

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ И СВОЙСТВА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОРТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

Полухина О.В.¹, Гранов Д.А.¹, Суборова Т.Н.²

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

² ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Проведено бактериологическое обследование 105 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени. Проанализированы частота развития инфекционных осложнений, спектр и чувствительность к антибактериальным препаратам возбудителей осложнений. Установлено, что изолированные или ассоциированные инфекционные осложнения развились у 24,8% обследованных пациентов. Среди возбудителей ранних инфекционных осложнений преобладали микромицеты *C. albicans*, поздних – полирезистентные грамотрицательные бактерии.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация печени, инфекционные осложнения, возбудители инфекционных осложнений, чувствительность к антибактериальным препаратам

INFECTIOUS COMPLICATIONS IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS: MORBIDITY AND PATHOGEN CHARACTERISTICS

Polukhina O.V.¹, Granov D.A.¹, Suborova T.N.²

¹ Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

² S.M. Kirov's Military Medical Academy, St. Petersburg

A bacteriological study of 105 patients after orthotopic liver transplantation was conducted. The frequency and etiology of infectious complications and antibacterial sensitivity were analyzed. We established that isolated or associated infectious reactions developed in 24.8% of the surveyed patients. The *C. albicans* fungus was found to be the agent which caused most of the early infectious complications. Late complications were induced by the multiresistant gram-negative bacteria.

Key words: orthotopic liver transplantation, infectious complications, infectious agents, antibacterial sensitivity.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ортотопическая трансплантация печени (ОТП) получила широкое распространение как метод лечения острых и хронических заболеваний печени и злокачественных опухолей [4]. В 2010 г. в России трансплантация печени выполнялась в 11 центрах, количество операций на 1 млн населения достигло 1,5 [1]. Инфекционные осложнения, развивающиеся у пациентов, перенесших ОТП, существенно осложняют течение

послеоперационного периода, увеличивают срок госпитализации, повышают экономические затраты на лечение, ухудшают прогноз послеоперационного периода и являются основной причиной неблагоприятного исхода. Инфекционные осложнения у данной группы пациентов трудно диагностировать в связи с невыраженностью клинических симптомов воспалительного процесса из-за развития иммунодепрессии вследствие основного заболевания и иммуносупрессивной терапии [3].

Статья поступила в редакцию 25.09.12 г.

Контакты: Гранов Дмитрий Николаевич, д. м. н., профессор, научный руководитель отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии РНЦРХТ

e-mail: elegranova@mail.ru

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить частоту развития и локализацию инфекционных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию печени, а также изучить спектр и чувствительность к антимикробным препаратам возбудителей этих осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено бактериологическое исследование образцов клинического материала 105 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени в РНЦРХТ в 1998–2012 гг. Все больные были изучены проспективно в соответствии с протоколом, который включал при спокойном течении послеоперационного периода обследование на третьи, пятые и седьмые сутки, а затем на второй и четвертой неделе после операции. В случае появления клинических признаков инфекционного процесса пациентов обследовали по индивидуальным программам.

Было исследовано 525 образцов клинического материала, в том числе кровь, отделяемое послеоперационных ран, содержимое дренажей, желчь, моча, аспират из трахеи, мокрота, фрагменты сосудистых катетеров. Посев клинического материала и выделение чистой культуры проводили в соответствии с нормативными документами. Для сокращения сроков идентификации возбудителя использовали хромогенные коммерческие среды CHROMagar Orientation, CHROMagar Candida (CHROMagar, Paris, Франция). Для быстрой идентификации *C. albicans* и дифференциации ее от других видов использовали тест на ростковую трубку, осуществляемый с 24-часовой культурой. Идентификацию микроорганизмов до вида по биохимическим свойствам проводили с помощью бактериологического анализатора Vitek-2 (bioMérieux, Франция). Для исследования крови и стерильных в норме жидкостей использовали бактериологический гематологический анализатор Vact/Alert 3D (bioMérieux, Франция). Чувствительность выделенных возбудителей определяли на бактериологическом анализаторе Vitek-2 (bioMérieux, Франция). Грамположительные бактерии (ГПБ) исследовали на чувствительность к ампициллину, бензилпенициллину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, оксациллину, цефокситину, эритромицину, клиндамицину, гентамицину, стрептомицину – 1000 мкг/мл (выявление высокого уровня резистентности для энтерококков), тетрациклину, тайгедиклину, ванкомицину, триметоприму/сульфаметоксазолу, линезолиду, рифампицину. Грамотрицательные бактерии (ГОб) исследовали на чувствительность к ампициллину, гентамицину, нетилмицину, амоксициллину / кла-

вулановой кислоте, амикацину, азтреонаму, цефазолину, цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму, цефоперазону/сульбактаму, ципрофлоксацину, имипенему, меропенему, колистину, триметоприму/сульфаметоксазолу. В ряде случаев для определения антибиотикорезистентности использовались E-тесты (bioMérieux, Франция) на агаре Мюллера–Хинтона (Oxoid, Великобритания). Штаммы энтеробактерий исследовали методом «двойных дисков» на наличие бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) согласно МУК 4.12.1890-04. Анализ результатов проводили при помощи программы WHONET, версия 5.4. Интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с критериями EUCAST.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 105 обследованных пациентов у 26 (24,8%) в раннем послеоперационном периоде развивались инфекционные осложнения (ИО), в том числе у 10 больных из 105 (9,5%) была выявлена бактериемия, у 13 (12,4%) – инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), у 12 (11,4%) развивалась инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ), у 8 (7,6%) – инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП). Всего у 26 пациентов были выявлены ИО сорока трех локализаций, в структуре которых преобладали ИМВП (30,2%) и ИОХВ (27,9%) (табл. 1).

Таблица 1

Частота развития и структура ИО у пациентов, перенесших ОТП

Вид ИО	Частота развития ИО у пациентов (n = 105)		Структура ИО (n = 43)	
	Абс.	%	Абс.	%
Бактериемия	10	9,52	10	23,26
ИМВП	13	12,38	13	30,23
ИОХВ	12	11,43	12	27,91
ИДП	8	7,62	8	18,60
Всего	43	40,95	43	100,0

У 15 из 26 пациентов (57,7%) было выявлено ИО одной локализации, у 11 (42,3%) – ассоциированные ИО, при этом у 6 (23,1%) – двух, у четверых (15,4%) – трех локализаций. У одного больного отмечалось последовательное развитие ИНДП, ИОХВ, ИМВП и бактериемии. Среди изолированных ИО чаще встречались бактериемия и ИМВП (у пяти пациентов), у двоих пациентов отмечалось сочетание бактериемии и ИМВП, ИОХВ и ИНДП или ИМВП, ИОХВ и ИНДП (табл. 2).

Из клинических образцов пациентов было выделено 58 неповторяющихся штаммов микроорганизмов, в том числе 18 штаммов (31,0%) ГПБ вось-

Таблица 2
Частота развития ИО разной локализации у пациентов, перенесших ОТП

Локализация инфекционного осложнения	Инфекционное осложнение	Число пациентов с ИО	
		Абс.	%
Изолированного	Бактериемия	5	19,23
	ИМВП	5	19,23
	ИОХВ	4	15,38
	ИНДП	1	3,85
Ассоциации ИО из двух видов	Бактериемия, ИМВП	2	7,69
	ИМВП, ИОХВ	1	3,85
	ИОХВ, ИНДП	2	7,69
	ИМВП, ИНДП	1	3,85
Ассоциации ИО из трех видов	Бактериемия, ИМВП, ИОХВ	1	3,85
	ИМВП, ИОХВ, ИНДП	2	7,69
	Бактериемия, ИОХВ, ИНДП	1	3,85
Ассоциации ИО из четырех видов	Бактериемия, ИМВП, ИОХВ, ИНДП	1	3,85
Всего пациентов		26	100

ми видов, 22 (38,0%) штамма ГОБ девяти видов и 18 штаммов (31,0%) микромицетов, относящихся к шести видам. Наиболее часто выделяли *C. albicans* (11 штаммов, 19,0%), *P. aeruginosa* (6 штаммов, 10,3%), *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. epidermidis* и *E. faecalis* (по 4 штамма, 6,9%) (рис.).

Развитие ИО было вызвано возбудителями разных таксономических групп, несколько чаще выделялись ГОБ, выявленные у 22 (84,6%) из 26 пациентов с ИО. У 18 (69,2) больных из образцов клинического материала были выделены ГПБ или грибы рода *Candida*. В развитии бактериемии с равной частотой участвовали возбудители всех трех групп. В моче чаще встречались грибы рода *Candida* (у 69,2% пациентов с ИМВП), в отделяемом послеоперационных ран – ГПБ (у 66,7%) и ГОБ (у 70% больных), в мокроте – ГОБ и грибы (табл. 3).

Анализ спектра микроорганизмов (включая повторно выделенные) позволил установить, что среди возбудителей, принимавших участие в развитии ИО в течение первых двух недель после ОТП, доля ГПБ составляла 25,6%, ГОБ – 23,3%. В этот период преобладали микромицеты, доля которых достига-

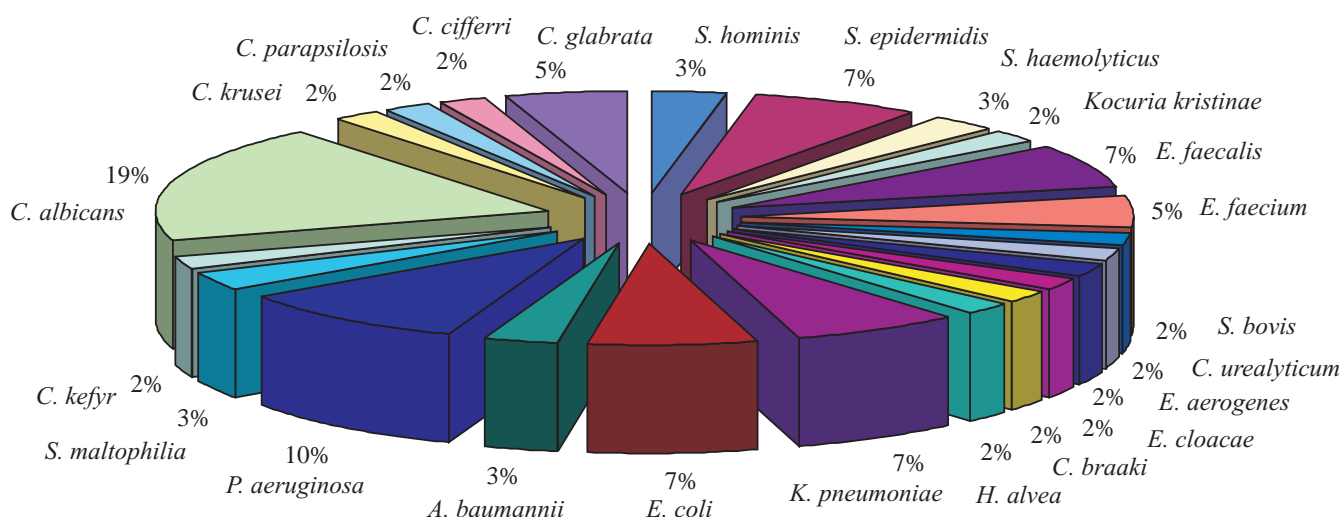


Рис. Спектр возбудителей ИО, выделенных от пациентов, перенесших ОТП (n = 58)

Таблица 3
Частота выделения возбудителей разных таксономических групп от пациентов, перенесших ОТП, с ИО разной локализации

Группы возбудителей ИО	Виды клинического материала							
	Кровь (n = 10)		Моча (n = 13)		Отделяемое ран, дренажей, желчь (n = 12)		Мокрота (n = 8)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ГПБ	5	50,0	5	38,5	8	66,7	0	0,0
ГОБ	6	60,0	3	23,1	9	75,0	5	62,5
Микромицеты	6	60,0	9	69,2	3	25,0	5	62,5

Таблица 4

Инверсия соотношения ГОБ и микромицетов среди возбудителей ИО у пациентов, перенесших ОТП, в течение первого месяца после операции

Группы возбудителей ИО	Сроки бактериологического исследования			
	0–15 сут (n = 43)		более 15 сут (n = 42)	
	Абс.	%	Абс.	%
ГПБ	11	25,58	10	23,81
ГОБ	10	23,26	22	52,38*
– в том числе ЭБ	5	11,63	12	28,57
– в том числе НГОБ	5	11,63	10	23,81
Грибы	22	51,16	10	23,81*

Примечание. * – $p < 0,01$

Таблица 5

Чувствительность к антибиотикам ГПБ, выделенных от пациентов с ИО после ОТП (n = 18)

Наименование антибиотика	Чувствительность					
	%R	%I	%S	%R 95% CI	MIC 50	MIC 90
Amoxicillin/Clavulanic acid	100	0	0	56,1–100	32	32
Ampicillin	73,3	0	26,7	44,8–91,1	16	32
Ciprofloxacin	72,7	0	27,3	39,3–92,7	4	8
Clindamycin	76,9	0	23,1	46,0–93,8	4	8
Erythromycin	92,3	0	7,7	62,1–99,6	8	8
Fosfomycin	50	0	50	2,7–97,3	8	128
Gentamicin	35,3	0	64,7	65,5–100	16	16
Gentamicin-High	35,3	0	64,7	15,3–61,4	256	256
Imipenem	92,3	0	7,7	62,1–99,6	16	16
Levofloxacin	73,1	0	26,9	52,0–87,7	8	8
Linezolid	0	0	100	0,0–14,6	2	4
Moxifloxacin	58,6	20,7	20,7	39,1–75,9	8	8
Oxacillin	100	0	0	65,5–100	0,5	4
Penicillin G	84,4	0	15,6	66,5–94,1	16	16
Rifampin	20	0	80	3,5–55,8	0,5	4
Streptomycin-High	0	0	100	51,9–92,6	256	256
Tetracycline	25,8	0	74,5	12,5–44,9	1	16
Tigecycline	0	0	100	0,0–30,1	0,125	0,25
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	100	0	0	78,1–100	48	384
Vancomycin	24,2	3	72,8	11,7–42,6	1	32

ла 51,2%. Спектр возбудителей ИО в более поздние сроки (более 15 суток) претерпевал качественные изменения. Если доля ГПБ не изменялась, то отмечалась инверсия соотношения ГОБ и микромицетов: доля ГОБ возрастала до 52,4% ($p < 0,01$), а микромицетов, напротив, сокращалась до уровня 23,8% ($p < 0,01$) (табл. 4). Таким образом, уже в ранние сроки после ОТП микромицеты принимают активное участие в развитии ИО у пациентов, перенесших ОТП.

Наиболее активными в отношении ГПБ были линезолид и тайгециклин (100% чувствительных штаммов). Установлена высокая чувствительность этой группы возбудителей к ванкомицину и тетрацикли-

ну. В то же время все штаммы стафилококков были метициллинрезистентными (табл. 5). В отношении штаммов энтеробактерий наиболее активными были карбапенемы, тетрациклин и колистин, доля продуцентов БЛРС составила 90% (табл. 6). Наибольшую активность в отношении штаммов НГОБ проявляли колистин и цефоперазон/сульбактам, доля штаммов, чувствительных к карбапенемам, не превышала 15% (табл. 7). Среди 18 выделенных штаммов микромицетов преобладали *C. albicans* (n = 11; 61,1%). Кроме того, в развитии инфекционных осложнений принимали участие штаммы *C. glabrata* (n = 3, 16,7%), *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* и *C. ciferri* (по одному случаю, 5,6%).

Таблица 6

**Чувствительность к антибиотикам энтеробактерий,
выделенных от пациентов с ИО после ОТП (n = 12)**

Наименование антибиотика	Чувствительность					
	%R	%I	%S	%R 95% CI	MIC 50	MIC 90
Amikacin	72,7	0	27,3	56,9–84,5	16	16
Amoxicillin/Clavulanic acid	97,7	0	2,3	86,2–99,9	32	32
Ampicillin	95,7	0	4,3	76,1–99,8	32	32
Aztreonam	87,5	0	12,5	60,4–97,8	64	64
Cefazolin	90	5	5	66,9–98,2	64	64
Cefepime	93,2	0	6,8	80,3–98,2	32	64
Cefoperazone/Sulbactam	86,2	3,4	10,3	67,4–95,5	64	64
Cefotaxime	94,1	0	5,9	78,9–99,0	64	64
Cefoxitin	92,9	0	7,1	64,2–99,6	32	64
Ceftazidime	93,2	0	6,8	80,3–98,2	64	64
Ciprofloxacin	88,9	0	11,1	75,2–95,8	4	4
Colistin	7,9	0	92,1	2,1–22,5	0,5	0,5
Gentamicin	86,4	0	13,6	72,0–94,4	16	16
Imipenem	0	0	100	1,8–19,4	1	4
Meropenem	0	0	100	0,1–15,1	0,25	4
Netilmicin	82,9	0	17,1	67,3–92,3	16	32
Tetracycline	0	0	100	0,0–80,2	1	2
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	100	0	0	88,0–100	384	384

Таблица 7

**Чувствительность к антибиотикам НГОб,
выделенных от пациентов с ИО после ОТП (n = 10)**

Наименование антибиотика	Чувствительность					
	%R	%I	%S	%R 95% CI	MIC 50	MIC 90
Amikacin	71,9	0	28,1	53,0–85,6	64	64
Cefepime	69,7	0	30,3	51,1–83,8	32	64
Cefoperazone/Sulbactam	0	20	80	0,0–34,5	8	16
Ceftazidime	86,2	0	13,8	67,4–95,5	32	64
Ciprofloxacin	72,7	0	27,3	54,2–86,0	4	4
Colistin	0	0	100	0,0–15,0	0,5	1
Doripenem	100	0	0	31,0–100	4	8
Gentamicin	72,7	0	27,3	54,2–86,0	16	16
Imipenem	84,8	0	15,2	67,3–94,3	16	16
Levofloxacin	90,9	0	9,1	57,1–99,5	2	8
Meropenem	86,2	3,4	10,3	67,4–95,5	16	16
Netilmicin	78,3	0	21,7	55,8–91,7	16	32
Ticarcillin/Clavulanic acid	75	0	25	21,9–98,7	128	128
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	92,9	0	7,1	64,2–99,6	384	384

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Бактериальные и грибковые инфекции у больных, перенесших ОТП, представляют собой серьезную угрозу. Они начинают развиваться уже в течение первых недель после трансплантации, а их частота зависит от применения глюкокортикоидов до трансплантации, продолжительности предшествующей антибиотикотерапии и характера иммуносупрессивной терапии после трансплантации и разли-

чается в различных медицинских учреждениях, выполняющих эти операции [3, 5].

Бактериологическое обследование 105 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени в РНЦРХТ в 1998–2012 гг., проведенное с использованием протокола, который включал исследование на третьи, пятые и седьмые сутки, а затем на второй и четвертой неделе после операции, показало, что частота развития ИО составила 24,8%.

При этом у пациентов выявлялись как изолированные, так и ассоциированные ИО разной локализации, развивающиеся одновременно или последовательно. В спектре возбудителей ИО, выявленных в ранние сроки после ОТП, преобладали грибы рода *Candida*, что может быть связано с исходно сниженным иммунным статусом вследствие длительных курсов предоперационной гормональной терапии, операционной травмой и кровопотерей, а также агрессивной иммуносупрессией в раннем послеоперационном периоде [2, 6]. Таким образом, уже в ранние сроки после ОТП пациенты нуждаются в профилактическом применении противогрибковых препаратов [2]. В последующем доля микромицетов сокращается вследствие присоединения возбудителей госпитальных инфекций, среди которых наиболее актуальными являются грамотрицательные бактерии. На это указывает высокая частота выделения бактерий, устойчивых к антибактериальным препаратам, используемым для лечения ИО у пациентов, перенесших ОТП.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития ИО у обследованных нами пациентов, перенесших ОТП, в течение первого месяца после операции составила 24,8%. В структуре ИО преобладали ИМВП (30,2%) и ИОХВ (27,9%). Эти осложнения могли иметь одну (у 57,7% пациентов с ИО) или несколько локализаций (у 42,3%) и развиваться одновременно или последовательно.
2. Частота развития изолированных инфекций кровотока составила 9,5%, мочевыводящих путей – 12,4%, области послеоперационной раны – 11,4%, дыхательных путей – 7,6%. Частота развития ИО двух локализаций составила 23,1%, у 4 пациентов (15,4%) были выявлены ИО трех локализаций, у одного больного были выявлены ИО области послеоперационной раны, мочевыводящих и дыхательных путей и кровотока.
3. В развитии ИО принимали участие микроорганизмы разных таксономических групп: ГПБ (31,0%), ГОБ (38,0%) и микромицеты (31,0%). В спектре возбудителей наиболее часто встречались *C. albicans* (19,0%) и *P. aeruginosa* (10,3%).

4. Оценка клинического значения возбудителей ИО показала, что наиболее актуальными для обследованной нами группы пациентов были ГОБ, выявленные у 22 (84,6%) из 26 пациентов с ИО. В развитии бактериемии с равной частотой участвовали возбудители всех трех групп, ИОХВ – ГПБ, выявленные у 66,7% больных и ГОБ (у 70%), ИМВП – грибы рода *Candida* (у 69,2% пациентов), дыхательных путей – ГОБ и грибы.
5. Установлено, что при развитии ИО в течение первых двух недель после ОТП среди возбудителей преобладают микромицеты, позднее возрастает доля ГОБ, что может быть связано с присоединением возбудителей госпитальных инфекций.
6. Наиболее активными в отношении ГПБ были линезолид и тайгециклин, энтеробактерий – карбапенемы, тетрациклин и колистин, НГОБ – колистин и цефоперазон/сульбактам.
7. Среди микромицетов были идентифицированы только грибы рода *Candida*, при этом доля *C. albicans* составила 61,1%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг.: III сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник транспл. и искусств. органов. 2011. Т. XIII. № 2. С. 6–20.
2. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: Премьер-МТ, 2007. 334 с.
3. Новик А.А., Клишко Н.Н., Сбойчаков В.Б., Бадиков В.Д. Диагностика и лечение инфекционных осложнений у гематологических и онкологических больных // Методические рекомендации. Под ред. Ракова А.Л. Москва : ГВМУ МО РФ. 1998. 181 с.
4. Хубутия М.Ш., Чжао А.В., Джаграев К.Р. и др. Трансплантация печени как радикальный метод лечения конечных стадий заболевания печени // Практика. 2012. Т. 13. С. 26–33.
5. Kawecki D., Pacholczyk M., Lagiewska B. Bacteremia in early period after liver transplantation // Experimental and Clinical Hepatology. 2005. Vol. 1. № 4. P. 39–44.
6. Reilly J., Mehta R., Teperman L. et al. Nutritional support after liver transplant: A randomised prospective study // JPEN. 1990. Vol. 14. P. 386–391.