

Кузьменкова Л. Л., Горбич О. А., Горбич Ю. Л.

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В СТРУКТУРЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Инфекционные осложнения по-прежнему остаются одной из важнейших причин смерти больных с печеночным трансплантатом, и после трансплантации печени встречаются у 60-80% пациентов и в более чем 50% случаев ассоциированы с летальным исходом. Инфекционные осложнения у иммуносупрессированных реципиентов печеночного трансплантата увеличивают риск развития повторных тяжелых инфекций вследствие генерализации процесса. После трансплантации печени риск развития септицемии у больных значимо увеличивается и растет с течением времени, прошедшего после операции. Развитие сепсиса у реципиентов печеночного трансплантата на фоне иммуносупрессии сопровождается высокой летальностью [1, 2].

В настоящее исследование было включено 237 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 68 лет, находившихся в больничной организации здравоохранения после ортотопической трансплантации печени (ОТП) за период с апреля 2008 г. по февраль 2014 г. Медиана возраста составила 45 лет (25-75 процентиля 28,0-54,0 года). Мужчин было 122 (51,5%), женщин – 115 (48,5%).

Для выявления влияния инфекционного осложнения на риск развития ранней дисфункции трансплантата (РДТ) и почечной недостаточности, а также на выживаемость после ОТП, все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: пациенты с наличием установленного ИО и пациенты без ИО (контрольная группа). В исследуемую группу вошло 58 пациентов, а для

контрольной группы было подобрано 179 пациентов. Достоверность различий между 2 группами оценивалась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) для категориальных переменных и критерия Манна–Уитни (U) для количественных переменных. Различия между группами были статистически значимыми ($p=0,03$). Для установления предикторов развития инфекционного осложнения у пациентов после ОТП В в 2 группах были проанализированы следующие факторы: средний возраст донора и реципиента, средний балл MELD (model of end-stage liver disease), наличие интраоперационной кровопотери, проведение релапаротомий. На следующем этапе в логистическую регрессию (LR) были включены все переменные, по которым были установлены достоверные различия; эти переменные принимались за факторы риска, обуславливающие развитие инфекционного осложнения у пациентов после ортотопической трансплантации печени. Далее нами была проведена оценка влияния инфекционных осложнений на длительность пребывания как в отделении реанимации и интенсивной терапии, так и в отделении трансплантации печени; на возникновение полиорганной недостаточности, почечной недостаточности, ранней дисфункцией трансплантата (РДТ); на вероятность развития летального исхода. Для определения этиологического спектра возбудителей, обуславливающих развитие ИО, нами был исследован биологический материал, отобранный от пациента (кровь из ЦВК, моча, смывы с эндотрахеальной трубки, отделяемое из раны, дренаж, мазок из трахеостомы, мокрота). Обработка данных и анализ результатов исследования проведены с использованием программы IBM SPSS Statistics 19.0 (StatSoft®, США) и Statistica 6.0 (StatSoft®, США). Статистически достоверными признавались результаты при значении $p < 0,05$.

В ходе проведенного нами исследования было установлено, что за период с апреля 2008 г. по февраль 2014 г. было выполнено 237 ортотопических трансплантаций печени (ОТП). У 58 реципиентов после пересадки печени регистрировались инфекционные осложнения (ИО) – в 24,5% случаев. Данный факт зафиксирован в 32 операциях у детей (0–18 лет) и в 205 пересадках взрослому населению. Согласно многочисленным исследованиям в большинстве случаев факт возникновения ИО связан с проведением обширных хирургических вмешательств. На возникновение ИО оказывают влияние различные факторы, как со стороны донора, так и со стороны реципиента: средний балл MELD, интраоперационная кровопотеря, проводимые релапаротомии. Пациенты, у которых развилось ИО в посттрансплантационном периоде, имели средний балл MELD 21,5, а те, у кого не развилось данное осложнение – 18,6 ($p=0,0001$; 95% ДИ 0,99-1,1).

Далее были проанализированы протоколы ведения ОТП на предмет интраоперационной кровопотери. Известно, что именно септические состояния чаще всего являлись осложнением интраоперационной кровопотери, в результате которой происходит диспропорция между уменьшением объемом циркулирующей крови (ОЦК) и емкостью сосудистого русла, что вначале проявляется нарушением системного кровообращения, а затем появляются микроциркуляторные расстройства и, как следствие их, развиваются прогрессирующая дезорганизация метаболизма, ферментативные сдвиги, протеолиз. Именно интраоперационное кровотечение с потерей 1800-2500 мл крови (более 35% ОЦК) ведет к истоще-

нию компенсаторных механизмов и углублению микроциркуляторных расстройств. При сравнении данного показателя в двух исследуемых группах, средний объем кровопотери у пациентов с ИО составил 2258,4 мл, в то время как в группе без ИО этот показатель был ниже – 1457,8 мл. Однако достоверного влияния этот фактор не оказал.

На следующем этапе исследований, мы проанализировали частоту проводимых релапаротомий и возникновение ИО. Среди пациентов, у которых развилось ИО, число релапаротомий составило 44,8%, а в сравниваемой группе – 6,1%. Это свидетельствует о том, что сама релапаротомия является дополнительным хирургическим вмешательством, которое создает входные ворота для инфекций. Показания для данной клинической процедуры свидетельствуют о том, что в брюшной полости имеется патологический процесс, который способен повлиять на течение посттрансплантационного периода и развивающиеся в нем осложнения, в том числе и инфекционные.

Пациенты у которых развивается ИО в посттрансплантационном периоде находятся больше по времени пребывания как в ОРИТ – медиана койко-дня составила 28 суток, так и в отделении трансплантации больничной организации – $32,9 \pm 19,5$ (3-105 дней). В то время как пациенты без ИО в ОРИТ находятся в среднем 17 суток, а в отделении трансплантации $21,2 \pm 16,6$ (1-184 дня). Соответственно увеличение проведения пациента в больничной организации влечет за собой экономические последствия, а так же возрастает риск вторичного инфицирования и риск заражения других пациентов, находящихся в одной палате с данным пациентом. Те пациенты, у которых развилось ИО, а также возникает в организме системный воспалительный ответ, который может приводить к полиорганной недостаточности, в частности почечной, и развитию РДТ. Отбор пациентов с почечной недостаточностью был проведен по данным нуждаемости их в почечно-заместительной терапии, а пациентов с РДТ по показателям биохимического анализа крови и исследований системы гемостаза: билирубин ≥ 170 мкмоль/л на 7-й послеоперационный день (п.о.д.), МНО $\geq 1,6$ на 7 п.о.д, АСТ и/или АЛТ >2000 ед./л в течении первых 7 п.о.д. По результатам данного исследования было выявлено, что риск развития РДТ в 2,5 раза выше у пациентов с ИО ($p=0,004$; 95% ДИ 1,5-4,1). Пациенты с почечной недостаточностью встречались чаще в группе с ИО – в 7,79 раз ($p<0,001$; 95% ДИ 4,4-13,6). ИО оказали достоверное влияние на развитие данных посттрансплантационных осложнений. Кроме того, ИО способствовало увеличению риска наступления летального исхода в посттрансплантационном периоде – в 3,15 раз ($p=0,008$; 95% ДИ 2,23-4,44).

На следующем этапе нашего исследования, мы проанализировали результаты высевов из разных локусов у пациентов после ОТП за весь исследуемый период. Распределение доминирующих возбудителей, полученных из биологического материала пациента, было следующим: кровь из ЦВК (*Klebsiella pneumoniae* – 33,0%, *Acinetobacter baumannii* – 33,0%), моча (*Enterococcus faecium* – 44,0%, *Pseudomonas aeruginosa* – 33,0%), смыв с ЭГТ (*Klebsiella pneumoniae* – 46,0%, *Pseudomonas aeruginosa* – 23,0%), рана (*Acinetobacter baumannii* – 40,0%), дренаж (*Acinetobacter baumannii* – 36%), мазок из трахеостомы (*Klebsiella pneu-*

moniae – 33,0%, *Enterococcus faecium* – 33,0%), мокрота (*Acinetobacter baumannii* – 40,0%, *Klebsiella pneumoniae* – 20,0%). Таким образом, нами было определено распределение возбудителей в посевах из различных биологических материалов. Так, у пациентов находящихся в ОРИТ доминирующие позиции занимали *Klebsiella pneumoniae* – 25%, *Acinetobacter baumannii* – 23%, *Enterococcus faecium* – 19%, *Pseudomonas aeruginosa* – 17%.

При анализе распределения возбудителей в группе пациентов с инфекционным осложнением с последующим летальным и благоприятным исходом было установлено, что в случае летального исхода абсолютное лидерство имел *Acinetobacter baumannii* (46,0%), *Enterococcus faecium* и *Pseudomonas aeruginosa* обусловили по 23,0%, доля *Klebsiella pneumoniae* составила лишь 8,0%. В случае благоприятного исхода доминирующим возбудителем явилась *Klebsiella pneumoniae* (31,0%), *Enterococcus faecium* обеспечил 17,0%, *Acinetobacter baumannii* – 14,0%, *Pseudomonas aeruginosa* – 14%, *Acinetobacter baumannii* + *Enterococcus faecium* – 20,0%, *Escherichia coli* – 2,0%.

Инфекционные осложнения, возникающие после ОТП остаются серьезной и, к сожалению, трудноразрешимой проблемой не только в Республике Беларусь, но и в мире. Данный факт обусловлен, с одной стороны, проведением иммуносупрессивной терапии, ослабляющей естественные механизмы защиты от инфекционных возбудителей, а с другой – маскирует развитие клинической картины заболевания. При дисфункции трансплантата необходимы дополнительные усилия, направленные на профилактику и борьбу с инфекционными осложнениями. Такой подход поможет улучшить результаты после пересадки печени, снизить послеоперационную летальность, сократить сроки госпитализации и затраты на лечение.

Ведущими возбудителями, обуславливающими инфекционное осложнение и наступление летального исхода, явились – *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*. Предикторами развития инфекционных осложнений выступали средний балл MELD, проводимые релапаротомии и срок пребывания в ОРИТ. Пациенты с инфекционными осложнениями имеют более длительный период пребывания в больничной организации. Инфекционные осложнения оказали значительное влияние на развитие почечной недостаточности. Развитие инфекционного осложнения значимо влияло на выживаемость пациентов после ОТП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Emergency adult to adult living donor liver transplantation for fulminate hepatic failure* A. Marcos [et al.] // *Transplantation*. 2000. Vol. 69. P. 2202-2205.
2. *Pham, P. T. The kidney in liver transplantation / P. T. Pham, P. C. Pham, A. H. Wilkinson // Clin. Liver Dis.* 2000. Vol. 4. P. 567-590.