

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ОДНОГО ЦЕНТРА

Отан Е., Уста С., Айдин Ц., Каракас С., Унал Б., Мамедов Р., Кайалл Ц., Юилмаз С.
 Университет Иненю (ректор – проф. Джемил Челик), Институт трансплантации печени, г. Малатья, Турция

Цель исследования – провести ретроспективный анализ заболеваемости и характер инфекции, а также возможных прогностических факторов летальности в условиях одного центра. **Материалы и методы исследования.** Ретроспективно были изучены результаты лечения 220 пациентов с трансплантацией печени в период между августом 2011 года и августом 2012-го. У 30 пациентов наблюдались инфекционные осложнения с положительными результатами посевов в первый месяц интенсивной терапии в условиях одного центра. **Результаты исследования.** В течение первого месяца пребывания в отделении интенсивной терапии после операции 30 (13,63%) пациентов имели по крайней мере одну инфекцию. Общее число случаев инфекции было 68. Смертность среди инфицированных пациентов составила 53,3% (n = 16). Среди этих инфекций 25 (36,76%) были интраабдоминальными. Восемнадцать из 30 пациентов (60%) были инфицированы одним возбудителем. Одиннадцать пациентов (36,66%) имели один эпизод инфекции. Микроорганизмы были грамотрицательными в 52 (76,47%) случаях, грамположительными в 14 (20,58%) случаях, остальные 2 случая (2,94%) инфекций были обусловлены кандидозом. Среди возможных факторов риска, влияющих на смертность, была статистически достоверно выявлена (p < 0,001) связь между количеством тромбоцитов и летальностью пациентов. **Заключение.** Инфекции являются одними из предотвратимых факторов риска смертности и заболеваемости после трансплантации печени. Наши данные свидетельствуют о значимой связи между тромбоцитопенией и смертностью среди инфицированных пациентов. Дальнейшие исследования, посвященные этому вопросу, внесут весомый вклад в клиническое ведение таких больных в будущем.

Ключевые слова: пересадка печени, инфекция, иммуносупрессия, интенсивная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени является общепризнанным методом лечения больных с заболеваниями печени в терминальной стадии. Одной из характерных особенностей и условием успешного лечения таких больных является необходимость применения иммунодепрессантов на протяжении остального периода жизни. Однако с применением такого рода препаратов возникает проблема инфекционных осложнений, которые, по данным некоторых авторов, являются одними из самых частых в послеоперационном периоде и приводят к повышению уровня смертности [1]. Положение таких пациентов усложняется специфичностью данной операции, а также тем фактом, что большинство больных имеют инфекционные осложнения еще в дооперационном периоде [1]. Большинство эпизодов бактеремии встречаются в течение первых трех месяцев после операции, и частота их находится в пределах от 33 до 68% [1, 2]. Смертность после операции трансплантации печени от инфекционных осложнений составляет, по разным данным, от 30 до 53% [3, 4].

Целью данного исследования явилось выявление частоты и характера инфекционных осложнений, а также некоторых прогностических факторов, влияющих на послеоперационную летальность

больных после ортотопической трансплантации печени (ОТП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно были анализированы результаты 220 больных, находившихся на лечении в период с августа 2011-го по август 2012 года. Пациентов с первичной трансплантацией печени, у которых посева дали положительный результат в течение первого месяца после операции в отделении реанимации и интенсивной терапии (РИТ), было 30. Пациенты, получавшие антибиотикотерапию в дооперационном периоде, и пациенты, которые были повторно госпитализированы с инфекционными осложнениями в другие отделения, были исключены из исследования.

Ретроспективно были проанализированы возраст, пол, этиология заболевания, вид трансплантации (от живого донора, трупная пересадка), характер операции (экстренная, плановая), режим иммуносупрессии, количество лейкоцитов, тромбоцитов, показатели функциональной активности печени в день положительного ответа посева, шкала MELD, наличие сахарного диабета, вид инфекции, а также характер и область поражения.

Протокол применения иммуносупрессантов и антибиотикотерапия

Режим антибиотикотерапии у больных без наличия инфекционных осложнений в анамнезе состоял из дооперационного назначения ампициллина сульбактама в дозировке 1000 мг внутривенно каждые 4 часа. Этот режим продолжался в послеоперационном периоде дважды в день в течение 48 часов и прекращался в случаях отсутствия признаков инфекции.

Лечение метилпреднизолоном начиналось в отделении реанимации и интенсивной терапии в дозе 100 мг в день и регулировалось в соответствии с функциональным состоянием печени. На третьи сутки послеоперационного периода при отсутствии противопоказаний назначался такролимус по 2 мг в день или циклоспорин по 200 мг в день.

Микробиологический анализ

Посевы крови были исследованы системой с автоматическим ростом и распознаванием культуры (BACTEC™ Instrumented blood culture systems Sparks, MD, USA). Для тестирования образцов использовались конвенциональные методы. Антибиотикочувствительность определялась минимумом концентрации препарата, при котором наблюдалась задержка роста инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 220 больных большую часть составили мужчины – 121 (55%), женщин – 99 (45%). Средний возраст больных составил 41,07 ± 17,89 лет. Больных,

которым была проведена пересадка печени от живого донора, было 166 (75,45%), трупная пересадка печени была проведена 54 больным, что составило 24,54%. 132 (60%) пациента были прооперированы в экстренном порядке по поводу острой печеночной недостаточности, остальные 88 пациентов, что составило 40%, были оперированы в плановом порядке. Общее количество инфекционных осложнений составило 68. В течение первого месяца в отделении РИТ у 30 (13,63%) больных при положительном посеве была обнаружена как минимум одна инфекция. Из них 17 (56,7%) были мужчины и 13 (43,3%) – женщины. Средний возраст этих больных составил 37,77 ± 21,08 лет. Летальность в этой группе больных составила 53,3% (n = 16). 25 (36,76%) инфекционных эпизодов были связаны с интраабдоминальным поражением. 18 (60%) из 30 больных были инфицированы одним микроорганизмом. 11 пациентов (36,66%) имели один эпизод инфицирования. Из высеянных микроорганизмов в 52 (76,47%) случаях была выявлена грамотрицательная флора, грамположительная – в 14 (20,58%) случаях, в остальных 2 (2,94%) случаях был выявлен кандидоз (табл. 1, 2).

Таблица 1

Локализация инфекции

Локализация	n	%
Интраабдоминальная	25	36,76
Инфекция поверхностных слоев	3	4,41
Кровь	24	35,29
Моча	7	10,29
Мокрота	4	5,88
Катетеры	5	7,35
Общее количество	68	100

Таблица 2

Результаты посевов различных локализаций

Микроорганизмы (грам + или грам –)	Мокрота n (%)	Кровь n (%)	Моча n (%)	Хирургическая инфекция		Катетеры n (%)	Общее количество n (%)
				Глубокая n (%)	Поверхностная n (%)		
<i>Pseudomonas</i> (–)	1 (1,47)	3 (4,41)	–	–	–	–	4 (5,88)
<i>E. coli</i> (–)	–	3 (4,41)	1 (1,47)	6 (8,82)	–	2 (3,03)	12 (17,64)
<i>Acinetobacter</i> (–)	3 (4,41)	8 (11,76)	1 (1,47)	8 (11,76)	1 (1,47)	1 (1,47)	22 (32,35)
<i>Clebsiella</i> (–)	1 (1,47)	3 (4,41)	2 (3,03)	4 (5,88)	1 (1,47)	1 (1,47)	12 (17,64)
<i>Enterococ</i> (+)	–	4 (5,88)	1(1,47)	3 (4,41)	–	1 (1,47)	9 (13,23)
<i>Candida</i>	–	–	1(1,47)	1 (1,47)	–	–	2 (3,03)
<i>Strep</i> (+)	–	1 (1,47)	–	–	–	–	1 (1,47)
<i>S. aureus</i> (+)	–	1 (1,47)	–	–	1 (1,47)	–	2 (3,03)
<i>Proteus</i> (–)	–	–	1(1,47)	–	–	–	1 (1,47)
<i>Citrobacter</i> (–)	–	1 (1,47)	–	–	–	–	1 (1,47)
<i>Coag. (–) staph</i> (+)	–	–	–	2 (3,03)	–	–	2 (3,03)
Общее количество (n)	5 (7,35)	24 (35,29)	7 (10,29)	24 (35,29)	3 (4,41)	5 (7,35)	68

Для корреспонденции: Мамедов Руслан Айдын оглы. Адрес: Университет Ипоци, Институт трансплантации печени, 44280 Малатья, Турция
Tel: +905370466537. E-mail: rmamedov2001@yahoo.com

До-, интра- и послеоперационные состояния пациентов, способствующие повышению риска летальности, и инфекционные осложнения приведены в табл. 3–9.

Таблица 3

Микробиологическая картина пациентов без дооперационной госпитализации в анамнезе

Микроорганизм	Кровь	Моча	Катетеры	Общее количество
<i>E. coli</i>	1	1	1	3
Общее число	1	1	1	3

ОБСУЖДЕНИЕ

Бактериальные инфекции после трансплантации печени находятся среди лидирующих причин смертности больных. Более половины инфекционных осложнений приходится на первый месяц послеоперационного периода [5, 6]. По нашим результатам, инфекционные осложнения первого месяца после трансплантации в условиях РИТ составили 13,63%. Этот относительно низкий процент осложнений, как полагаем, связан с тем, что в нашем исследовании были исключены пациенты

Таблица 4

Результаты посева у больных с сахарным диабетом

Микроорганизмы	Кровь	Моча	Хирургическая инфекция		Катетеры	Общее количество
			глубокая	поверхностная		
<i>Pseudomonas</i>	–	–	1	–	–	1
<i>E. coli</i>	1	1	–	–	–	2
<i>Acinetobacter</i>	–	–	2	–	–	2
<i>Clebsiella</i>	–	–	–	–	1	1
<i>Enterococ</i>	1	–	–	–	–	1
<i>Candida</i>	1	–	–	–	–	1
<i>Strep</i>	1	–	–	–	–	1
<i>S. aureus</i>	–	–	1	–	–	1
Общее количество	4	1	4	–	1	10

Таблица 5

Микробиологическая картина пациентов с дооперационной госпитализацией в анамнезе

Микроорганизм	Мокрота	Кровь	Хирургическая инфекция		Катетеры	Общее количество
			глубокая	поверхностная		
<i>Pseudomonas</i>	–	1	–	–	–	1
<i>E. Coli</i>	–	1	1	–	1	3
<i>Acinetobacter</i>	–	3	5	–	–	8
<i>Clebsiella</i>	1	1	1	–	1	4
<i>Enterococ</i>	–	2	–	–	1	3
<i>Candida</i>	–	2	–	–	–	2
<i>Strep</i>	–	1	–	–	–	1
<i>S. aureus</i>	–	–	1	–	–	1
<i>Proteus</i>	–	1	–	–	–	1
<i>Citrobacter</i>	–	1	1	–	–	2
<i>Coag. (–) Staph</i>	–	–	1	–	–	1
Общее количество	1	13	10	–	3	27

Таблица 6

Результаты посева пациентов после ОТП от живого донора

Микроорганизмы	Мокрота	Кровь	Моча	Хирургическая инфекция		Катетеры	Общее количество
				глубокая	поверхностная		
<i>E. coli</i>	–	2	1	1	–	1	5
<i>Acinetobacter</i>	–	3	–	3	–	–	6
<i>Clebsiella</i>	1	1	–	1	–	1	4
<i>Enterococ</i>	–	2	–	–	–	–	2
<i>Candida</i>	–	2	–	–	–	–	2
<i>Strep</i>	–	1	–	–	–	–	1
<i>Proteus</i>	–	1	–	–	–	–	1
<i>Citrobacter</i>	–	1	–	1	–	–	2
<i>Coag. (–) Staph</i>	–	–	–	2	–	–	2
Общее количество	1	13	1	8	–	2	25

Таблица 7

Результаты посева пациентов после трупной ОТП

Микроорганизмы	Кровь	Хирургическая инфекция		Катетеры	Общее количество
		глубокая	поверхностная		
<i>Pseudomonas</i>	1	–	–	–	1
<i>E. coli</i>	–	–	–	1	1
<i>Acinetobacter</i>	–	2	–	–	2
<i>Enterococ</i>	–	–	–	1	1
Общее количество	1	2	–	2	5

Таблица 8

Сравнение до- и послеоперационных факторов среди инфицированных пациентов, приводящих к летальности

Факторы	Группа погибших пациентов (n, %)	Группа выживших пациентов (n, %)	p
Сахарный диабет	5 (31,3%)	6 (42,9%)	0,51
Дооперационная госпитализация	15 (93,8%)	12 (85,7%)	0,46

Таблица 9

Сравнение возможных факторов риска, приводящих к летальности

Фактор риска	Группа погибших пациентов	Группа выживших пациентов	p
Лейкоциты	11230 ± 10690	8900 ± 4810	0,45
Тромбоциты	51750 ± 46393	108000 ± 92530	0,04*
AST	314,06 ± 52,5	290,79 ± 57,00	0,92
ALT	230,63 ± 78,0	200,64 ± 103,0	0,83
Общий билирубин	11,02 ± 9,64	5,56 ± 4,69	0,064
MELD	28,44 ± 13,74	25,07 ± 10,16	0,45

с антибиотикотерапией в дооперационном периоде и больные, повторно госпитализированные с инфекционными осложнениями в другие отделения. Хотя нами было выявлено преобладание грамположительной инфекции у пациентов, заметным при посеве крови оказалось увеличение количества инфекционных осложнений грамотрицательной флорой. При посеве крови грамотрицательные бактерии были выявлены в 75% случаев (n = 18). Предыдущие исследования показали тенденции и уязвимость больных с ОТП к инфекции в результате технической сложности проводимых операций и иммуносупрессии [1, 10]. В нашем исследовании эти условия привели к инфекции у 30 больных, где *Acinetobacter* был наиболее частым патогенным микроорганизмом (табл. 2). Катетерная инфекция описывается как наиболее частая причина бактериемии с частотой от 23 до 30%, со следующими за ними внутрибрюшной и билиарной инфекцией на уровне от 7 до 10% [2, 11]. В нашем случае катетеры стали причиной развития инфекционных осложнений в 7,35% случаев, в то время как глубокая хирургическая (интраабдоминальная) инфекция находилась на уровне 37,76%. Такая относительно высокая заболеваемость, как предполагается, связана со латентной инфекцией в брюшной полости, а не с врачебной ошибкой в диагностике в отделении РИТ, как отмечалось в предыдущих исследованиях [12]. Хотя существуют данные, касающиеся наблюдения и факторов риска инфекции в результате пересадки печени, ни в одном из них не был указан значительный фактор риска, который может служить в качестве мониторинга контроля смертности в случаях инфицирования донорских органов. В исследованиях Saner F.H. указывается, что легочные осложнения

значительно ухудшают результаты лечения больных после ОТП [13]. Наше исследование базировалось на результатах положительных посевов пациентов в основном из интраабдоминальных проб и проб крови. С другой стороны, диагноз пневмонии основывался при наличии легочных инфильтратов с клиническими симптомами инфекции нижних дыхательных путей даже без позитивного результата посева. Инфекции крови стоят на втором месте по встречаемости (табл. 1), некоторые из них являются результатом инфекции респираторного тракта, связанной с бактериемией. По нашим данным, инфекции, вызванные *Acinetobacter*, при любой локализации имеют наиболее высокий риск летального исхода. Исследование инфекций в крови среди реципиентов, проведенные Moreno A., подчеркивают, что инфекции, вызванные устойчивыми сразу к нескольким антибиотикам *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter baumannii*, приводят к значительно более высокой смертности, и увеличение указанных внутрибольничных инфекций является проблемой во всем мире [11]. Наши исследования показали сильную взаимосвязь между тромбоцитопенией и летальностью (табл. 9).

Мы полагаем, что количество тромбоцитов может быть фактором в оценке критериев летальности среди инфицированных пациентов после трансплантации печени.

Заявление о конфликте интересов

Настоящим мы подтверждаем, что конфликта интересов и финансовой поддержки, касающихся проводимой нами дискуссии, в материалах статьи нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim Y.J., Kim S.I., Wie S.H. Infectious complications in living-donor liver transplant recipients: a 9-year single-center experience. *Transplant Infectious Disease*. 2008; 10: 316–324.
2. Linares L., Garcia-Goz J.F., Cervera C. Early bacteremia after solid organ transplantation. *Transplantation proceedings*. 2009; 41: 2262–2264.
3. Patel R., Paya C.V. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10: 86–124.
4. Syndman D.R. Infection in solid organ transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 1999; 1: 21–28.
5. Rhee K.W., Oh S.H., Kim K.M. Early bloodstream infection after pediatric living donor liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2012; 44: 794–796.
6. George D.L., Arnow P.M., Fox A.S. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev. Infect. Dis.* 1991 May–Jun; 13 (3): 387–396.
7. Sganga G., Spanu T., Bianco G. Bacterial bloodstream infections in liver transplantation: etiologic agents and antimicrobial susceptibility profiles. *Transplantation Proceedings*. 2012; 44: 1973–1976.
8. Wade J.J., Rolando N., Hayllar K. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology*. 1995; 21: 1328–1336.
9. Soong R.S., Chan K.M., Chou H.S. The risk factors for early infection in adult living donor liver transplantation recipients. *Transplantation proceedings*. 2012; 44: 784–786.
10. Patel G., Huprikar S. Infectious complications after orthotopic liver transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012; 33: 111–124.
11. Moreno A., Cervera C., Gavaldá J. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am. J. Trans.* 2007; 7: 2579–2586.
12. Winston D.J., Emmanouilides C., Busuttill R.W. Infections in liver transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21: 1077–1189.
13. Saner F.H., Damink S., Pavlakovic G. Pulmonary and blood stream infections in adult living donor and cadaveric liver transplant patients. *Transplantation*. 2008; 85 (11): 1564–1568.