

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-3-21-30>

Инфекционные осложнения как факторы прогноза негативных результатов трансплантации печени

Боровик В.В. *, Тилеубергенов И.И., Полухина О.В., Гранов Д.А.

ФГБУ “Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова”
Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация

Цель. Изучить влияние инфекционных осложнений на результаты ортотопической трансплантации печени.
Материал и методы. Анализировали результаты 159 ортотопических трансплантаций полноразмерной посмертной печени за 2013–2022 гг. Хирургические осложнения классифицировали по Clavien–Dindo (2004). Особое внимание уделяли микробиологическому исследованию биологических жидкостей с определением вида возбудителя и чувствительности к антимикробным препаратам. Определение выделенных культур и чувствительности к антибактериальным препаратам проводили с помощью автоматических анализаторов. Чувствительность и резистентность к антимикробным препаратам определяли согласно рекомендациям Европейского комитета (EUCAST, www.eucast.org).
Результаты. В настоящее время живы 78 из 141 пациентов. После выписки 42 реципиента скончались от различных причин в течение 4–124 мес. Госпитальная летальность составила 9,9% после первичных пересадок печени и 38,9% – после ретрансплантаций. В последнее время в спектре возбудителей преобладают *K. pneumoniae* (18,8%), *E. coli* (18,7%), *C. albicans* (9,7%). При микробиологическом исследовании после первичной трансплантации чаще выделяли возбудителей из раневого отделяемого, после ретрансплантации – из билиарной системы.
Заключение. Инфекционные осложнения остаются значимой причиной неудовлетворительных результатов трансплантации печени. Наибольшая негативная прогностическая роль принадлежит билиарной инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями, в сочетании с недостаточностью артериального кровоснабжения трансплантата.

Ключевые слова: печень, трансплантация, артериальные осложнения, билиарные осложнения, микробиологическое исследование, инфекционные осложнения, сепсис

Ссылка для цитирования: Боровик В.В., Тилеубергенов И.И., Полухина О.В., Гранов Д.А. Инфекционные осложнения как факторы прогноза негативных результатов трансплантации печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2023; 28 (3): 21–30. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-3-21-30>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Infectious complications as prognostic factors for negative outcomes of liver transplantation

Borovik V.V. *, Tileubergenov I.I., Polukhina O.V., Granov D.A.

A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology; 70, Leningradskaya str.,
St. Petersburg, 197758, Russian Federation

Aim. To study the influence of infectious complications on the outcomes of orthotopic liver transplantation.
Materials and methods. The methodology involved analyzing the outcomes of 159 orthotopic transplantations of full postmortem liver for 2013–2022. Surgical complications were classified according to Clavien–Dindo (2004). Special attention was paid to microbiological examination of biological fluids with determination of the pathogen species and susceptibility to antimicrobial agents. Determination of isolated cultures and sensitivity to antibacterial agents was carried out using automatic analyzers. Sensitivity and resistance to antimicrobials were determined according to the recommendations of the European Committee (EUCAST, www.eucast.org).
Results. At present, 78 of 141 recipients are alive. After discharge, 42 died of various causes within 4–124 months. In-hospital mortality was 9.9% after primary liver transplantations and 38.9% after retransplantations. Recently, *K. pneumoniae* (18.8%), *E. coli* (18.7%), *C. albicans* (9.7%) have dominated the pathogen spectrum. In microbiological examination, after primary transplantation, pathogens were more often isolated from the wound discharge, after retransplantation – from the biliary system.

Conclusion. Infectious complications remain a significant cause of unsatisfactory outcomes of liver transplantation. The greatest negative prognostic role belongs to biliary infection caused by multidrug-resistant pathogens in combination with insufficient arterial blood supply of the transplant.

Keywords: liver, transplantation, arterial complications, biliary complications, microbiological examination, infectious complications, sepsis

For citation: Borovik V.V., Tileubergenov I.I., Polukhina O.V., Granov D.A. Infectious complications as prognostic factors for negative outcomes of liver transplantation. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2023; 28 (3): 21–30. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-3-21-30> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Введение

Инфекционные осложнения после ортотопической трансплантации печени (ОТП) развиваются в 25–40% наблюдений и являются значимыми предикторами негативных результатов и летального исхода [1–3]. Тяжесть состояния реципиентов до ОТП по MELD, продолжительность оперативного вмешательства, значимые объемы кровопотери и заместительной гемотрансфузии, продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также повторные вмешательства значительно увеличивают риск инфицирования с развитием осложнений в отличие от большинства других хирургических операций [3]. Гипериммуносупрессия и недостаточность артериального кровоснабжения трансплантата как причины активной манифестации латентных патогенов после ОТП, развитие инфекционных осложнений, вызванных резистентными возбудителями, отягощают клинические проявления воспаления. Немаловажным представляется факт лечения реципиентов после ОТП в стационарах, оказывающих неотложную хирургическую помощь, в которых риск реинфицирования патогенами с лекарственной устойчивостью крайне велик. Все это приводит к увеличению частоты неблагоприятных исходов после ОТП. Поэтому крайне актуальным представляются профилактика, своевременная диагностика и ликвидация инфекционных осложнений у реципиентов, имеющих перечисленные факторы риска.

● Материал и методы

Анализировали результаты 159 ортотопических трансплантаций полноразмерной посмертной печени за 2013–2022 гг., включая 18 повторных трансплантаций печени (ПТП). Женщин было 73, мужчин — 68, медиана возраста — 43,9 года (IQR 25–75% 36,5–50,5 года). Тяжесть состояния по MELD до ОТП составила 17 баллов (IQR 13,5–21,5). Ретрансплантация выполнена 18 (12,8%) больным — 11 мужчинам и 7 женщинам в возрасте 18–64 лет (медиана 47,8 года; IQR 36,5–51,25 года), медиана MELD — 21 балл (IQR 19–24). ПТП выполняли в сроки от 1 сут до 139 мес (медиана 8,7 мес).

Хирургические осложнения классифицировали по Clavien–Dindo (CD) [4]. Пациентов разделили на 3 группы по необходимости хирургической коррекции осложнений: I группа — без коррекции, II группа — неосложненные варианты, III группа — хирургическая коррекция. Неосложненными считали пациентов, которым не требовалось оперативное лечение, сопряженное с проведением наркоза. Особое внимание уделяли микробиологическому исследованию крови, отделяемого по дренажам, биологических жидкостей с определением вида возбудителя и чувствительности к антимикробным препаратам. До пересадки при наличии установленных билиарных дренажей у 22 (15,6%) пациентов, в том числе перед ПТП, выполняли неоднократные посевы желчи для обнаружения флоры и проведения этиотропной антибактериальной и противогрибковой терапии. Исследование на бактериемию проводили пациентам при появлении признаков системной воспалительной реакции после ОТП и всем реципиентам до и после ПТП.

Посевы выполнены в 122 (86,5%) наблюдениях после ОТП и во всех наблюдениях после ПТП. У 28 (19,9%) реципиентов после ОТП и у 7 (38,9%) после ретрансплантации выявлена бактериемия. До ПТП в 6 наблюдениях проведена антибактериальная и противогрибковая терапия, элиминации возбудителей добились у 5 (27,8%) больных. Выделение микроорганизмов из крови, фрагментов венозных катетеров, желчи, дренажей брюшной полости всегда считали клинически значимым. У всех реципиентов прослежен катамнез. Внегоспитальную летальность, вызванную инфекционным агентом после ОТП в течение 3 мес, считали напрямую связанной с инфекционными осложнениями. Интраоперационную кровопотерю оценивали по объемам заместительной гемотрансфузии у пациентов с осложнениями CD ≥IIIb для определения ее значимости в развитии инфекционных осложнений. Статистическую обработку информации и полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 10.

● Результаты

Микробиологическая диагностика клинических изолятов микроорганизмов. После трансплантации печени (ТП) наиболее частыми причинами инфекционных осложнений являются бактерии. Обнаружение патогенов в изначально стерильных источниках у пациентов после ТП расценивали как инфекционные осложнения. Клинически значимым числом возбудителя, обнаруженного в моче, раневом отделяемом, мокроте и аспирате из трахеобронхиального дерева, считали $\geq 10^2$ КОЕ/мл (табл. 1). Основными возбудителями инфекционных осложнений у реципиентов, перенесших ТП до 2013 г., были *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* и *Pseudomonas aeruginosa*, в последние 5 лет — полирезистентная *Klebsiella pneumoniae*, часто в сочетании с инвазивным кандидозом.

Распределение реципиентов после ОТП по CD и развитие клинической ситуации. Тяжесть хирургических осложнений CD I в абсолютном большинстве наблюдений определялась дополнительным назначением антибактериальных препаратов, на основании результата микробиологического исследования (5 — 31,25%), CD II — проведением парентерального питания (37—82%) и заместительными гемотрансфузиями, не связанными с кровопотерей в послеоперационном периоде (11 — 24,4%). Шести (35,3%) пациентам с осложнениями CD IIIa после ОТП выполняли торакоцентез или дренирование плевральной полости по поводу клинически

значимого плеврита. В 9 (52,9%) наблюдениях проведены диагностическая ангиография и эмболизация селезеночной артерии для устранения обкрадывания печеночного кровотока. Двум реципиентам выполнили парацентез и стентирование нижней полой вены. Таким образом, перечисленным группам реципиентов, особенно с осложнениями CD IIIa, потребовалась неосложненная хирургическая коррекция. В остальном классификация наглядно раскрывается у реципиентов с хирургическими осложнениями \geq IIIb (табл. 2, 3) и после ретрансплантации (табл. 4). После ОТП у 31,8% реципиентов с осложнениями класса IIIb определена положительная гемокультура, посевы из иных сайтов — в 68,2% наблюдений. У реципиентов после ОТП, отнесенных к CD IV—V, положительные гемокультуры отмечены в 59,1% наблюдений, из других источников — в 72,3% наблюдений. После ОТП медиана объема заместительной гемотрансфузии составила 1180 мл, после ПТП — 3405 мл ($p < 0,05$), у реципиентов с неблагоприятным исходом (CD V) — 2252 мл и 4873 мл ($p < 0,05$).

Выписаны из стационара 120 реципиентов, медиана сроков госпитализации составила 30 сут (IQR 24—38,5). В настоящее время живы 78 из 141 реципиента, перенесших ОТП, в сроки от 5 до 122 мес (включая пациентов после ПТП) и от 4 до 60 мес после ретрансплантации. Госпитальная летальность составила 9,9% после ОТП и 38,9% после ПТП (включая 2 наблюдения

Таблица 1. Результаты микробиологических исследований реципиентов, распределенных согласно классификации CD

Table 1. Microbiological results of recipients, according to Clavien–Dindo (CD) classification

| Показатель | | | Число наблюдений, абс. (%) | | | | | | |
|------------------------------------|-----|----------------------------|----------------------------|----------|----------|----------|---------|---------|----------|
| | | | CD I | CD II | CD IIIa | CD IIIb | CD IVa | CD IVb | CD V |
| ОТП | | | 16 | 45 | 17 | 22 | 4 | 4 | 14 |
| Положительная гемокультура | | | 2 (12,5) | 5 (11,1) | 1 (5,9) | 7 (31,8) | 2 (50) | 2 (50) | 9 (64,3) |
| ПТП | | | 1 | 2 | 3 | 3 | 1 | 1 | 7 |
| Положительная гемокультура | | | — | — | — | 2 (66,7) | — | 1 (100) | 4 (57,1) |
| Положительные результаты посева | ОТП | Дренажи брюшной полости | 3 (18,8) | 5 (11,1) | 5 (29,4) | 9 (40,9) | 3 (75) | 2 (50) | 5 (35,7) |
| | | Желчь | 2 (12,5) | 5 (11,1) | 2 (11,8) | 7 (31,8) | 1 (25) | 2 (50) | 4 (28,6) |
| | | ТБА | — | 2 (4,4) | 1 (5,9) | 4 (18,2) | 1 (25) | 2 (50) | 6 (42,9) |
| | | Моча | 1 (6,25) | 4 (8,9) | 3 (17,6) | 3 (13,6) | 1 (25) | 2 (50) | 6 (42,9) |
| | | Раневое отделяемое | 1 (6,25) | — | 3 (17,6) | 3 (13,6) | — | — | 5/35,7 |
| | ПТП | Дренажи брюшной полости | — | 2 (100) | 3 (100) | 2 (66,7) | — | 1 (100) | 4 (57,1) |
| | | Желчь | — | 1 (50) | 3 (100) | 2 (66,7) | 1 (100) | 1 (100) | 3 (42,9) |
| | | ТБА | — | — | — | — | — | 1 (100) | 3 (42,9) |
| | | Моча | — | — | — | — | — | 1 (100) | 2 (28,6) |
| | | Раневое отделяемое | — | — | 3 | 2 | — | — | — |

Примечание: здесь и далее ТБА — трахеобронхиальный аспират.

Таблица 2. Осложнения CD IIIb, методы лечения и микрофлора

Table 2. CD IIIb complications, treatment methods and microflora

| Пол, возраст | Дата ОТП | Осложнение, метод лечения и (или) исход | Микрофлора, источник |
|--------------|------------|--|---|
| Жен., 49 | 22.01.2013 | Устранение эвентрации | Efa, дренаж |
| Муж., 45 | 08.02.2014 | Релапаротомия, удаление билиарного дренажа | — |
| Муж., 39 | 26.02.2014 | Видеолапароскопия, санация, удаление Т-образного дренажа | Sha, желчь |
| Жен., 57 | 20.03.2015 | Релапаротомия, остановка внутрибрюшного кровотечения | — |
| Муж., 46 | 19.12.2015 | Релапаротомия, некрсеквестрэктомия головки поджелудочной железы, спленэктомия | — |
| Жен., 50 | 20.12.2015 | Релапаротомия, удаление подкапсульной гематомы | — |
| Жен., 44 | 05.05.2016 | Релапаротомия, удаление внутрибрюшной гематомы, вскрытие абсцесса S _{vii} | Eco, кровь, желчь Pae, дренаж, желчь |
| Муж., 51 | 28.04.2017 | Релапаротомия 2, санация брюшной полости, желчный перитонит, ОКН | Eco, Cal, дренаж, желчь |
| Жен., 40 | 29.04.2017 | Некроз протока, ГЕА | Aba, дренаж |
| Муж., 38 | 29.05.2017 | Торакотомия, остановка кровотечения в правую плевральную полость | Kpn, дренаж, ТБА |
| Жен., 46 | 07.06.2017 | Устранение эвентрации | Kpn, кровь, дренаж |
| Муж., 48 | 23.04.2018 | Релапаротомия, санация брюшной полости | Sep, кровь |
| Жен., 47 | 02.10.2018 | Некроз внепеченочного протока, повторный ББА | Sep, Sma, дренаж |
| Муж., 48 | 14.10.2018 | Релапаротомия, остановка внутрибрюшного кровотечения | — |
| Жен., 27 | 08.11.2018 | Некроз протоков, холедохостомия | Kpn, кровь, ТБА, желчь, рана |
| Муж., 52 | 09.11.2019 | ИВЛ, трахеостомия, установка кава-фильтра | Kpn, кровь Cal, ТБА |
| Муж., 58 | 04.04.2021 | Релапаротомия, остановка внутрибрюшного кровотечения | Shl, Efm, дренаж |
| Муж., 61 | 09.04.2021 | Нагноение раны, VAC | Pae, дренаж Kpn, желчь |
| Жен., 58 | 18.09.2021 | Некроз протока, ГЕА | Cal, желчь, ТБА |
| Жен., 47 | 13.02.2022 | Эмболизация спленоренального шунта и стентирование ВВ | Kpn, кровь |
| Жен., 60 | 30.04.2022 | Релапаротомия, тромбэкстракция из ВВ | Sep, дренаж |
| Жен., 29 | 20.10.2022 | Тромбоз ЛПА. Абсцессы печени. ЛГГЭ | Efm, кровь, желчь, дренаж, рана |

Примечание: здесь и далее ВВ – воротная вена; ББА – билиобилиарный анастомоз; ГЕА – гепатикоеюноанастомоз; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЛПА – левая печеночная артерия; ЛГГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия; Aba – *Acinetobacter baumannii*, Afu – *Aspergillus fumigatus*, Cal – *Candida albicans*, Ckr – *Candida krusei*, Ecl – *Enterobacter cloacae*, Eco – *Escherichia coli*, Efa – *Enterococcus faecalis*, Efm – *Enterococcus faecium*, Kpn – *Klebsiella pneumoniae*, Pae – *Pseudomonas aeruginosa*, Pmi – *Proteus mirabilis*, Sep – *Staphylococcus epidermidis*, Sha – *Shigella dysenteriae*, Shl – *Staphylococcus haemolyticus*, Sho – *Staphylococcus hominis*, Sma – *Serratia marcescens*.

Таблица 3. Послеоперационные осложнения CD IV–V, методы лечения и исходы**Table 3.** Postoperative complications with CD grade IV–V, treatment methods and outcomes

| Пол, возраст | Дата ОТП | CD | Осложнение, метод лечения и (или) исход | Микрофлора, источник |
|--------------|------------|-----|---|--|
| Жен., 61 | 18.12.2013 | IVa | ТЭЛА, ИВЛ | Ecl, кровь Pmi, дренаж, моча |
| Муж., 58 | 18.05.2016 | IVa | ТЭЛА, ИВЛ | — |
| Жен., 47 | 24.10.2017 | IVb | Ретрансплантация в январе 2019 г. | Eco, кровь, дренаж, желчь Kpn, ТБА |
| Муж., 50 | 01.04.2018 | IVa | Ретрансплантация в мае 2018 г. | Efa, кровь, дренаж |
| Жен., 54 | 11.12.2019 | IVb | Ретрансплантация в январе 2020 г. | Kpn, дренаж, желчь, моча |
| Жен., 45 | 13.02.2020 | IVb | ПНФТ. Ретрансплантация через 7 сут | Aba, кровь, ТБА, моча |
| Муж., 38 | 14.01.2022 | IVa | Заместительная почечная терапия | Efa, Kpn, дренаж Cal, ТБА |
| Жен., 43 | 12.04.2022 | IVb | Ретрансплантация 13.04.2022 | — |
| Муж., 30 | 01.12.2013 | V | Сепсис | Paе, Efa, дренаж, желчь |
| Жен., 60 | 07.05.2015 | V | Сепсис | Kpn, Aba, кровь, ТБА Cal, ТБА, моча |
| Жен., 36 | 24.09.2015 | V | Тромбоз ПА, сепсис | Paе, кровь, дренаж |
| Жен., 48 | 04.02.2016 | V | Тромбоз ПА, сепсис | Aba, Paе, кровь, ТБА |
| Муж., 41 | 26.01.2017 | V | Сепсис | Kpn, Afu, кровь, ТБА, моча |
| Жен., 54 | 30.05.2017 | V | Сепсис | — |
| Жен., 63 | 25.08.2017 | V | Сепсис | Aba, Cal, кровь, дренаж, ТБА |
| Муж., 56 | 03.10.2018 | V | Тромбоз ПА, сепсис | Ecl, Efa, кровь, желчь |
| Муж., 60 | 29.01.2019 | V | Сепсис | Eco, Sho, кровь, желчь Cal, дренаж, желчь |
| Жен., 50 | 24.04.2020 | V | Сепсис | Kpn, Ckr, кровь, ТБА, моча |
| Жен., 46 | 14.05.2021 | V | Сепсис | Kpn, кровь, ТБА, моча, желчь |
| Муж., 52 | 31.07.2021 | V | Острая левожелудочковая недостаточность | — |
| Жен., 39 | 14.01.2022 | V | Тромбоз ВВ | — |
| Муж., 47 | 22.01.2022 | V | Идиопатическая легочная гипертензия, ОССН | Cal, ТБА |

Примечание: здесь и далее ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ПА — печеночная артерия; ПНФТ — первичное нефункционирование трансплантата; ОССН — острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Таблица 4. Распределение реципиентов после ПТП по CD и исходы**Table 4.** Distribution of recipients after repeated liver transplantations by CD complications and outcomes

| Пол, возраст | Дата ПТП | CD | Осложнение, метод лечения и (или) исход | Микрофлора, источник |
|--------------|------------|------|---|-----------------------------------|
| Муж., 47 | 21.01.2013 | IVa | Ретрансплантация 2015 г. | Cal, Eco, желчь |
| Муж., 48 | 24.03.2014 | V | ОССН | — |
| Муж., 45 | 17.06.2015 | IIIb | Ретрансплантация август 2015 г. | Cal, Eco, кровь, дренаж, желчь |
| Муж., 45 | 01.08.2015 | V | Сепсис | Cal, Eco, кровь |
| Жен., 39 | 19.04.2018 | II | Выписка на 25-е сутки | Cal, дренаж, желчь |

Таблица 4 (окончание).

Table 4 (end).

| Пол, возраст | Дата ПТП | CD | Осложнение, метод лечения и (или) исход | Микрофлора, источник |
|--------------|------------|------|---|--|
| Муж., 51 | 10.05.2018 | IIIa | Выписка на 39-е сутки | Efa, дренаж, желчь Ckr, дренаж, желчь |
| Муж., 48 | 22.06.2018 | V | ПНФТ | — |
| Жен., 48 | 24.01.2019 | V | Сепсис | Cal, Kpn, желчь, кровь |
| Жен., 27 | 30.01.2019 | II | Выписка на 24-е сутки | Sma, дренаж |
| Муж., 57 | 09.02.2019 | IIIb | Выписка на 45-е сутки | Kpn, дренаж, рана |
| Жен., 54 | 24.01.2020 | IVb | Выписка на 60-е сутки | Kpn, кровь Kpn, Aba, ТБА Kpn, Cal, желчь |
| Жен., 59 | 21.02.2020 | V | Сепсис, ОССН | Aba, Ckr, кровь, ТБА, моча |
| Муж., 50 | 27.03.2020 | V | Сепсис | Kpn, кровь, дренаж, ТБА, желчь |
| Муж., 51 | 13.04.2020 | IIIa | Выписка на 59-е сутки | Eco, желчь |
| Муж., 41 | 22.07.2020 | IIIb | Выписка на 32-е сутки | Sep, кровь Kpn, желчь |
| Жен., 63 | 17.11.2020 | IIIa | Выписка на 27-е сутки | Efm, желчь |
| Жен., 43 | 13.04.2022 | V | Острое нарушение мозгового кровообращения | Sma, желчь Cal, ТБА, моча |
| Муж., 27 | 23.12.2022 | I | Выписка на 36-е сутки | — |

повторных ретрансплантаций). После выписки 42 реципиента скончались от различных причин в течение 3—276 мес. Для описания трудностей лечения подобной категории больных приводим клиническое наблюдение.

Пациенту 1970 г.р. по поводу цирроза вследствие хронического вирусного гепатита С 17.03.2010 выполнили ОТП от трупного донора методом piggy back, дренирование общего желчного протока (ОЖП) по Керу. Послеоперационный период протекал без особенностей. В конце апреля 2013 г. заметил субиктеричность склер. В анализах крови билирубин 108 мкмоль/л, прямой билирубин 91 мкмоль/л, умеренный цитолиз. 05.2013 выполнена ЭРХПГ, ЭПСТ в связи со стриктурой терминального отдела ОЖП. В сентябре 2018 г. выполнена ЭРХПГ, баллонная дилатация и стентирование общего печеночного протока (ОПП). Послеоперационный период осложнился острым панкреатитом и сепсисом, вызванным *K. pneumoniae*. Сепсис устранен. С октября 2018 г. неоднократные сеансы наружновнутреннего чрескожного дренирования желчных протоков, антеградное стентирование их. В декабре 2019 г. выполнена биопсия печени, морфологическое исследование: билиарный цирроз печени. MELD 29 баллов. Пациент внесен в лист ожидания ретрансплантации. 26.03.2020 выполнена ретрансплантация печени методом piggy back. В 1-е послеоперационные сутки при УЗИ отмечено отсутствие убедительного артериального кро-

вотока к печени. Выполнена диагностическая ангиография, выявлен тромбоз печеночной артерии (ПА), дилатация селезеночной артерии, тромбоз левой ветви воротной вены (ВВ). Выполнены релапаротомия, портотомия, тромбэкстракция, реформирование артериального анастомоза, перевязка селезеночной артерии, катетеризация пупочной вены. Интраоперационно выполнены УЗИ и ДГ — кровоток в зоне сосудистых анастомозов и паренхиме органов убедительный. 28.03.2020 выполнены контрольная верхняя мезентерикография, целиакография, прямая портография, отмечено восстановление кровотока по общей, собственной и правой ПА. Левая ПА тромбирована от устья. Верхняя брыжеечная вена, ствол и правая ветвь ВВ проходимы, левая ветвь ВВ не видна. Выполнен прямой внутриворотный, внутриартериальный тромболитизис стрептокиназой 1 000 000 единиц. Учитывая неэффективность консервативного лечения, появление признаков системной воспалительной реакции, изменение плотности паренхимы левой доли печени по МСКТ 29.03.2020, выполнена левосторонняя гемигепатэктомия. После операции отметили уменьшение маркеров воспаления, холестаза, проявлений воспаления. 09.04.2020 произошло аррозивное кровотечение из ПА — выполнили ушивание стенки ПА, ее стентирование. При контрольной ангиографии артериальное кровоснабжение трансплантата сохранено, стент функционирует, проходим, экстравазации не выявлено. 20.04.2020 диагностировано подтекание желчи по дренажам брюшной полости.

а

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ ФГБУ "РНЦРХТ ИМ. АК. А.М. ГРАНОВА" МЗ РФ"

Идентификационный номер = 1445
 Фамилия = АИ
 Имя =

Номер образца = 3126
 Дата образца = 27-апр-2020
 Тип образца = Катетер, центральный (Catheter, central)
 Отделение = гиа 3441

Микроорганизм = *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae*

| | | | | | |
|--------------|---|-----------|-----------------------------|---|-----------|
| Cefepime | R | 64 mcg/ml | Ciprofloxacin | R | 4 mcg/ml |
| Gentamicin | R | 16 mcg/ml | Imipenem | R | 8 mcg/ml |
| Levofloxacin | R | 4 mcg/ml | Netilmicin | R | 16 mcg/ml |
| Aztreonam | R | 32 mcg/ml | Ceftazidime | R | 64 mcg/ml |
| Colistin | R | 16 mcg/ml | Meropenem | R | 16 mcg/ml |
| Cefotaxime | R | 64 mcg/ml | Cefoxitin | R | 32 mcg/ml |
| Fosfomycin | R | 32 mcg/ml | Amoxicillin/Clavulanic acid | R | 32 mcg/ml |
| Amikacin | R | 16 mcg/ml | Tigecycline | R | 8 mcg/ml |

Комментарий продуцент MBL
 Все антибиотики = Нечувствительный
 Изолят резистентен ко всем тестируемым антибиотикам. Вы можете отправить изолят в референс-лабораторию для дополнитель-

Amikacin = Нечувствительный
 В зависимости от вашего участка, резистентные изоляты могут быть редкими.

Carbapenems = Нечувствительный
 Нечувствительные изоляты редкие.

Colistin or Polymyxin = Нечувствительный
 Нечувствительные изоляты редкие. Возможна лабораторная ошибка.

29-апр-2020 12:59 R = Резистентный I = Умеренно чувствительный S = Чувствительный NS = Нечувствительный

Федеральное государственное бюджетное учреждение
 "Российский научный центр радиологии
 и хирургических технологий
 имени академика А.М. Гранова
 Министерства здравоохранения
 Российской Федерации
 197758, г. Санкт-Петербург
 п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70

б

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ ФГБУ "РНЦРХТ ИМ. АК. А.М. ГРАНОВА" МЗ РФ"

Идентификационный номер = 1445
 Фамилия = АИ
 Имя =

Номер образца = 3127
 Дата образца = 27-апр-2020
 Тип образца = Кровь (Blood)
 Отделение = гиа 3442

Микроорганизм = *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae*

| | | | | | |
|-----------------------------|---|-----------|------------------------|---|-----------|
| Cefepime | R | 64 mcg/ml | Ciprofloxacin | R | 4 mcg/ml |
| Gentamicin | R | 16 mcg/ml | Imipenem | R | 8 mcg/ml |
| Levofloxacin | R | 4 mcg/ml | Aztreonam | R | 32 mcg/ml |
| Ceftazidime | R | 64 mcg/ml | Colistin | R | 16 mcg/ml |
| Meropenem | R | 16 mcg/ml | Cefotaxime | R | 64 mcg/ml |
| Cefoxitin | R | 32 mcg/ml | Fosfomycin | R | 32 mcg/ml |
| Amoxicillin/Clavulanic acid | R | 32 mcg/ml | Amikacin | R | 16 mcg/ml |
| Tigecycline | R | 2 mcg/ml | Cefoperazone/Sulbactam | R | 64 mcg/ml |

Комментарий продуцент MBL
 Все антибиотики = Нечувствительный
 Изолят резистентен ко всем тестируемым антибиотикам. Вы можете отправить изолят в референс-лабораторию для дополнитель-

Amikacin = Нечувствительный
 В зависимости от вашего участка, резистентные изоляты могут быть редкими.

Carbapenems = Нечувствительный
 Нечувствительные изоляты редкие.

Colistin or Polymyxin = Нечувствительный
 Нечувствительные изоляты редкие. Возможна лабораторная ошибка.

29-апр-2020 13:00 R = Резистентный I = Умеренно чувствительный S = Чувствительный NS = Нечувствительный

Федеральное государственное бюджетное учреждение
 "Российский научный центр радиологии
 и хирургических технологий
 имени академика А.М. Гранова
 Министерства здравоохранения
 Российской Федерации
 197758, г. Санкт-Петербург
 п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70

Рисунок. Результаты микробиологического исследования: а — центральный венозный катетер; б — образец крови.

Figure. Microbiological results: а — central venous catheter; б — blood sample.

Выполнены ревизия раны, ушивание зияющего протока в плоскости резекции печени. При микробиологическом исследовании дренажей и желчи отмечен рост мультирезистентной *K. pneumoniae*, продуцента карбапенемазы NDM-1, чувствительной к колистину, фосфомицину. Продолжали интенсивную заместительную инфузионную терапию, антибактериальную терапию согласно чувствительности возбудителя, нутритивную поддержку. 21.04.2020 отмечено промокание повязки желчью, выполнены ревизия брюшной полости, ушивание протоков в плоскости резекции, смена вакуум-аспирационной системы. 23 и 24.04.2020 повторные ревизии и санации брюшной полости, ушивание протоков в плоскости резекции, смена вакуум-аспирационной системы. 24.04.2020 отмечено уменьшение АД, поступление крови по дренажам, снижение гемоглобина. Выполнены ревизия брюшной полости, остановка рецидивного аррозивного кровотечения из ПА, репротезирование печеночной артерии аутовеной. 27.04.2020 выявлено поступление желчи по дренажу из брюшной полости. При релапаротомии выявлена несостоятельность билиарного анастомоза. Анастомоз разобщен, сформирована холангиостома. С этого времени нарастали проявления полиорганной дисфункции. Диагностирован сепсис, возбудителем которого являлась *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью (см. рисунок). 08.05.2020 в результате сепсиса и прогрессирования полиорганной недостаточности наступила смерть.

● Обсуждение

Проблема инфекционных осложнений после ТП далека от решения. По данным большинства авторов, причинами развития хирургической инфекции в раннем послеоперационном периоде являются тяжесть состояния реципиентов до пересадки по MELD, значимые объемы кровопотери и заместительной гемотрансфузии, продолжительность пребывания в ОРИТ. Наличие дренажей желчевыводящих протоков, установленных до ОТП, неоднократные эндобилиарные вмешательства и недостаточность артериального кровоснабжения трансплантатакратно увеличивают риск развития инфекционных осложнений, вызванных микроорганизмами. Повторные вмешательства значительно увеличивают риск инфицирования с развитием осложнений в отличие от большинства других хирургических операций. Представленные в зарубежных источниках результаты свидетельствуют, что в раннем послеоперационном периоде клинические изоляты микроорганизмов чаще обнаруживают в послеоперационной ране, дыхательных путях, мочевыделительной системе, реже — в брюшной полости и системном кровотоке. Данные о спектре возбудителей, представленные в зарубежной литературе, неоднозначны. Ранее наиболее часто упоминали грамотрица-

тельные микроорганизмы — продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС): *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*; среди грамположительных — метициллинрезистентный золотистый стафилококк, ванкомицинрезистентный энтерококк (VRE) [1, 5]. С 2008 г. в нашем центре наиболее частыми возбудителями инфекционных осложнений были *E. coli* (22%, продуцентов БЛРС — 32%), *K. pneumoniae* (12%, продуцентов БЛРС — 54,6%), *Enterococcus spp.* (13,3%, VRE — 5%), *Candida sp.* (8,9%, *non-albicans* — 34,7%), *P. aeruginosa* (7,2%, резистентных к меропенему — 30%). Полученные данные были сопоставимы с результатами НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова [6]. В последние 5 лет основными возбудителями стали *K. pneumoniae* (18,8%), *E. coli* (18,7%), *C. albicans* (9,7%). После первичной ТП наиболее часто положительные посеы регистрировали в отделяемом по дренажам брюшной полости (29,8%), в системном кровотоке (19,9%), желчи (15,6%), мочевыделительной системе (14,2%) и дыхательных путях (12,8%), в послеоперационной ране (8,5%). После ретрансплантации чаще выявляли флору в билиарной системе (61%), в отделяемом по дренажам и системном кровотоке частота выявления флоры примерно одинаковая (38,9%), реже — из раны (22%). В послеоперационном периоде у реципиентов, не требовавших хирургической коррекции (CD I–II; 13,1 и 36,9%), отмечено 6 наблюдений бактериемии, вызванной грамотрицательными патогенами. У 3 реципиентов были признаки системной воспалительной реакции. Антибактериальная терапия быстро привела к элиминации возбудителя, чувствительного к большинству антибактериальных препаратов. Чаще возбудителей выделяли из раневого отделяемого и мочи. У пациентов с осложнениями CD IIIa (19,3%) частота выявления патогенов значимо не превышала показатели предыдущей группы. Тяжесть состояния объяснялась необходимостью проведения торакоцентеза при клинически значимом плевральном выпоте, необходимостью проведения эндоваскулярных вмешательств, направленных на улучшение артериального кровоснабжения печени.

Микробиологическим исследованием отделяемого из билиарных дренажей, установленных до ТП, выявили рост микроорганизмов в 16 (72,7%) наблюдениях, из них у 7 реципиентов — перед ПТП. Это может объяснять большую долю возбудителей, выделенных из желчи после ПТП. В этой группе холангит различной тяжести отмечен у 14 (87, 5%) из 16 больных, в том числе вызванный прежними возбудителями — в половине наблюдений.

Анализируя группу реципиентов, которым понадобилась хирургическая коррекция ослож-

нений (\geq CD IIIb), следует обратить внимание на кратное увеличение доли бактериемии, положительных результатов микробиологического исследования отделяемого по дренажам, желчи, ТБА и мочи. Наиболее наглядно это представлено у пациентов, перенесших ретрансплантацию. Таким образом, смерть от сепсиса, развившегося в результате инфекционных осложнений, наступила у 14 (63,6%) из 22 реципиентов с хирургическими осложнениями CD \geq IIIb. В 6 из 14 летальных исходов от сепсиса возбудителем была полирезистентная *K. pneumoniae* [7]. В спектре основных патогенов до 2013 г. преобладали *E. coli* и *P. aeruginosa*, затем их сменила полирезистентная *K. pneumoniae*, часто в сочетании с инвазивным кандидозом [8–10]. После ретрансплантации частота тяжелых осложнений и госпитальная летальность были больше, чем после первичной ОТП [11]. Обоснованием может быть более тяжелое состояние реципиентов (MELD) перед ПТП, увеличение интраоперационной кровопотери, наличие латентной билиарной инфекции до трансплантации.

● Заключение

Инфекционные осложнения остаются значимой причиной неудовлетворительных результатов ОТП. Они обусловлены сочетанием факторов как до операции, так и в раннем послеоперационном периоде. Наибольшая негативная прогностическая роль для реципиентов принадлежит билиарной инфекции, вызванной полирезистентными патогенами, в сочетании с недостаточностью артериального кровоснабжения трансплантата, что приводит к сепсису и смерти больного. По-видимому, это объясняет и значительную частоту неблагоприятных исходов после повторных пересадок печени.

Участие авторов

Боровик В.В. — концепция, дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, участие во всех этапах ОТП, ведение больных.

Тилеубергенов И.И. — сбор материала, выполнение всех этапов ОТП, ведение больных.

Полухина О.В. — микробиологический мониторинг.

Гранов Д.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors contributions

Borovik V.V. — concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, participation in all stages of orthotopic liver transplantation, management of patients.

Tileubergenov I.I. — collection of material, participation in all stages of orthotopic liver transplantation, case management.

Polukhina O.V. — microbiological monitoring.

Granov D.A. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

● Список литературы [References]

1. Jafarpour Z., Pouladfar G., Hosseini S.A.M., Firoozifar M., Jafari P. Bacterial infections in the early period after liver transplantation in adults: a prospective single-center cohort study. *Microbiol. Immunol.* 2020; 64 (6): 407–415. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12785>
2. Razonable R.R., Findlay J.Y., O'Riordan A., Burroughs S.G., Ghobrial R.M., Agarwal B., Davenport A., Gropper M. Critical care issues in patients after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 17 (5): 511–527. <https://doi.org/10.1002/lt.22291>
3. Laici C., Gamberini L., Bardi T., Siniscalchi A., Reggiani M.L.B., Faenza S. Early infections in the intensive care unit after liver transplantation-etiology and risk factors: a single-center experience. Original report. *Transpl. Infect. Dis.* 2018; 20 (2): e12834. <https://doi.org/10.1111/tid.12834>
4. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004; 240 (2): 205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
5. Wu X., Wu L., Wan Q. Pathogen distribution and risk factors of bacterial and fungal infections after liver transplantation. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2022; 28; 47 (8): 1120–1128. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2022.220054>
6. Инфекции в трансплантологии. Под ред. С.В. Готье. М. — Тверь: Триада, 2010. 384 с. ISBN 978-5-94789-439-4. *Infectii v transplantologii* [Infections in transplantation medicine]. Ed. by S.V. Gauthier. Moscow — Tver: Publishing house "Triad", 2010. 384 p. ISBN 978-5-94789-439-4. (In Russian)
7. Lübbert C., Becker-Rux D., Rodloff A.C., Laudi S., Busch T., Bartels M., Kaisers U.X. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. Observational study. *Infection.* 2014; 2: 309–316. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0547-3>
8. Ferrarese A., Cattelan A., Cillo U., Gringeri E., Russo F.P., Germani G., Gambato M., Burra P., Senzolo M. Invasive fungal infection before and after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26 (47): 7485–7496. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i47.7485>
9. Wu X., Long G., Peng W., Wan Q. Drug resistance and risk factors for acquisition of gram-negative bacteria and carbapenem-resistant organisms among liver transplant recipients. *Infect. Dis. Ther.* 2022; 11 (4): 1461–1477. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00649-1>
10. Karadag H.-I., Andacoglu O., Papadakis M., Paul A., Oezcelik A., Malamutmann E. Invasive fungal infections after liver transplantation: a retrospective matched controlled risk analysis. *Ann. Transplant.* 2021; 26: e930117. <https://doi.org/10.12659/AOT.930117>
11. Bellido C.B., Martinez J.M.A., Gómez L.M.M., Artacho G.S., Diez-Canedo J.S., Pulido L.B., Acevedo J.M.P., Bravo M.A.G. Indications for and survival after liver retransplantation. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (2): 637–640. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.02.017>

Сведения об авторах [Authors info]

Боровик Владимир Владимирович — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ “РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-8415-946X>. E-mail: borovik1968@yandex.ru

Тилеубергенов Инхат Ибрагимович — канд. мед. наук, руководитель группы трансплантационной хирургии ФГБУ “РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-8757-1361>. E-mail: in khat@mail.ru

Полухина Ольга Васильевна — канд. мед. наук, заведующая бактериологической лабораторией ФГБУ “РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова” Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0001-3036-3406>. E-mail: microb-15@mail.ru

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ “РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Для корреспонденции*: Боровик Владимир Владимирович — 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация. Тел.: +7-921-952-13-11. E-mail: borovik1968@yandex.ru

Vladimir V. Borovik — Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Surgery and Interventional Radiology Unit, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology. <https://orcid.org/0000-0002-8415-946X>. E-mail: borovik1968@yandex.ru

Inkhat I. Tileubergenov — Cand. of Sci. (Med.), Head of Transplantation Surgery Group, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology. <https://orcid.org/0000-0002-8757-1361>. E-mail: inkhat@mail.ru

Olga V. Polukhina — Cand. of Sci. (Med.), Head of Bacteriological Laboratory, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology. <https://orcid.org/0009-0001-3036-3406>. E-mail: mikrob-15@mail.ru

Dmitrii A. Granov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

For correspondence*: Vladimir V. Borovik — 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: +7-921-952-13-11. E-mail: borovik1968@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 26.04.2023.
Received 26 April 2023.

Принята к публикации 20.06.2023.
Accepted for publication 20 June 2023.