация креатининовият клирънс на тези три групи пациенти е бил  $39.5 \pm 15.5$ ,  $56.4 \pm 20.5$  и  $54.6 \pm 21.7$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, съответно. Четири години след бъбречна трансплантация средният креатининов клирънс на пациенти с ОПН е около 50% по-нисък от този на пациенти, които не развиват инфекции на пикочните пътища или пациенти, които са боледували от неусложнени ИПП [12, 17].

ОПН може да бъде следствие на по-интензивна имunosупресия при пациенти с остро отхвърляне [17]. Епизоди на остро отхвърляне след ОПН показват, че ОПН може да задейства имуностимулиращ отговор [17], което също е било експериментално демонстрирано при мишки, третираны с различни микробни лиганди.

Има доказателства, че асимптомната бактериурия може да бъде свързана с повишение на нивото на серумния креатинин и увредена бъбречна функция [5, 16]. Едно от обясненията за тези на пръв поглед противоречиви констатации са последните открития, че *E. coli* щамове, показващи различни фактори на вирулентност като P-fimbriae и O серотип може да бъдат патогенни и по този начин опасни за трансплантирания бъбрек [18]. Тези бактерии могат да предизвикат субклинични възпалителни реакции, което в крайна сметка води до прогресивно увреждане на алографта. Този механизъм бе предложен от Ciszek et al., които установяват, че интерлевкин-8, като критичен възпалителен медиатор на пикочо-половата защита, се увеличава в урината на БТ пациенти с безсимптомна

бактериурия в сравнение с нетрансплантирани [5].

От друга страна, наскоро бяха представени данни, които показват, че в групата на БТ пациенти намалява функцията на присадката с профилактика по време на асимптомна бактериурия, което показва, че други ключови фактори са по-важни за определянето на съдбата на присадката [16].

Появата на асимптомна кандидурия изисква агресивно лечение, тъй като гъбична инфекция на пикочните пътища може да доведе до сериозни усложнения, включително загуба на присадката и смърт на пациента [16].

### РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕТО НА ИПП

Много от рисковите фактори за инфекция на пикочните пътища при БТ са подобни на тези в общата популация. По същия начин анатомични особености предразполагат към ИПП – застой на урината, рефлукс и камъни, които са позиявени при БТ реципиенти [7].

Потенциалните рискови фактори, участващи в развитието на инфекции на пикочните пътища след бъбречна трансплантация включват:

- Женски пол
- Напреднала възраст
- Съществуващи инфекции на пикочните пътища преди трансплантацията
- Продължителен период на хемодиализа преди трансплантацията
- Имunosупресия
- Епизоди на остро отхвърляне
- Нарушена функция на присадката
- Катетър в пикочния мехур постоперативно
- Технически усложнения, свързани с анастомозата на уретера
- Интраоперативни уретрални стентове
- Хирургична манипулация на присадката (алографт, травма)
- Замърсен разтвор за перфузия на присадката
- Захарен диабет
- Анамнеза за везикоуретрален рефлукс
- Анамнеза за бъбречна поликистоза
- Трупен донор
- Шистозомиаза.

Chuang и др. [4] са идентифицирали няколко характеристики на пациента – женски пол, напреднала възраст, везикоуретрален рефлукс, азатиоприн и трупни донори, които са независимо свързани с повишен риск от развитието на инфекции на пикочните пътища след бъбречна трансплантация. В проучването на Dantas и др. [6], рисковите фактори за ИПП след трансплантация в многовариантен анализ включват: трупен донор,

продължителност на катетеризация на пикочния мехур, продължителност на хоспитализацията преди инфекцията и промени в първоначалната имunosупресивна терапия поради остро отхвърляне. Рискът от развитие на бактериурия се увеличава с приблизително 5% с всеки изминал ден при уретралния катетър на пикочния мехур. Поради това се препоръчва най-ранното възможно отстраняване на катетъра от пикочния мехур и това може да доведе до спад в ИПП. Жените с БТ имат статистически значимо по-висока честота на инфекции на пикочните пътища в сравнение с трансплантираните мъже [4]. В проучването на Chuang и др. [4] 68% от жените, но само 30% от мъжете са имали поне един епизод на ИПП след трансплантацията. Би било интересно да се знае честотата на ИПП преди трансплантацията във всяка популация. От друга страна, Dantas и др. [6] не открива свързана с пола разлика в честотата на ИПП след трансплантация по време на хоспитализация в ранния посттрансплантационен период.

Напредналата възраст е призната като независим рисков фактор за развитието на ИПП след трансплантация. В проучването на Chuang и др. [4] 55% от пациентите, които са на 65-годишна възраст или повече, развиват ИПП след трансплантация с 30% повече в сравнение с пациентите, които са под 30 години. Бъбречни трансплантации при пациенти в напреднала възраст са често свързани с по-високо ниво на заболяемост от това, наблюдавано при млади.

Trouillhet и др. [23] сравняват 40 БТ пациенти на възраст над 65 години с 40 контроли (по-млади) между януари 2000 г. и август 2002 г. Инфекции са наблюдавани при 32 случая (80%), но само при 14 контроли (32%) по време на проследяването. Инфекции на пикочните пътища с *E. coli* (26 срещу 6) или с *Enterococcus faecalis* (9 срещу 3) са често наблюдавани при възрастните реципиенти в сравнение с по-младите [23]. Нарушения на клетъчния имунитет, евентуално по-ниска толерантност към имunosупресията заедно с имунокомпрометиращи съпътстващи заболявания като захарен диабет също могат да допринесат за значително по-висок процент на бактериални инфекции при напреднала възраст.

Потискането на имунната система като цяло увеличава възможността за инфекция, включително ИПП. Интересното е, че третиране с антиметаболити като азатиоприн или микофенолат мофетил содиум, могат да доведат до по-висока честота на инфекции на пикочните пътища [4]; също индукционна терапия с моноклонални антитела. Последните проучвания върху имунобиологичната защита на уринарния тракт демонстрират изключително сложен молекулярен механизъм и

навеждат на мисълта за антиген-специфичен отговор срещу пикочните микробни антигени и правят правдоподобна пряката връзка между ИПП и имunosупресията.

Уретеровезикалните анастомози след БТ са постоянно рефлуксогенни. В проучването на Chuang и др. [4], везикоуретералният рефлукс увеличава относителния риск за развитие на ИПП в популацията на БТ. Erturk и др. [10] отчитат по-висока честота на инфекции на пикочните пътища за среден период от 54 месеца при пациенти с бъбречна трансплантация с анамнеза за везикоуретерален рефлукс. В някои центрове за трансплантация на бъбрек може да има сравнително висок процент на урологични усложнения. В тези случаи пациенти с бъбречна трансплантация могат да се възползват от дабъл джей уретералните стентове, което значително намалява изтичането на урината и риска от обструкция на уретера [3]. Въпреки това се наблюдава значително увеличаване на ИПП, когато подобни стентове са оставяни за по-дълго от 30 дни след бъбречна трансплантация в сравнение с нивото им след бъбречна трансплантация без поставяне на стентове. Тези данни предполагат, че стентът трябва да се премахне в рамките на 4 седмици след поставянето [3].

Не е ясно дали захарният диабет увеличава [3] или не влияе [4, 22] върху риска за ИПП при бъбречна трансплантация. Освен това след БТ състоянието на хипергликемия или новопоявил се диабет е често като основна последица на имunosупресивната терапия. Следователно са необходими по-нататъшни проучвания, за да се изясни този сложен въпрос. Въпреки това захарният диабет е силно свързан с гъбично медиран ИПП, обикновено от инфекция с кандида албиканс [2]. В последни проучвания Sadeghi et al. [21] установяват полово свързан модел на уринарните цитокини при БТ реципиенти. Противовъзпалителният разтворим интерлевкин-2-рецепторен антагонист (sIL-2RA) е със значително по-висока стойност при жени, отколкото при мъже, особено при жени с бактериурия, докато провъзпалителните цитокини IL-6 и IL-8 са с по-високи стойности при БТ мъже с бактериурия. В допълнение екскрецията на sIL-2RA и sIL-6R е значително по-висока при БТ мъже с левкоцитурия, отколкото при тези без левкоцитурия. Освен това бактериурията при мъжете се свързва с по-високи дози имunosупресивна терапия. Това довежда до извода, че БТ мъже имат по-силно изявен възпалителен отговор с цитокини от жените [21]. Повишени пикочни нива на IL-6 екскреция са докладвани при имунокомпетентни възрастни и деца с инфекции на пикочните пътища. Бактериурията е придружена от повишаване

на пикочните IL-6 нива, които се продуцират локално, най-вероятно от реналните фибробласти, макрофаги и/или бъбречни епителни клетки [13]. Хипотетично е доказано, че разликата в модела на цитокиновия отговор също може да играе роля в защитата на здравите срещу чувствителни индивиди, което се потвърждава и от последните научни открития, демонстриращи химиокин-рецепторен полиморфизъм като ген за чувствителност, водещ до инфекция на пикочните пътища при жените [21]. Нивата на IL-8 са по-високи в урината на пациенти с асимптомна бактериурия, които са претърпели трансплантация, в сравнение с контролите. Установено е, че повишената концентрация на IL-8 е израз на възпалителен процес, който би могъл в крайна сметка да доведе до изразена увреда на присадката [5].

### УСЛОЖНЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ИПП

Инфекциите на пикочните пътища при БТ е по-вероятно да бъдат клинично безсимптомни в сравнение с неимунокомпрометирани пациенти, и не водят до изграждане на типичен възпалителен отговор към инфекцията, предимно като следствие на имunosупресията. От друга страна, ИПП често се свързват с ОПН и бързо развиваща се бактериемия, потенциално прогресираща до пълно разгърната картина на уросепсис, особено по време на ранния посттрансплантационен период. Затова е необходимо внимателно наблюдение, за да се идентифицират и елиминират тези инфекции. Важно е да се отбележи, че ИПП са най-честият източник на бактериемия при БТ реципиенти [11, 14]. Те са изложени на особено висок риск от ИПП в първия месец след трансплантацията, когато бактериемията, свързана със смъртност, е около 11%. В проучването на Chuang и др. [4], девет от 10 пациенти, починали от сепсис, са имали посттрансплантационни ИПП. В проучването на Trzeciak и др. [24] инфекциите са най-честата индикация за приемане в спешното отделение (77/217, 35%) и ИПП и пневмония са най-честите инфекции. Девет от 77 пациенти (11.7%) с инфекции развиват тежък сепсис [24]. Най-честият източник на сепсис при пациенти с БТ са пикочните пътища. Интересно е да се отбележи, че ИПП не увеличават риска за загуба на присадения бъбрек, но са значително свързани с повишена смъртност. В контраст, посттрансплантационният ОПН е свързан с увреждане на дългосрочната алогографтна функция, но не и със смъртност на пациентите [17]. При деца рискът за загуба на присадката след ранни ИПП, определени като настъпили < 6 месеца след БТ, е повишен [коригиран с коефициент на риск (AIP) 5,47; P <

0.001], но не и след късни инфекции на пикочните пътища, определени като настъпили  $\geq 6$  месеца след трансплантацията. Рискът за смърт след трансплантацията не се е повишил значително след всяка ранна или късна инфекция на пикочните пътища.

Има противоречиви данни за ИПП, възникнали късно след бъбречната трансплантация. Някои автори съобщават, че те са по-скоро "доброкачествени". Други изследвания показват, че много пациенти с късни ИПП се презентират с напреднала инфекция. Ретроспективни данни, получени от United States Renal Data System (USRDS) от 28 942 пациенти в САЩ, доказват, че ИПП, настъпили късно след бъбречна трансплантация, са били независимо свързани с повишен риск от последваща смърт на реципиента и загуба на присадката [1]. В тази връзка е доказано, че и в две групи – БТ и диализно болни, които развиват инфекции и септицемия, са изложени на повишен риск от смърт от различни причини, включително сърдечно-съдови заболявания, сравнено с пациенти, които не развиват инфекции след трансплантацията. Muler et al. [15] установяват, че пациенти, които са имали хронично отхвърляне, показват значително по-висока честота на ИПП повече от 2 години след бъбречна трансплантация. Giral и др. [12] намират, че ранни, а не късни, повтарящи се ОПН са значително свързани със загуба на присадката вероятно чрез предизвикване или ускоряване на нейното фиброзиране. Munoz съобщава, че ИПП, проявяващи се 6 месеца след БТ, се свързват с ниво на серумния креатинин > 2 mg/DL и висока доза стероид (> 20 mg ден), няколко вида наркотици, имunosупресия и хронични вирусни заболявания [16].

В проучването на Dupont et al. [9] 87,5% от пациентите с късни рецидивиращи ИПП след БТ са жени. Първи епизоди на ИПП в това проучване са наблюдавани средно 24 месеца след трансплантацията. Всички пациенти са имали най-малко три документирано доказани инфекции или средно шест инфекции на пикочните пътища на пациент. Двадесет и четири пациенти (75%) са били с фокални дефекти на бъбречната кора [15]. Интересното е, че 87% (13/15) от пациентите с рефлукс имат фокусни дефекти на кората, доказано с 99 MTC-DMSA СПЕКТ сканиране, а също и 65% (11/17) от пациентите с анамнеза за ИПП, но без доказателства за везикоуретрален рефлукс, имат такива дефекти [9]. Рефлукс в присадката се дължи на загуба на инервация и е честа находка – до 86%. Това не означава непременно компрометиране функционирането на присадката или предиспозиция.

### ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ИПП ПРИ БТ РЕЦИПИЕНТИ

По-голямата част от центровете рутинно използват антимикробна профилактика след БТ в рамките на първите 6 месеца. В рандомизирано контролирано проучване профилактика с високи дози (320/1600 mg дневно в две разделени дози) TMP-SMZ намалява броя на ИПП по време на първия месец след БТ на 25% в сравнение с 49,2% при пациенти на умерена (160/800 mg) или ниска доза (80/400 mg) TMP-SMZ дневно [18]. Това проучване потвърждава предишни резултати от Fox et al. [11], че дневна доза от 320/1600 mg TMP-SMZ е ефективна профилактична мярка след бъбречна трансплантация [6, 18]. Valera et al. [25] оценяват проспективно всички ИПП при 161 БТ реципиенти от юли 2003 до юли 2005 г. Всички пациенти са получили профилактика със Sulfadoxine-primetamin. Пациенти с асимптомна бактериурия са изключени. В това проучване 41 пациенти (25%) са претърпели най-малко един епизод на ИПП. Най-често клиничните характеристики включват неусложнени остри бактериални цистити (71 епизода, 77%). Въпреки това в 21 епизода (23%) от ОПН се наблюдава ниска ефикасност на такава профилактика при БТ пациенти. Микроорганизмите причинители са били *E. coli* в 41 случая (71%). Беше доказано че дългосрочната антибиотична профилактика намалява честотата на ИПП и заедно с хоспитализацията на пациентите води в крайна сметка до по-висока ефективност на разходите чрез този подход. Както и в общата популация, увеличаването на резистентността на *E. coli* срещу TMP-SMZ (около 60 до 100%) и ципрофлоксацин (до 75%) при бъбречна трансплантация е евентуално свързано с използването на TMP-SMZ като рутинна профилактика срещу *Pneumocystis jirovecii* и използването на мощния ефект на флуорохинолоните срещу бактерии от клас *Enterobacteriaceae*, особено *E. coli*, е дискуссионно. Освен това се появяват бактериални щамове, резистентни към множество антибиотици, включително широкоспектърни, като цефалоспорици и флуорохинолони. Поради това остава под въпрос дали дългосрочната антибиотична профилактика засяга оцеляването на присадката и пациента след бъбречна трансплантация [4].

Тъй като инфекциите на пикочните пътища при пациенти с бъбречна трансплантация не винаги са клинично очевидни и могат бързо да прераснат в ОПН, бактериемия и дори уросепсис, следтрансплантационните ИПП се третират първоначално с широкоспектърни емпирични антибиотици, които обхващат както Грам(-), така и Грам(+) бактерии. Специфичната терапия след това започва, когато резултатите от урокултурата станат готови и установим, след повторна урокул-

тура, че патогенът е ликвидиран след по-продължително проследяване.

Нискоетажни инфекции на уринарния тракт, без признаци за значителни оплаквания от страна на пациента (неразположение, генерализиран дискомфорт) или сепсис (треска, хипотония), могат да бъдат лекувани амбулаторно. Но най-малкото клинично съмнение за ОПН изисква хоспитализация и прилагане на интравенозни антибиотици, заедно с адекватни вливания.

Въпреки че има съобщения да се започне антибиотична терапия на пиелонефрита на присадката с най-малко два антибиотика, в нашия център се започва с един антибиотик, притежаващ широк спектър на действие. Това се прави въз основа на характеристиката на регионалните микроорганизми, доминирани от Грам(-) бактерии.

Не съществуват общи препоръки относно продължителността на антибиотична терапия на ИПП след трансплантация. Налага се подходът, че началните инфекции на пикочните пътища трябва да бъдат лекувани в продължение на 10-14 дни и ако уретералният стент е налице, тогава той трябва да се отстрани и да се направи отново урокултура.

Също така се препоръчва късно възникналите ИПП след трансплантацията да се лекуват в продължение на 5-7 дни. Долноетажните ИПП с клинични прояви на ОПН обаче трябва да бъдат лекувани най-малко 10-14 дни и пациенти с уросепсис – най-малко в продължение на 14-21 дни. Ако след трансплантация ИПП рецидивират, незабавно трябва да бъдат извършени допълнителни изследвания, включително образни: КТ на бъбреците (камъни, усложнени кисти), КТ-РЕТ (инфектирана киста?), както и урологични изследвания, като цистоскопия, изследване на уродинамиката и микционна цистография (рефлукс, дисфункция на пикочния мехур) преди започване на продължителен курс АБ терапия (до 3 месеца или дори повече).

Използването на червена боровинка, което предполагаемото предотвратява адхезията на уропатогенните бактерии към уроепитела, е възможно при пациенти с БТ [13]. Не съществуват сигурни данни по този въпрос, но в общата популация използването на локални естрогени успешно довежда до намаляване на ИПП при жени в менопауза. Ниско вагинално рН, продуцирано от лактобацилус (вагинално колонизиращ), може да намали значително рецидивите на инфекции на пикочните пътища. Не съществуват данни за тези възможности за лечение при пациенти с бъбречна трансплантация.

Появата на гъбична инфекция на пикочните пътища първоначално изисква отстраняване на съществуващи катетри и стентове и мощно противогъбично лечение. В тази връзка се прилага ос-

новно флуконазол. Амфотерицин не се използва в много центрове, тъй като новите противогъбични съединения като вориконазол, посаконазол и каспофунгин станаха достъпни, въпреки че системни данни за тяхната безопасност и ефикасност при пациенти с бъбречна трансплантация липсват [7].

### ОБОБЩЕНИЕ

Инфекциите сами по себе си все още са един от най-важните проблеми при бъбречната трансплантация. ИПП могат да компрометират функционирането на присадката. Различни фактори определят честотата и тежестта на инфекциите на пикочните пътища след трансплантация. Микробната инвазия към приемащия организъм може да протече като асимптомна бактериурия. В момента обаче няма данни, които да подкрепят антибиотична терапия в тези случаи, с изключение на бременни с бъбречна трансплантация. В нашия трансплантационен център се извършва лечение и на асимптомната бактериурия, тъй като тя често може да прерасне в ОПН, да хронифицира, както и да доведе до разгърнатата картина на уросепсис. Ако има съмнение за инфекция на пикочните пътища, се започва с начална емпирична антибиотична терапия. Индивидуализацията на съответната терапия чрез внимателно намаляване (промяна на един или повече от имunosупресорите) може да помогне да се постигне по-ефективно използване на антимикробния медикамент при реципиента. Един от важните моменти в лечението на инфекциите на пикочните пътища след трансплантацията е внимателна и селективна употреба на антибиотиците поради нарастване честотата на мултирезистентни уропатогенни щамове. Последните данни показват, че пиелонефритите при трансплантирани реципиенти за разлика от уроинфекциите с по-нискоетажна локализация могат да бъдат причинно свързани с нарушена функция на алографта и евентуално пониска преживяемост на пациентите. Неяснотата относно необходимостта от дългосрочна профилактика и непознатото въздействие на асимптомната бактериурия във връзка с усъвършенстването на профилактиката и лечението на ИПП прави бъдещи проучвания на посттрансплантационните ИПП особено важни.

### Библиография

- Abbott, K. C. et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. – *Am. J. Kidney Dis.*, **44**, 2004, 353-362.
- Alangaden, G. J. et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. – *Clin. Transplant.*, **20**, 2006, 401-409.
- Almond, P. S. et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. – *Transplantation*, **55**, 1993, 752-756; discussion 756-757.
- Chuang, P., C. R. Parikh et A. Langone. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. – *Clin. Transplant.*, **19**, 2005, 230-235.
- Ciszek, M. et al. Urine cytokines profile in renal transplant patients with asymptomatic bacteriuria. – *Transplantation*, **81**, 2006, 1653-1657.
- Dantas, S. R. et al. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. – *J. Hosp. Infect.*, **63**, 2006, 117-123.
- De Souza, R. M. et J. Olsburgh. Urinary tract infection in the renal transplant patient. – *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, **4**, 2008, 252-264.
- Diehl, S. et M. Rincón. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. – *Mol. Immunol.*, **39**, 2002, 531-536.
- Dupont, P. J. et al. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. – *Transplantation*, **84**, 2007, 351-355.
- Erturk, E. et al. Outcome of patients with vesicoureteral reflux after renal transplantation: the effect of pretransplantation surgery on posttransplant urinary tract infections. – *Urology*, **51**, 1998, 27-30.
- Fox, B. C. et al. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. – *Am. J. Med.*, **89**, 1990, 255-274.
- Giral, M. et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. – *Kidney Int.*, **61**, 2002, 1880-1886.
- Jepson, R. G. et J. C. Craig. A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. – *Mol. Nutr. Food Res.*, **51**, 2007, 738-745.
- Martinez-Marcos, F. et al. Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutive patients. – *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **13**, 1994, 1023-1028.
- Müller, V. et al. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? – *J. Urol.*, **159**, 1998, 1826-1829.
- Muñoz, P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. – *Clin. Infect. Dis.*, **33**, 2001, S53-57.
- Pellé, G. et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. – *Am. J. Transplant.*, **7**, 2007, 899-907.
- Rice, J. C. et al. Renal allograft injury is associated with urinary tract infection caused by *Escherichia coli* bearing adherence factors. – *Am. J. Transplant.*, **6**, 2006, 2375-2383.
- Rice, J. C. et al. Pyelonephritic *Escherichia coli* expressing P fimbriae decrease immune response of the mouse kidney. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, **16**, 2005, 3583-3591.
- Rubin, R. H. Infectious disease complications of renal transplantation. – *Kidney Int.*, **44**, 1993, 221-236.
- Sadeghi, M. et al. Strong inflammatory cytokine response in male and strong antiinflammatory response in female kidney transplant recipients with urinary tract infection. – *Transpl. Int.*, **18**, 2005, 177-185.
- Takai, K. et al. Urinary tract infections following renal transplantation. – *Clin. Transplant.*, **12**, 1998, 19-23.
- Troillet, I. et al. Influence of age in renal transplant infections: cases and controls study. – *Transplantation*, **80**, 2005, 989-992.
- Trzeciak, S. et al. Infections and severe sepsis in solid-organ transplant patients admitted from a University-based ED. – *Am. J. Emerg. Med.*, **22**, 2004, 530-533.
- Valera, B. et al. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. – *Transplant. Proc.*, **38**, 2006, 2414-2415.