



***НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского
Москва, Россия***

Осложнения в раннем
послеоперационном периоде
после трансплантации
печени Журавель С.В.



Бактериальные осложнения в интенсивной терапии

- ▶ Одна из ведущих причин смертности
- ▶ Увеличивают время госпитализации
- ▶ Повышают экономические затраты на лечение
- ▶ Ежегодная летальность в мире составляет 700 000 человек

Проблемные бактериальные микроорганизмы в интенсивной терапии. Прогноз

- ▶ К 2050 году ежегодно в мире будут умирать 10 миллионов людей
- ▶ > чем в настоящее время умирают от рака и ДТП
- ▶ Цена для мировой экономики 10 триллионов \$ США
- ▶ Проблема полирезистентных штаммов = террористические акты и разрушительные землетрясения.

Бактерии с множественной лекарственной устойчивостью

Enterococcus sp. устойчивые к ванкомицину

Staphylococcus aureus MRSA

Klebsiella pneumoniae продуцируют БЛРС и карбапенемазы

Acinetobacter baumannii устойчивые к карбапенемам

Pseudomonas aeruginosa ванрезистентные

Enterobacter sp. продуцируют БЛРС и карбапенемазы

Бактериальные инфекции

- ▶ Наиболее частое инфекционное осложнение в раннем послеоперационном периоде
 - ▶ 73 % от всех доказанных инфекций
 - ▶ *Escherichia coli*
 - ▶ *Enterococcus spp*
 - ▶ *Pseudomonas aeruginosae*
- около 54%

Mueller N, Saccilotto R, Meylan P, et al. Opportunistic infections after solid organ transplantation (SOT) are rare in the Swiss Transplant Cohort Study (STCS). *Transplantation* 2014; 98: 165

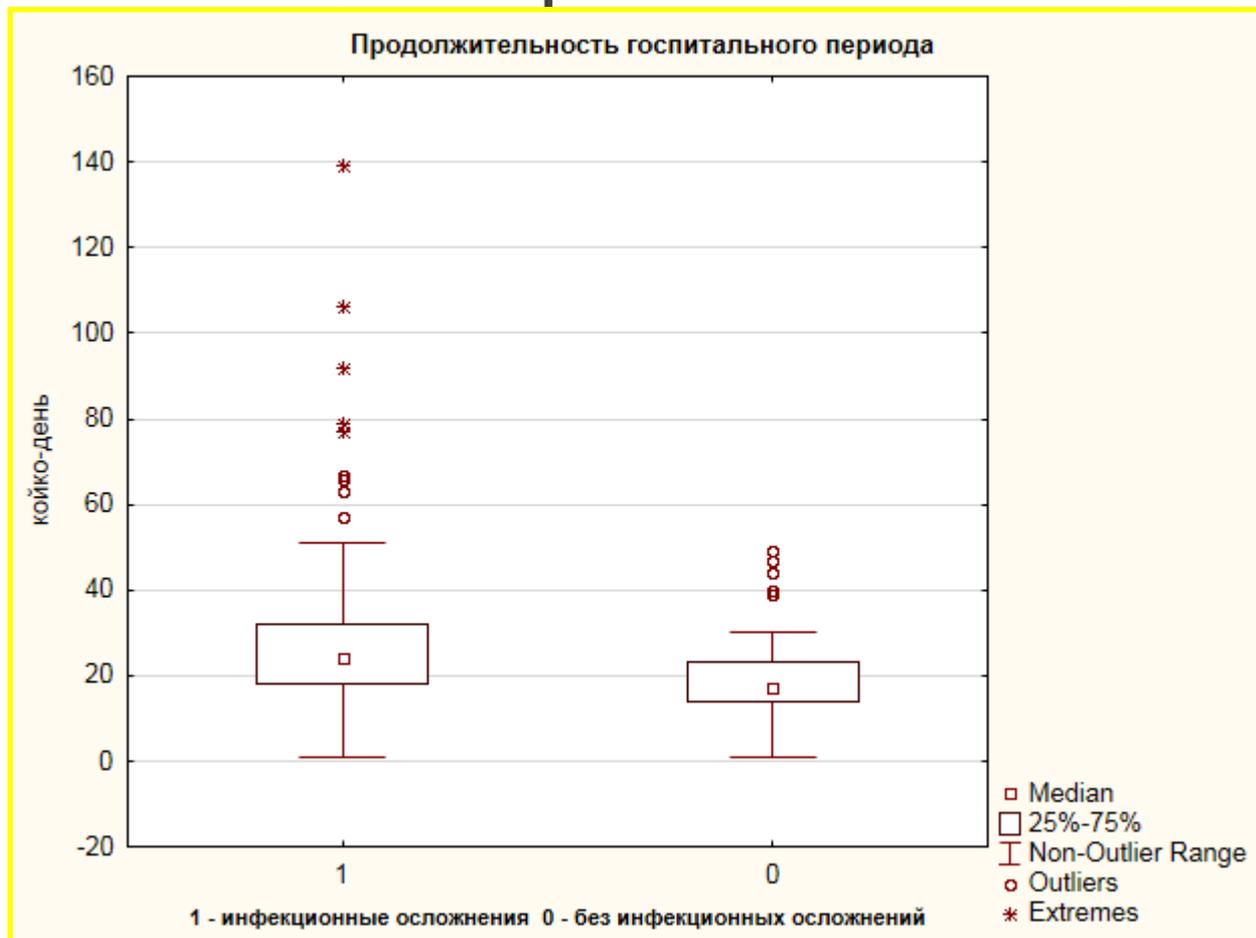
Спектр выделенных микроорганизмов в ОРИТ после трансплантации печени 2015-17г.г. (n=75 пациентов, n=240 штаммов) НИИ СП

	микроорганизмы	перфузат	зев	мокрота	кровь	ЦВК	ранее отделяемое	абдоминаль ное отделяемое	желчь	плевральны й экссудат	моча	итого:
Г(-)	Acinetobacter spp	1	2	1	4	4	1	2				15
Г(-)	Pseudomonas aeruginosa	1	1	2			5	4				13
Г(-)	Klebsiella spp	1	4	2	2		16	12	1	1	1	40
Г(-)	Enterobacter spp		1		3	1	1	2	1		1	10
Г(-)	Hemophilus sp			1								1
Г(-)	Serratia marcescens						1	3				4
Г(-)	Proteus mirabilis			1		1	1	1				4
Г(-)	Burkholderia cepacia						1					1
Г(-)	E.Coli		1	1			3	2	3			10
Г(-)	Citrobacter sp						1					1
Г(-)	НГОБ		1									1
Г(+)	Enterococcus spp		3		1	2	13	17	5	1	2	44
Г(+)	MRSA(S.aureus)			1	2	1	3	4		1		12
Г(+)	S.aureus	1			1		2	5				9
Г(+)	Staph. coag(-)	1	2	1	1	1	8	23				37
Г(+)	Staph.epidermidis	1				1	3	3				8
Г(+)	Streptococcus spp		1	1				1				3
грибы	Candida spp		5	1		1	6	8	1			22
грибы	Candida albicans		1	1				1				3
грибы	Candida glabrata						1					1
грибы	Aspergillus sp							1				1
	Итого:	6	22	13	14	12	66	89	11	3	4	240
	Г(-) %	50,0	45,5	61,5	64,3	50,0	45,5	29,2	45,5	33,3	50,0	41,7
	Г(+)%	50,0	27,3	23,1	35,7	41,7	43,9	59,6	45,5	66,7	50,0	47,1
	грибы %	0,0	27,3	15,4	0,0	8,3	10,6	11,2	9,1	0,0	0,0	11,3

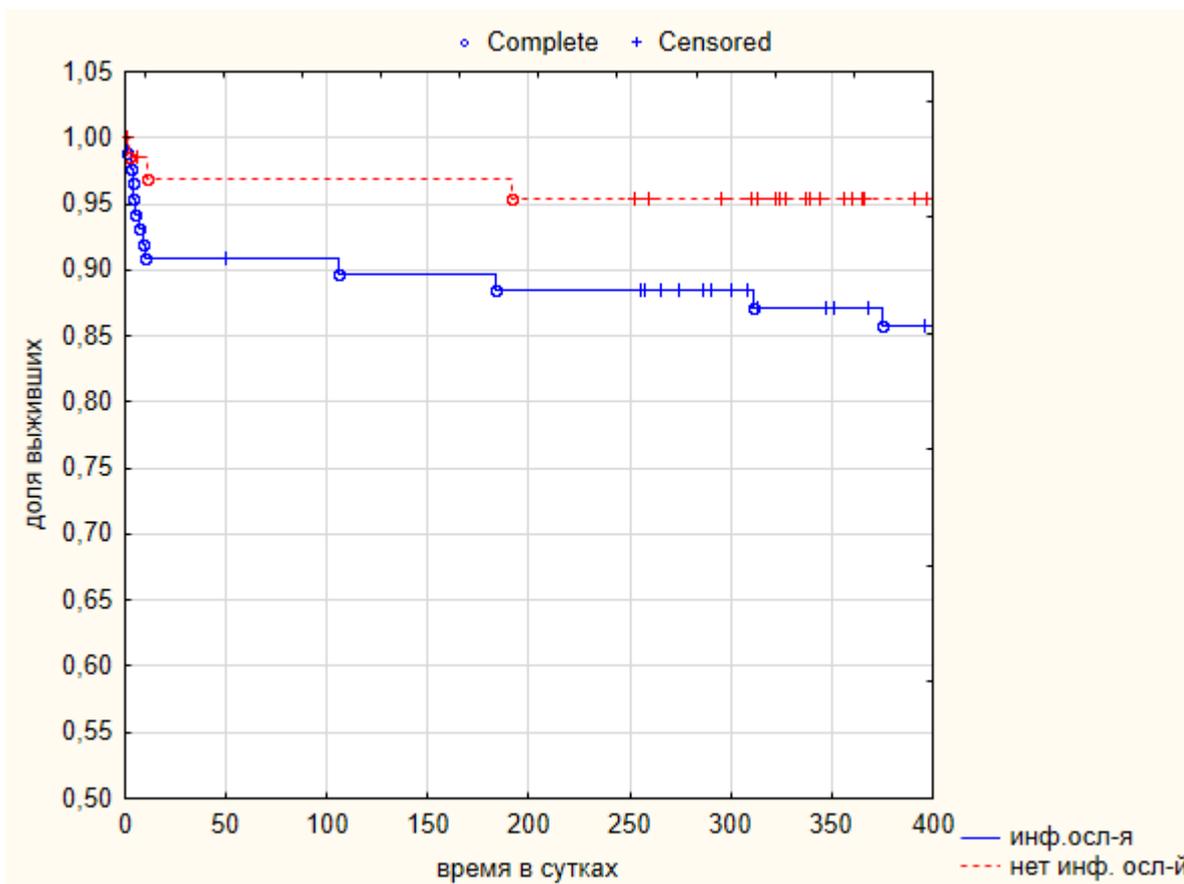
Основные осложнения , вызванные бактериальной флорой

- ▶ Вентилятор–ассоциированная пневмония
 - ▶ Раневая инфекция
 - ▶ Инфекция мочевыводящих путей
 - ▶ Катетер ассоциированная инфекция
- 

Время госпитализации после ОТП НИИ СП им Н.В. Склифосовского 2018 г.



Выживание пациентов с инфекционными осложнениями и без инфекционных осложнений НИИ СП им.Н.В. Склифосовского 2018г.



Использование противомикробных средств в клинике и появление устойчивых штаммов бактерий

- ▶ Enterobacter sp, Klebsiella pneumoniae БЛРС – 38.5%;
- ▶ Резистентные к аминогликозидам 80.4%;
- ▶ Устойчивые к ванкомицину Enterococcus – 17.6%;
- ▶ MRSA – 100%
- ▶ Non albicans Candida spp.
- ▶ Clostridium difficile (3–7%)
- ▶ Kawecki D, Pacholczyk M, Łagiewska B, et al. Urinary tract infections in the early posttransplant period after liver transplantation: etiologic agents and their susceptibility. Transplant Proc. 2011 Oct;43(8):3052–3054

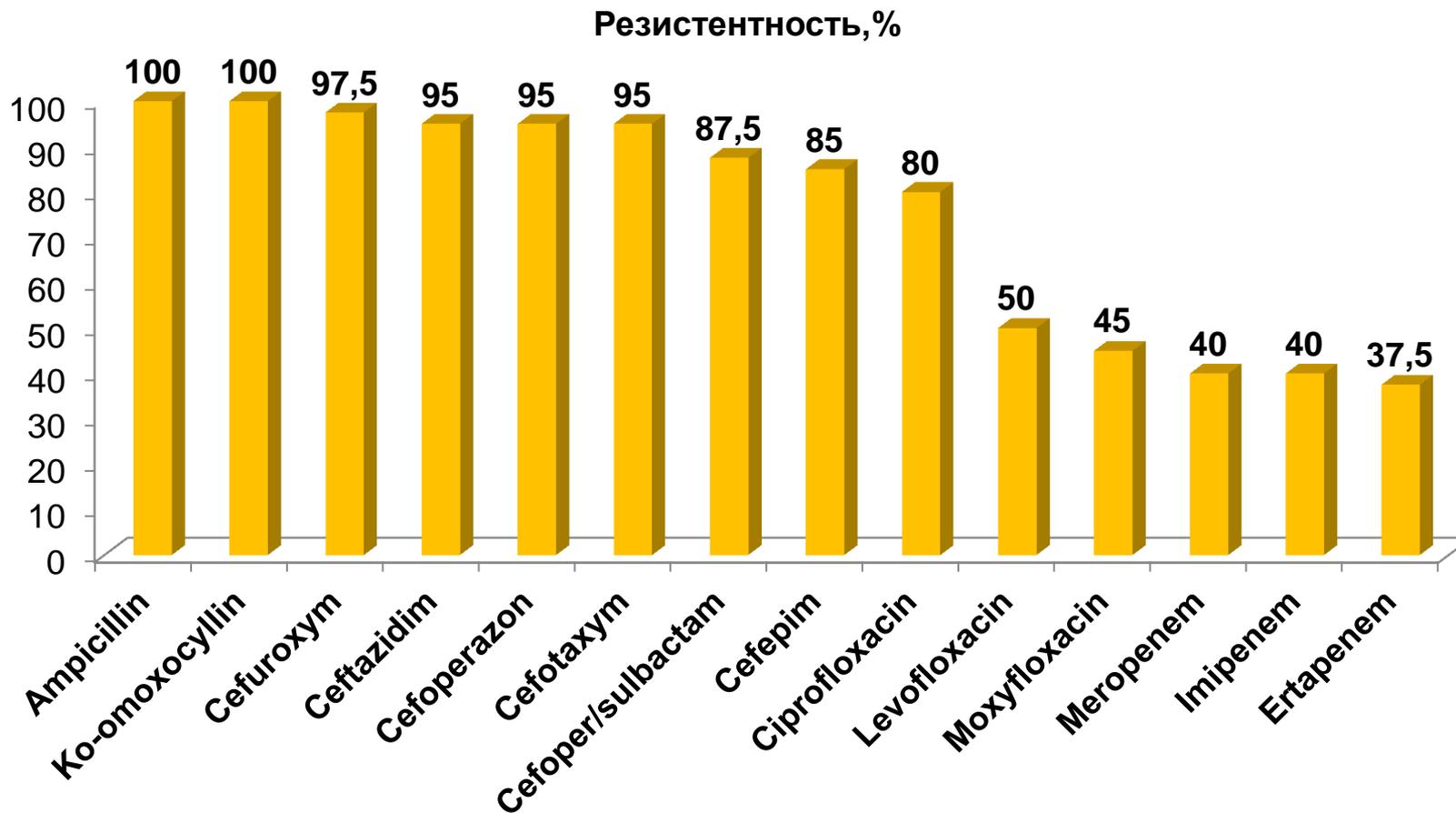
Проблема резистентности

- ▶ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского
- ▶ Лаборатория клинической микробиологии
- ▶ Результаты микробиологического исследования
- ▶ № анализа *5290*
- ▶ Проба *абдом.отделяемое*
- ▶ Пациент *ГН* *Д* Возраст
- ▶ № истории *10637* **Отделение *Трансплантации печени***
- ▶ S – чувствительно, I – промежуточно устойчиво, R – устойчиво

- ▶ Микроорганизм *Kl. pneumoniae*
- ▶ эртапенем *R*
- ▶ ципрофлоксацин *R*
- ▶ цефтриаксон *R*
- ▶ цефтазидим *R*
- ▶ цефотаксим *R*
- ▶ цефоперазон/сульь *R*
- ▶ цефепим *R*
- ▶ меропенем *R*
- ▶ левофлоксацин *R*
- ▶ имипенем *R*
- ▶ гентамицин *R*
- ▶ амикацин *R*

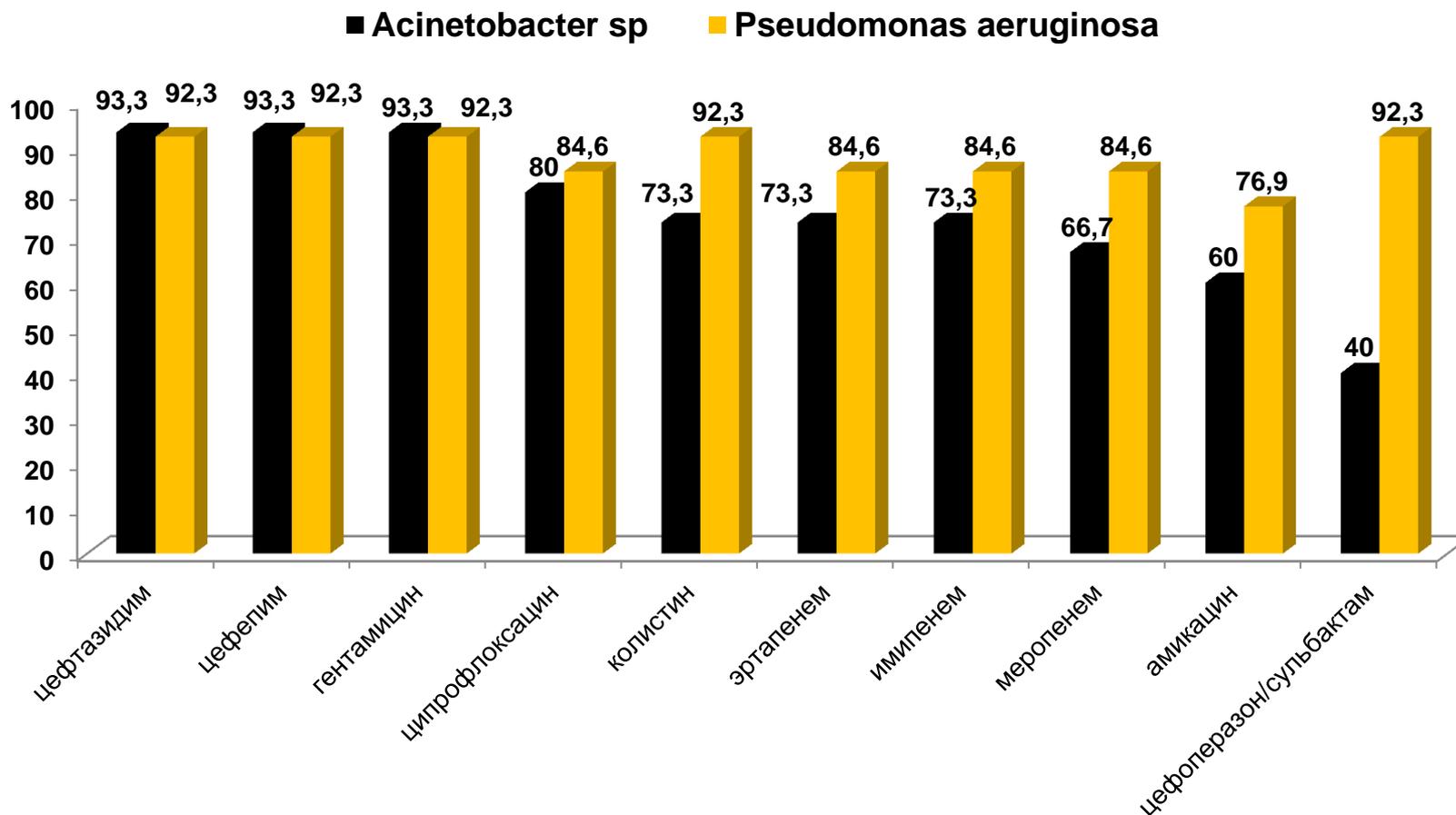
Резистентность к *Klebsiella spp*

НИИ СП им Н.В. Склифосовского Москва 2018г.



Резистентность к неферментирующим Г(-) бактериям

НИИ СП им Н.В. Склифосовского Москва 2018г.



Комбинированная терапия. Когда?

- ▶ Эмпирически
- ▶ Септический шок
- ▶ Пациенты с риском множественной устойчивости
- ▶ Высокий риск *P. aeruginosae*

- ▶ Цель
- ▶ *P. aeruginosae*
- ▶ *A. baumannii*
- ▶ *K. pneumoniae*
- ▶ MRSA

Лечение

- ▶ Тигециклин
- ▶ Меропенем
- ▶ β -лактамы с антисинегной активностью (цефоперазон/сульбактам, пип/тазо, тикарциллин/клавуланат)
- ▶ Колистин
- ▶ Амикацин
- ▶ Линезолид или ванкомицин (при наличии факторов риска MRSA)



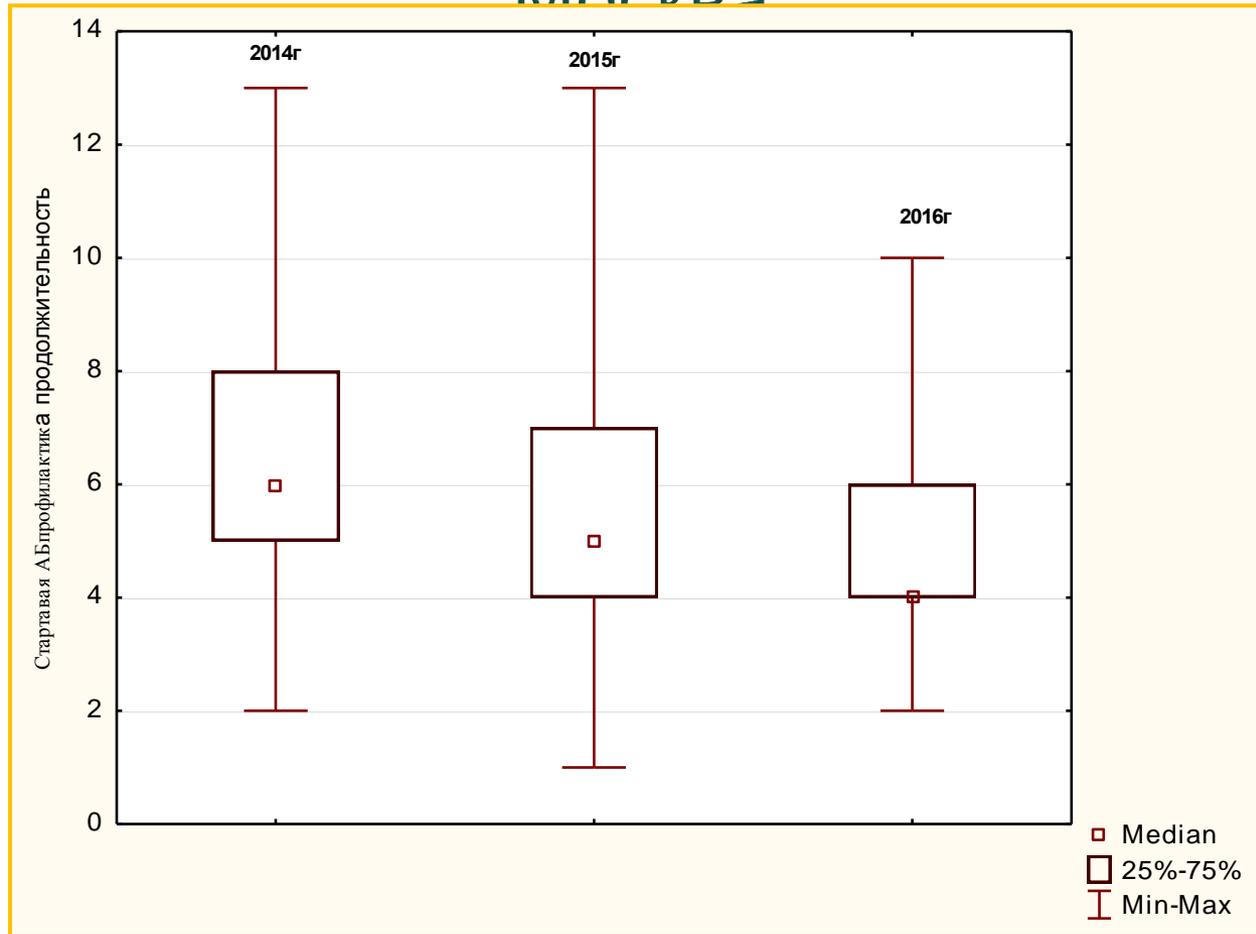
Проблема генериков



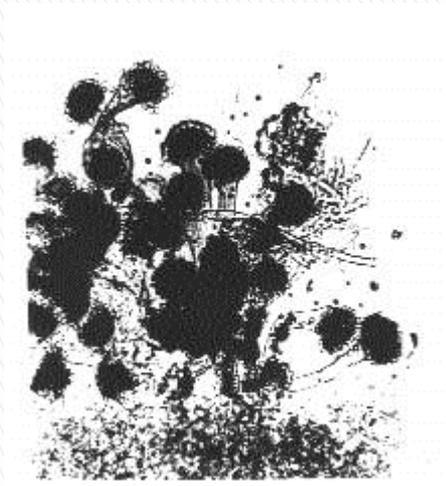
Основные направления антибактериальной терапии

- ▶ Снижение расхода антибиотиков и исключение неуместного их использования
- ▶ Оптимизация режимов антибактериальной терапии
- ▶ Улучшение результатов лечения
- ▶ Использование протоколов и алгоритмов АБТ
- ▶ Мониторинг антибиотикорезистентности
- ▶ Инфекционный контроль
- ▶ Определение механизмов антибактериальной резистентности, оптимизация и ускорение получения результатов микробиологических исследований
- ▶ Организация мероприятий по ограничению распространения полирезистентных штаммов
- ▶ Снижение частоты развития *Clostridium difficile* – ассоциированной диареи

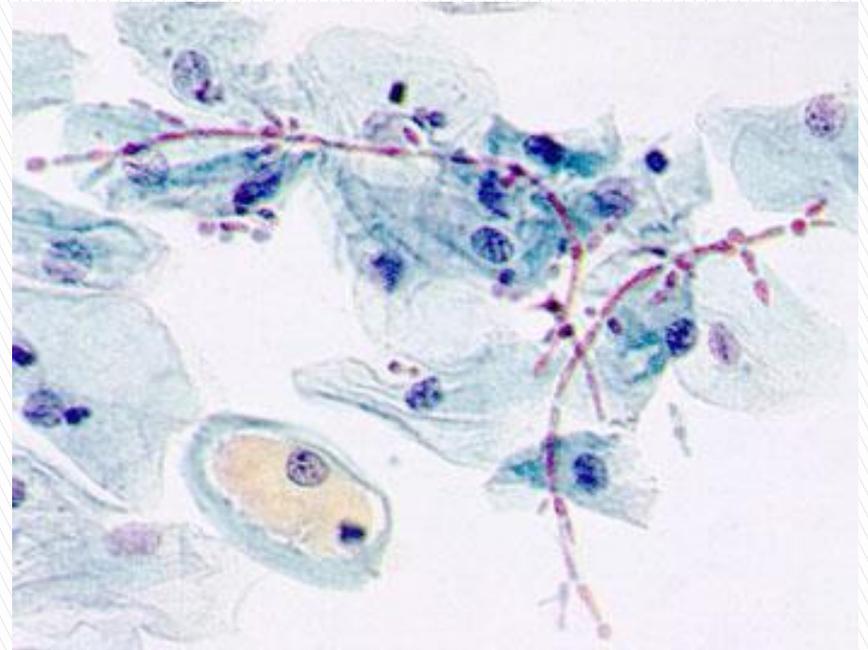
Динамика продолжительности антибактериальной профилактики в ОРИТ после ОТП 2015-2017гг, $p=0,004$ НИИ СП Москва



Грибковая инфекция

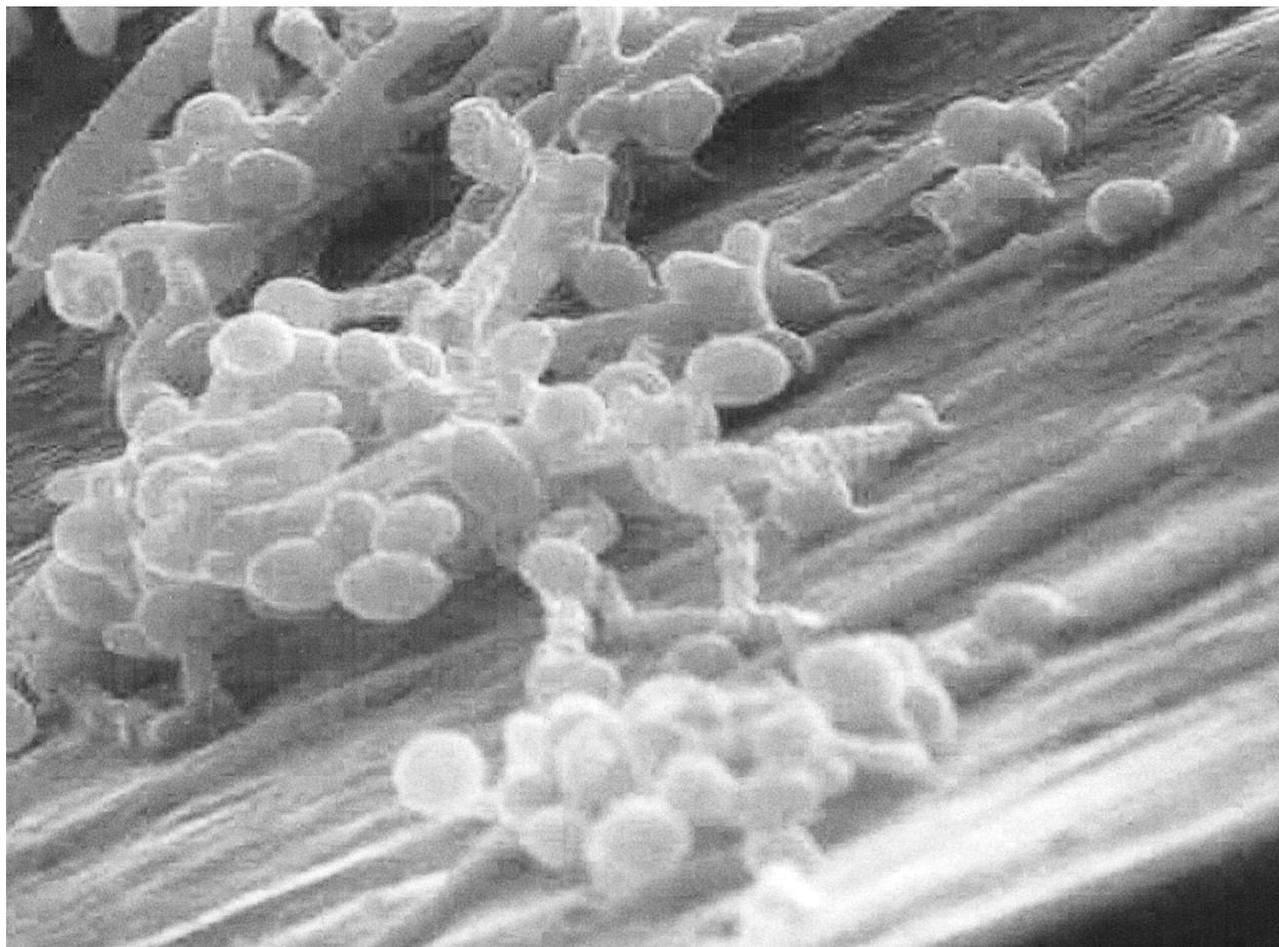


Грибы рода *Aspergillus*



Псевдомицелий грибов
рода *Candida*

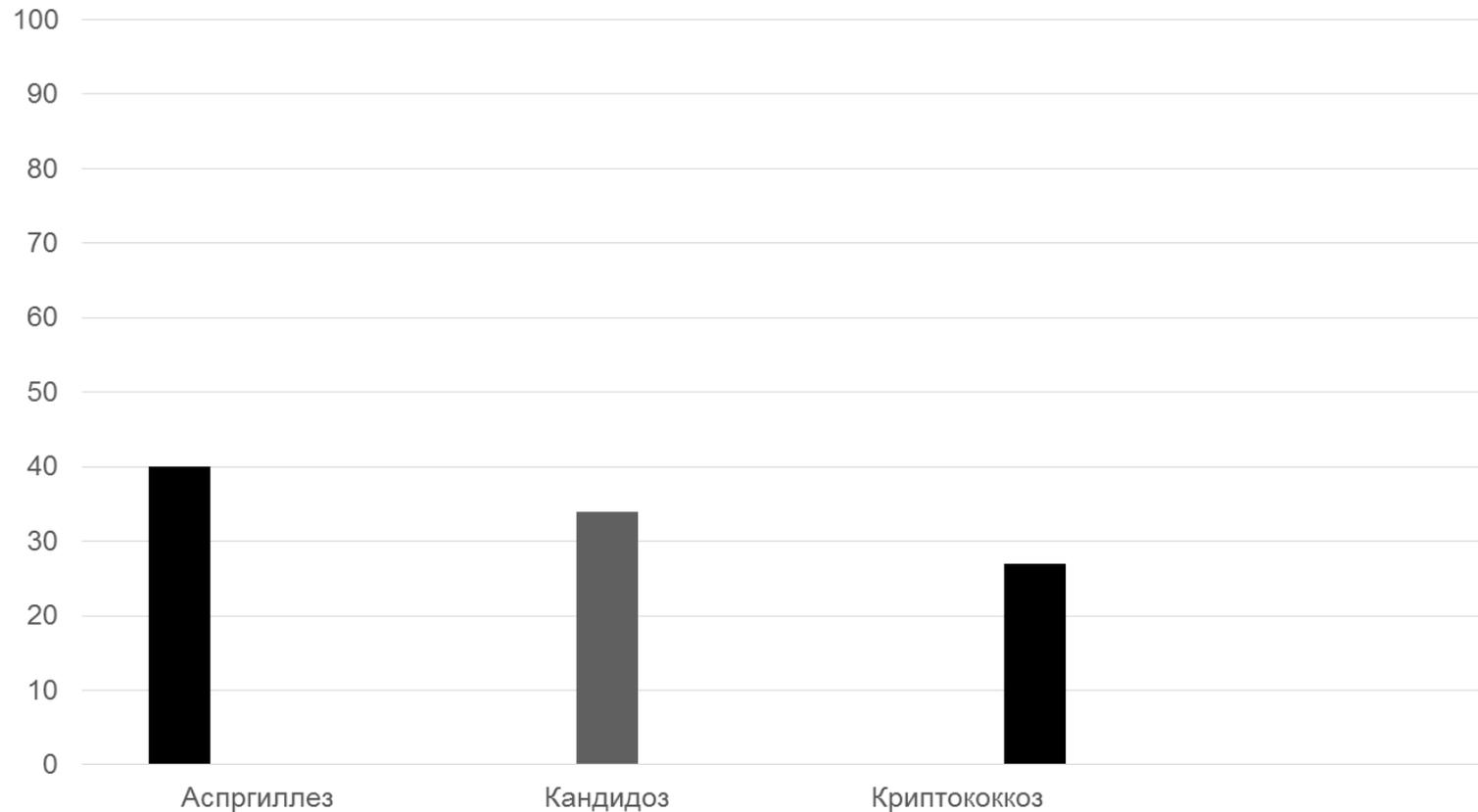
Candida Glabrata биопленка на диализном катетере



Многофакторный анализ прогностических факторов ранней летальности (0–7 дней) у 629 пациентов

	Выжили	Умерли	OR (95%)	p
Возраст	65,6	72,2	1.02	0.011
Первичный источник	248	54	3.43	<0.001
Тяжелый сепсис или септический шок	143 (26.1)	53 (64.6)	6.56 (3.85–11.17)	<0.001
Адекватная противогрибковая терапия (<48часов)	306	25	0.35	<0.001

Летальность в течение года при развитии инвазивного микоза после трансплантации %



Септический шок вследствие *Candida spp* (Washington University)

- ▶ 224 пациента с положительной культурой в крови *Candida spp*
- ▶ Летальность 155 (63,5%)
- ▶ Многофакторный регрессионный логистический анализ
- ▶ Задержка в назначении противогрибковой терапии
- ▶ Невозможность локализовать источник

Некультуральные диагностические тесты

- ▶ полимеразная цепная реакция (ПЦР)
(чувствительность и специфичность метода
90–100%)

Avni T. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. J. Clin. Microbiol. 2011

- ▶ анализ 1,3- β -D-глюкана (BG)
- ▶ прокальцитонин

Лабораторная диагностика

- ▶ Посев крови: 2 раза в день не менее 3 дней подряд
- ▶ При наличии внутрисосудистого катетера – посев на грибы дистального отдела
- ▶ Исследование биосубстратов (моча, кал, БАЛ, раневое отделяемое и т.д.) различными методами:
 - Прямая микроскопия,
 - Посев,
 - ПЦР–диагностика

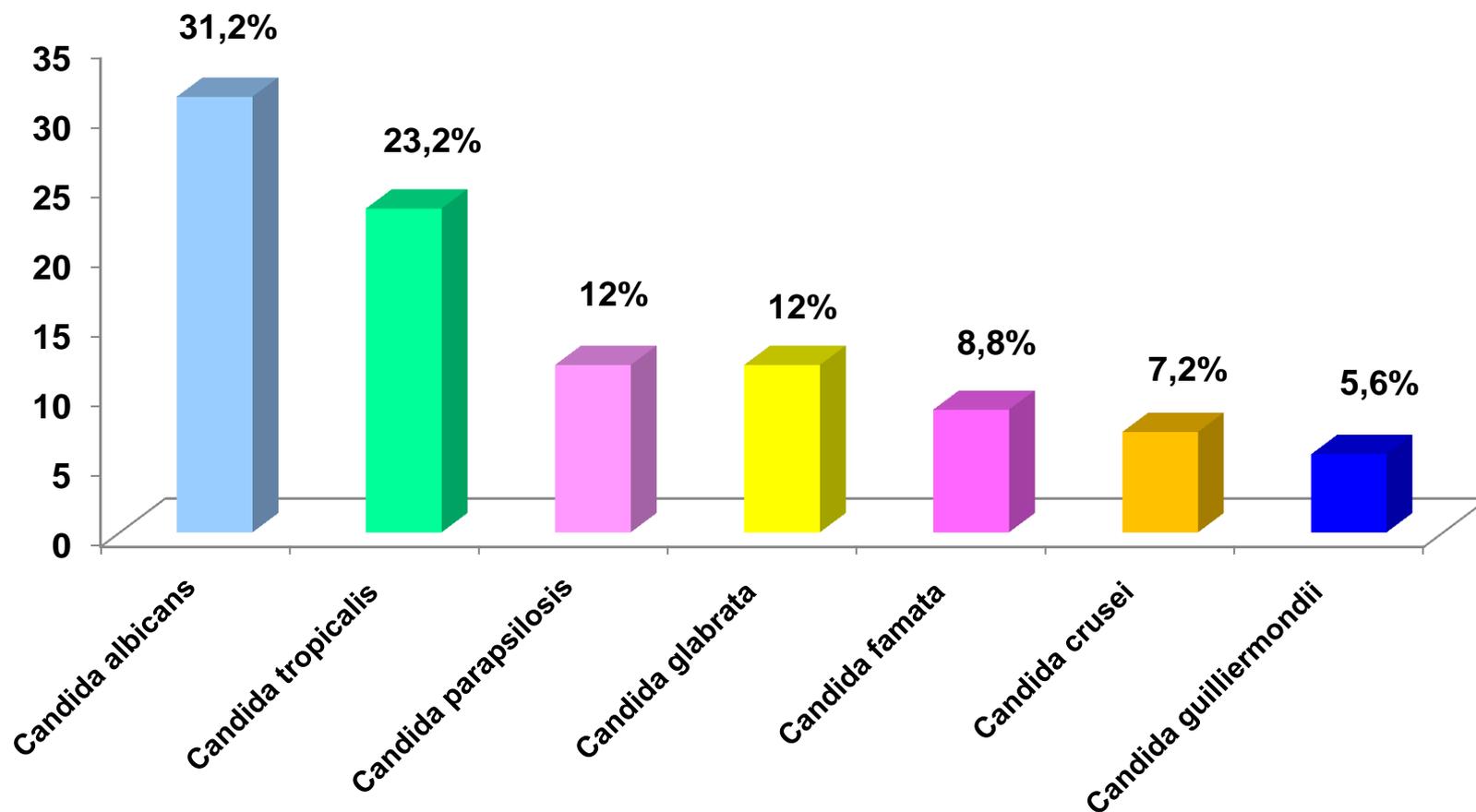
Возбудители инвазивного кандидоза после трансплантации органов



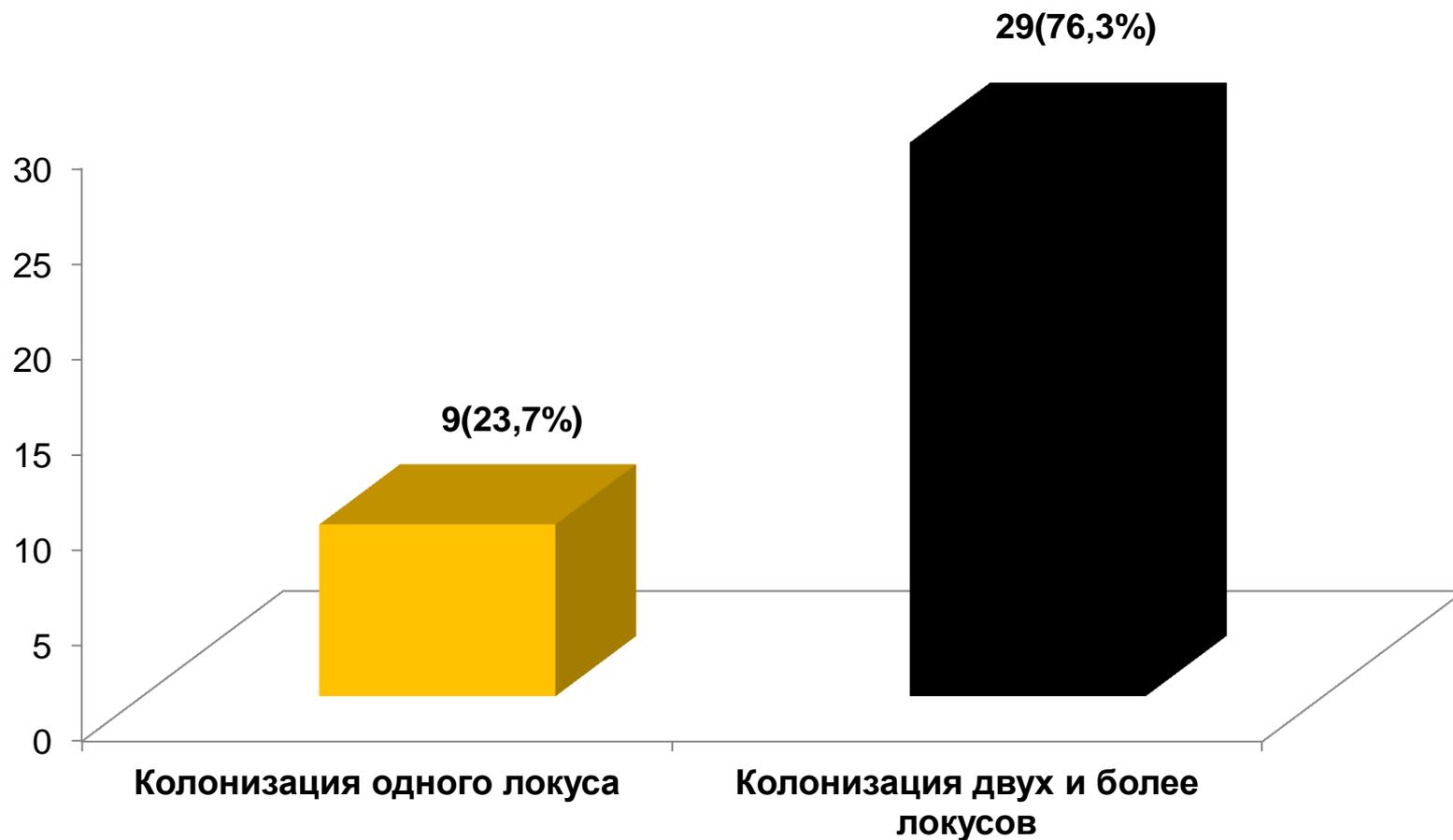
Возбудитель	Частота % ~
<i>C. albicans</i>	50
<i>C. glabrata</i>	30
<i>C. parapsilosis</i>	15
<i>C. crusei</i>	5

Van Hal SJ. Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis: the Australian experience. Transplant. Infect. Dis. 2009

Результаты полимеразно-цепной реакции у пациентов после ОТП НИИ СП Москва



Однолокусная и многолокусная колонизация в раннем послеоперационном периоде (p<0,001)



ПЦР исследование

НИИ СП им.Н.В.Склифосовского
Лаборатория клинической иммунологии и диагностики СПИД
телефоны: 628-33-00 620-10-22

ПЦР-исследование (качественный анализ)

Ф.И.О.: WWWWWW

Дата рождения: 08.07.1984

Дата исследования: 24.11.2014г.

Организация (отделение / и/б): ЦТИ

Возбудитель	Кровь	Зев	Моча	Прям.кишка
Candida Krusei		<i>отрицательный</i>	<i>отрицательный</i>	<i>отрицательный</i>
Candida Glabrata		<i>отрицательный</i>	<i>отрицательный</i>	положительный
Candida Famata		<i>отрицательный</i>	<i>отрицательный</i>	<i>отрицательный</i>
Candida Guilliermondii		<i>отрицательный</i>	<i>отрицательный</i>	<i>отрицательный</i>
Candida Parapsilosis		<i>отрицательный</i>	<i>отрицательный</i>	<i>отрицательный</i>
Candida Tropicalis		<i>отрицательный</i>	<i>отрицательный</i>	<i>отрицательный</i>
Candida Albicans		положительный	<i>отрицательный</i>	положительный

Анализ проведен методом ПЦР в режиме реального времени на приборе Rotor-Gene 3000 (Corbett Research, Австралия).

Дата: 25 ноября 2014 г.

Врач: Баженов А.И.

Частота выявления грибковой колонизации
методом ПЦР и микробиологическим методом,
ОР 1,900(95%ДИ 1,131-3,251) $p < 0,013$

	<i>n</i>	<i>Положительный результат</i>	<i>Отрицательный результат</i>	<i>Частота выявления</i>
<i>ПЦР</i>	154	38	116	24,7%
<i>Микробиологический метод</i>	154	20	134	13,0%

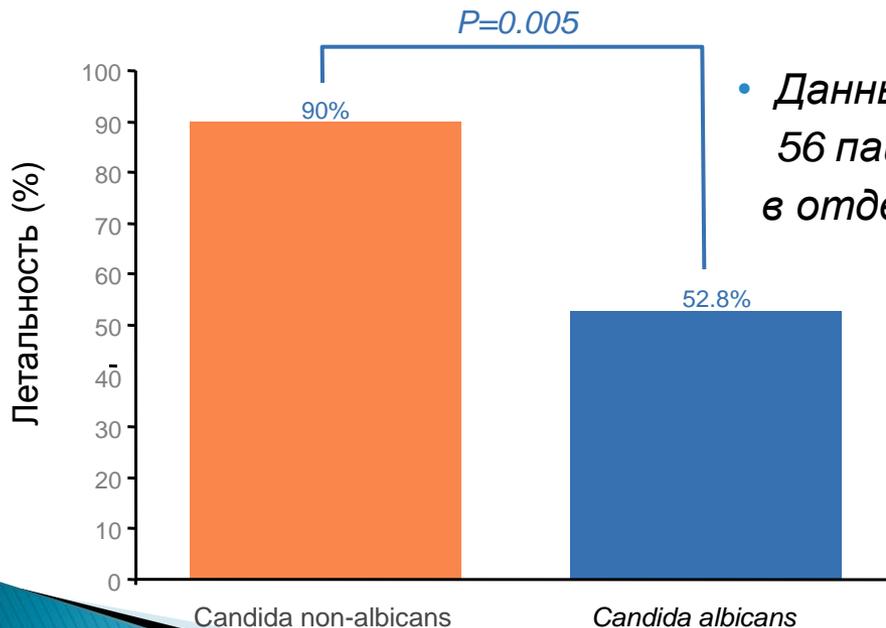
НИИ СП им Н.В.Склифосовского Москва 2018

Летальность в зависимости от возбудителя, фонового заболевания и возраста

Параметр	Кол-во эпизодов	Смертность (%)	Значение <i>p</i>
Возбудитель			
<i>C. albicans</i>	1,090	38.5	0.65
<i>C. glabrata</i>	269	45.0	0.02
<i>C. parapsilosis</i>	263	25.9	< 0.001
<i>C. tropicalis</i>	140	41.1	0.42
Фоновое состояние			
Хирургия	892	35.3	0.26
ОРИТ	791	42.4	0.02
Солидная опухоль	442	49.2	< 0.001
Онкогематология	247	44.9	0.03
ВИЧ-инфекция	61	23.4	0.03
Недоношенность	123	26.8	0.02
Возрастная группа			
< 1 года	142	26.0	0.006
1–19 лет	148	22.3	< 0.001
20–69 лет	1,096	36.6	0.46
≥ 70 лет	556	47.7	< 0.001
Общая популяция	1,942	37.9	

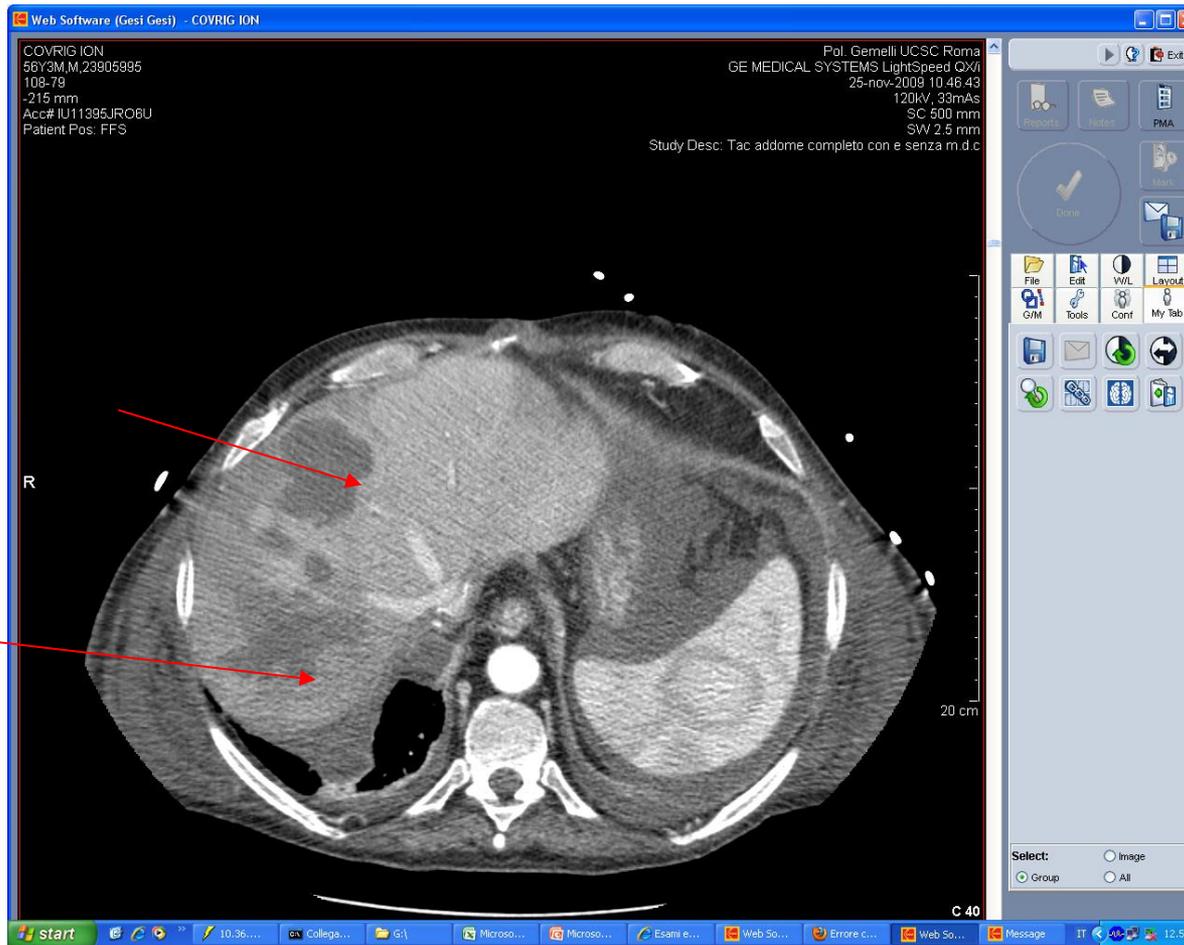
Инвазивный кандидоз: патогены

- Летальность при инфекции, обусловленной *Candida non-albicans*, выше чем в случаях инфекции, вызываемой *Candida albicans*
- Обзорное исследование пациентов с высоким риском, поступивших в ОРИТ, выявило значительно более высокие показатели летальности при инфекции, вызванной *C. non-albicans*¹

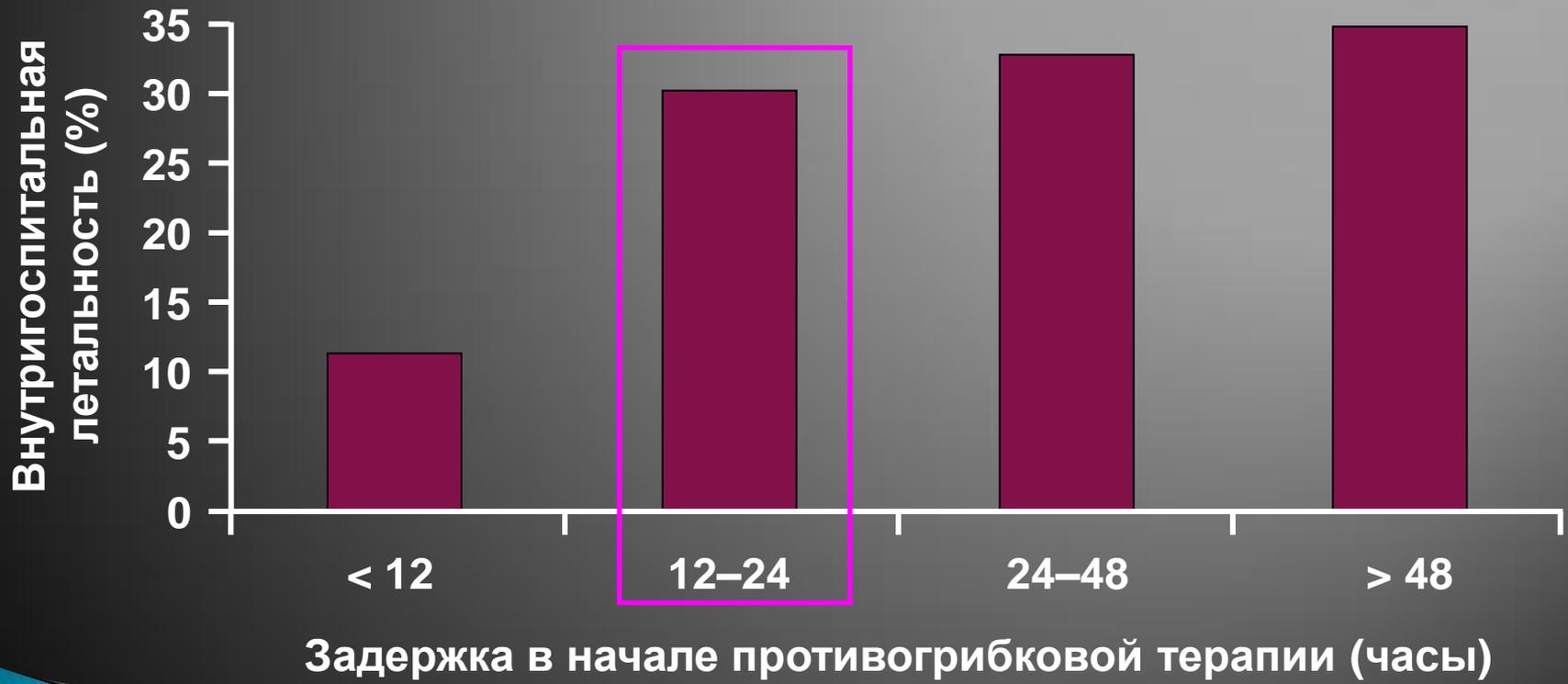


- Данные обзорного исследования 56 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (2001–2005 гг.)¹

Абсцессы в печени



Взаимосвязь между внутригоспитальной смертностью и временем начала противогрибковой терапии



Клиническая и микробиологическая эффективность курса лечения флуконазолом

- Доказана клиническая эффективность флуконазола для лечения инвазивного кандидоза у пациентов с нейтропенией, однако:
 - В нескольких исследованиях было показано, что лечение с применением флуконазола не позволяет контролировать системные инфекции, вызванные *Candida*, у 30–43% пациентов из группы высокого риска¹⁻⁴
 - Процент неудач терапии флуконазолом был выявлен в тех случаях, когда штаммы обладали устойчивостью к препарату, а также при развитии нежелательных реакций, вынуждавших прекратить лечение¹⁻⁴

1. Phillips P, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16(5):337–345.

2. Kullberg B, et al. *Lancet* 2005;366(9495):1111–1112.

3. Rex JH, et al. *Clin Infect Dis* 2003;36(10):1221–1222.

4. Rex JH, et al. *N Engl J Med* 1994;331(20):1325–1330.

Эхинокандины и флюконазол



Кандидоз



Лечение инвазивного микоза

2014–2017 гг в НИИ СП Н.В. Склифосовского

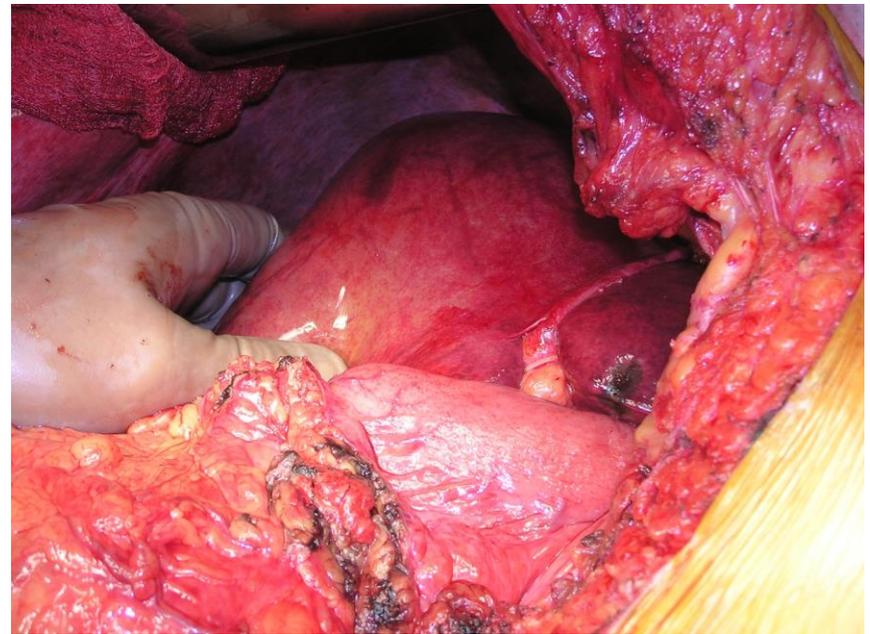
<i>Пациенты</i>	<i>Результат посева</i>	<i>Препараты</i>	<i>Продолжительность</i>	<i>Исход</i>
<i>1 пациент</i>	<i>Кровь- Candida .parapsilosis</i>	<i>Анидулафунгин 100 мг/с</i>	<i>21 сут</i>	<i>Выписан</i>
<i>2 пациент</i>	<i>Центральный венозный катетер- Candida spp</i>	<i>Анидулафунгин 100 мг/с</i>	<i>10 сут</i>	<i>Выписан</i>
<i>3 пациент</i>	<i>Кровь - C.tropicalis</i>	<i>Каспофунгин 100 мг/сут</i>	<i>2 сут</i>	<i>Летальный исход</i>
<i>4 пациент</i>	<i>Абдоминальное отделяемое- Candida spp</i>	<i>Микафунгин 100 мг/с</i>	<i>15 сут</i>	<i>Выписан</i>
<i>5 пациент</i>	<i>Абдоминальное отделяемое- Aspergillus</i>	<i>Амфотерицин липидная форма 100мг/с</i>	<i>2 сут</i>	<i>Летальный исход</i>

Клинический пример

- ▶ Пациенту 48лет, м.
- ▶ Цирроз печени в исходе гепатита С
- ▶ Гепатоцеллюлярный рак в миланских критериях
- ▶ Печеночно-клеточная недостаточность
- ▶ Гепаторенальный синдром
- ▶ Чайлда-Пью 10 баллов
- ▶ MELD 24 балла

Интраоперационный период

- ▶ Многокомпонентная сбалансированная общая анестезии с использованием севофлюрана
- ▶ Кровопотеря - 1600 мл,
- ▶ Реинфузировано 450 мл отмытых аутоэритроцитов



Интраоперационный период

- ▶ гепатэктомия и беспеченочный этап
- ▶ допмин 8-10 мкг/кг/мин
- ▶ норадреналина 200-300 нг/кг/мин
- ▶ стабилизация среднего артериального давления (САД) >70 мм рт. ст.
- ▶ снижение диуреза <50 мл/час

Иммуносупрессивная терапия

- ▶ даклизумаб 20 мг интраоперационно после достижения гемостаза перед наложением швов на лапаротомную рану, и 20 мг на 4 послеоперационные сутки
- ▶ такролимус
- ▶ эверолимус
- ▶ микофеноловая кислота.

Послеоперационный период

- ▶ цефтриаксон
- ▶ флюконазол.

К 7 суткам были удалены все дренажи, получены стерильные посевы, но умеренный лейкоцитоз 10×10^9 /л с палочкоядерным сдвигом до 6% сохранялся. Пациенту была продолжена инфузионная терапия, Профилактическая антибактериальная и антифунгальная терапия.

- ▶ К 22 суткам отмечалась тахикардия до 110 в мин, олигурия (400мл мочи в сутки). При УЗИ исследовании выявлены жидкостное образование в подпеченочной области и парез кишечника. В клиническом анализе крови регистрировалась анемия - гемоглобин 78г/л, эритроциты $3,83 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитоз $12,87 \times 10^9$ /л, со сдвигом формулы влево до миелоцитов (3), тромбоциты 78×10^9 /л, гипокоагуляция МНО 1,86.

- ▶ **В биохимическом анализе крови:** общий билирубин 35 мкмоль/л, креатинин 184 мкмоль/л, мочевины 29 ммоль/л, гипоальбуминемия - альбумин 29 г/л.

Релапаротомия (22 сутки)

- ▶ дефект в области холедохо-холедохоанастомоза
- ▶ Микробиологическое исследование содержимого брюшной полости выявлен полирезистентный *Acinetobacter sp.*
- ▶ Промежуточная чувствительность только к цефоперазон/сульбактаму
- ▶ При исследовании на грибковую флору *Candida spp*
- ▶ По данным ПЦР–исследования в крови, зеве и кишечном отделяемом определены *Candida parapsilosis* и *Candida albicans*



Лечение

- ▶ цефоперазон/сульбактам 8 г/сут в/в
- ▶ Эхинокандин 200мг начальная доза и 100 мг/сут последующая
- ▶ заместительная почечная терапия в постоянном режиме
- ▶ плазмаферез
- ▶ LPS адсорбция
- ▶ к дренажу из области парапанкреатического абсцесса подключена проточно-промывная система
- ▶ На 4 сутки после релапаротомии пациент экстубирован, переведен в режим неинвазивной вентиляции через лицевую маску

Лечение кандидемии ЕССМІD

- ▶ Критерии отмены антимикотиков (наличие всех факторов)
 - 14 дней после последней (+) гемокультуры
 - Регрессия всех симптомов
 - Разрешение нейтропении
- ▶ После восстановления нейтрофилов исключить диссеминацию (офтальмоскопия, исследование печени, селезенки – УЗИ, КТ, МРТ (хр. диссеминированный кандидоз))

Клинические и биохимические показатели

Показатель	65 сутки	72 сутки
Нв	65	81
Лейкоциты	2,7	3,5
Тромбоциты	120	170
Альбумин	34	36
Билирубин	10	12
Креатинин	122	133
Мочевина	8,3	6,9
АЛАТ	3	4
АСАТ	10	12
Глюкоза	5	6

Исход

- ▶ ПЦР-исследованиях крови, мокроты, мочи и кишечного отделяемого *Candida parapsilosis* и *Candida albicans* – не определяются по 14-дневного курса терапии
- ▶ Выписан на 73 сутки

Заключение

- ▶ Бактериальные и грибковые инфекции представляют собой серьезную угрозу
 - ▶ Использование протоколов и алгоритмов АБТ
 - ▶ Мониторинг антибиотикорезистентности и грибковой инфекции
 - ▶ Изучение необходимости и сроков профилактики
 - ▶ Снижение расхода антибиотиков и исключение неуместного их использования
 - ▶ Необходимы дальнейшие исследования факторов риска инвазивных микозов
- 

Благодарю за внимание!

