

*На правах рукописи*

**Макеев Дмитрий Александрович**

**Селективная профилактика и вакуум-терапия  
инфекционных осложнений после трансплантации  
почки**

**14.01.17 – Хирургия**

**14.01.24 – Трансплантология и искусственные органы**

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Москва, 2021**

Работа выполнена в ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России

**Научный руководитель:**

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор  
**Шабунин Алексей Васильевич**

**Официальные оппоненты:**

**Османов Эльхан Гаджихан Оглы** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России.

**Янковой Андрей Григорьевич** – доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов.

**Ведущая организация:** ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «30» июня 2021 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.05 при ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО <http://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Несмотря на активное развитие и совершенствование методов заместительной почечной терапии, таких как гемодиализ, перитонеальный диализ, их проведение сопряжено с рядом осложнений [Maier-Kreische Н.Г., 2015], к тому же эти методы не позволяют полностью протезировать все функции почек, вследствие чего пациенты часто не достигают полной реабилитации [Мойсюк Я.Г., 2014]. Для таких больных трансплантация почки является единственным методом лечения, позволяющим вернуться к здоровой и продуктивной жизни.

Являясь длительной и сложной хирургической процедурой, выполняемой на фоне уремии и лекарственного иммунодефицита регенераторные и защитные процессы в организме протекают медленнее, что ведет к повышенному риску послеоперационных осложнений по сравнению с общехирургическими вмешательствами [Fockens М.М., 2015, Готье С.В., 2018].

Среди ранних послеоперационных осложнений наиболее часто встречается раневая инфекция, частота которой может достигать 27%<sup>7</sup>. Имеется большое количество факторов риска, которые увеличивают риск развития раневой инфекции, среди которых: длительность операции и консервации почечного трансплантата, возраст реципиента, пол, индекс массы тела, а также схема иммуносупрессии и антибактериальной терапии [Fortun J., 2010]. Также, важным и недооцененным фактором риска развития раневой инфекции считается бактериурия до трансплантации почки [El Amari, 2011]. Это связано с тем, что применяемые в настоящее время методы формирования неоцистоуретероанастомоза [Lich-Gregoir, Barry, Leadbetter-Politano] связаны со вскрытием просвета мочевого пузыря, при наличии бактериурии это приводит к неизбежному обсеменению хирургической раны, увеличивая вероятность развития инфекционного процесса на фоне подавленного иммунитета [Шумаков В.И., 2006].

Другим частым инфекционным осложнением является пиелонефрит трансплантата. Важным фактором риска развития пиелонефрита трансплантата является наличие, устанавливаемого интраоперационно, мочеточникового стента [Minnee R.C., 2009]. Стент, как инородное тело, колонизируется бактериями, которые

формируют биопленки и при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса могут попадать в трансплантат с исходом в острый пиелонефрит [Waters S.L., 2008]. С другой стороны, без установки мочеточникового стента риск развития урологических осложнений, таких как несостоятельность или стриктура мочеточнико-пузырного анастомоза достоверно увеличивается и может составлять 9% [Magnus R.S., 2004]. Исходя из этого при установке стента повышается риск пиелонефрита трансплантата, без установки стента – урологических осложнений.

Таким образом, инфекционные осложнения после трансплантации почки – актуальная проблема современной трансплантологии. Оценка влияния бактериурии на развитие инфекционных осложнений и разработка профилактических мероприятий, направленных на борьбу с ней, позволит снизить риск развития инфекционных осложнений, а внедрение современных методов лечения ран у данной категории больных позволит снизить частоту потери почечного трансплантата и летальности. Кроме того, выработка оптимального временного периода установки внутреннего мочеточникового стента позволит снизить частоту пиелонефрита трансплантата без увеличения риска развития урологических осложнений.

### **Степень разработанности темы**

В мировой литературе имеются данные о применении физиологического раствора для наполнения мочевого пузыря во время трансплантации почки для удобства формирования неоуретероцистанастомоза [Salazar, 2018]. Данных о применении раствора полигексанида с целью интраоперационной санации полости мочевого пузыря в литературе нет.

В мире широко применяется внутренний стент мочеточника для профилактики урологических осложнений после трансплантации почки. Удаление стента чаще всего выполняется через 1 месяц после операции [Wilson C.H., 2013], в тоже время длительное нахождение стента увеличивает риск развития пиелонефрита трансплантата [Iesari S., 2015]. В настоящее время не определено оптимальное время нахождения стента в мочеточнике.

Применение методики VAC-терапии для лечения гнойных ран имеет широкое распространение [Timmers M.S., 2015], однако

данных об использовании этого метода для лечения раневой инфекции в ранние сроки после трансплантации почки нет.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты хирургического лечения больных терминальной стадией поражения почек за счет снижения частоты развития инфекционных осложнений после трансплантации почки и усовершенствования методов лечения раневых осложнений.

### **Задачи исследования**

1. На основании микробиологического анализа мочи у реципиентов почечного трансплантата обосновать необходимость интраоперационной санации полости мочевого пузыря.

2. Сравнить эффективность различных лекарственных препаратов для интраоперационной санации полости мочевого пузыря.

3. Определить оптимальные сроки удаления внутреннего стента почечного трансплантата.

4. Разработать протокол профилактики развития инфекционных осложнений у реципиентов почечного трансплантата.

5. Изучить и сравнить результаты традиционного метода лечения инфицированных ран и VАС-терапии у больных после трансплантации почки.

### **Объект и предмет исследования**

Объектом исследования являются пациенты, которым в ГКБ им Боткина выполнена трансплантация трупной почки.

Предметом данного исследования является профилактика инфекционных осложнений после трансплантации почки и лечение раневой инфекции у реципиентов почечного трансплантата.

### **Научная новизна результатов исследования**

На основании микробиологического исследования мочи у реципиентов почечного трансплантата определена частота и микробный спектр бессимптомной бактериурии, а также доказана ее связь с развитием инфекции послеоперационной раны.

Впервые обоснован протокол Боткинской больницы по профилактике инфекционных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию почки.

На основании морфологического исследования доказана эффективность применения VАС-терапии при развитии раневой инфекции у реципиентов почечного трансплантата.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработана научная концепция профилактики инфекционных осложнений после трансплантации почки, в основе которой лежит доказанная связь между бессимптомной бактериурией, длительным стоянием внутреннего стента мочеточника и частотой инфекционных осложнений после трансплантации почки.

На основании микробиологического исследования определены и обоснованы оптимальные сроки удаления внутреннего мочеточникового стента.

На основании результатов течения послеоперационного периода показана безопасность и эффективность применения VAC-терапии у больных с инфицированными послеоперационными ранами после трансплантации почки.

Разработан и впервые внедрен в клиническую практику протокол Боткинской больницы по профилактике развития инфекционных осложнений у реципиентов почечного трансплантата.

## **Личный вклад автора**

Соискатель участвовал в разработке идеи работы, проводил анализ источников литературы по данной проблеме.

Участвовал в постановке цели и задач, выборе методов исследования. Участвовал в проведении хирургических вмешательств. Осуществил набор пациентов. Выполнил статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов. По полученным результатам сформулировал научные и практические рекомендации. Подготовил публикации по теме выполненной работы

## **Методология и методы исследования**

В работе применен клинический, инструментальный (ультразвуковой, рентгенологический), лабораторный, гистологический (свето-микроскопический) методы исследования, анализ историй болезни, статистическая обработка данных. Полученные данные обрабатывались с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM, 2016). В отсутствие нормального распределения использовались непараметрические методы определения статистической значимости различий: для двух зависимых - критерий Уилкоксона (PW) для двух независимых групп - критерий Манна-Уитни

(PMW). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для оценки значимости показателей вычислялась медиана значений конкретного показателя по всей выборке, после чего производилось деление больных на группы выше и ниже медианы. Исследование безрецидивной и общей выживаемости проводилось с помощью построения кривых Каплана-Майера с оценкой статистической значимости с применением критерия Гехана-Вилкоксона.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Интраоперационная санация полости мочевого пузыря обоснована высокой частотой бактериурии у реципиентов почечного трансплантата, наиболее предпочтительными для санации являются антисептические препараты на основе полигексанида.

2. Удаление внутреннего мочеточникового стента на 14 день послеоперационного периода безопасно и снижает риск развития инфекционных осложнений после трансплантации почки.

3. Использование VAC-терапии у больных с инфицированными ранами после трансплантации почки безопасно и улучшает непосредственные результаты по сравнению с традиционными способами лечения

4. Протокол Боткинской больницы по профилактике инфекционных осложнений снижает риск развития инфекционных осложнений.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности обоснована комплексным методологическим подходом к решению поставленных задач, корректным числом наблюдений (150 человек), использованием современных методик сбора и обработки исходной информации, представительных выборочных совокупностей с обоснованием подбора объектов наблюдения и измерения; групп сравнения; современных информативных методов исследования и лечения, соответствующих целям и задачам (клинический, микробиологический, патоморфологический и статистический методы исследования, трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, VAC-терапия, цистоскопия). Результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований (Протокол № 13 от 15.10.2020г).

Апробация работы состоялась на заседании кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол № 3 от 14.01.2021г).

Результат исследований и основные положения диссертации доложены на XVIII Ассамблеи “Здоровая Москва” (Москва, 2020 г.); конференции “Трансплантация почки в 21 веке. Мультидисциплинарный подход к лечению терминальной ХПН” (Москва, 2020 г.); Форуме организаторов здравоохранения Москвы – 2020 (Москва, 2020). на 10-м Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, октябрь, 2020г).

Результаты работы используются в практической деятельности хирургического отделения трансплантации органов и/или тканей человека ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина в виде лечения больных хронической почечной недостаточностью. Основные положения диссертации используются в учебном процессе кафедры хирургии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 3 в журналах, рекомендуемых ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав результатов исследования и их обсуждений, заключения, выводов, указателя литературы.

Текст диссертации изложен на 104 страницах машинописного текста, иллюстрирован 22 рисунками, 16 таблицами. Библиографический указатель включает 131 источника, из них 12 отечественных и 119 зарубежных.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 - «Хирургия. Медицинские науки» и областям исследования п. № 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» и п.



№ 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» и формуле специальности 14.01.24 – Трансплантология и искусственные органы и области исследования: п. № 2 «Экспериментальная и клиническая разработка, а также внедрение в практику методов пересадки органов, тканей, изолированных клеток. Трансплантационная хирургия. Оценка функции пересаженных органов и тканей». Диссертационная работа включает разработку нового протокола селективной профилактики инфекционных осложнений после трансплантации почки, путем использования интраоперационной санации полости мочевого пузыря и раннего удаления внутреннего мочеточникового стента, что позволяет улучшить отдаленные результаты лечения.

### **Основное содержание работы**

#### **Характеристика клинического материала**

В основе научной работы лежат два направления. Первое – профилактика развития инфекционных осложнений после трансплантации почки, второе – оптимизация алгоритма лечения инфекционных раневых осложнений после данного вида вмешательства.

В соответствии с поставленной целью и задачами нами было проведено исследование, в которое было включено 150 пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточностью в возрасте от 20 до 72 лет, средний возраст составил  $46,62 \pm 11,66$  лет, 56 женщин и 94 мужчин. Критерии включения: пациенты старше 18 лет с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Критерии невключения: онкологические, острые инфекционные заболевания, вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, отказ больного от исследования. Пациентов покинувших исследование в связи с побочными явлениями при проведении исследования не было.

#### **Особенности проведения интраоперационной санации полости мочевого пузыря**

Перед операцией в наркозе после 3-х кратной обработки наружных половых органов катетеризируется мочевой пузырь катетером Фоллея №18. Берётся смыв из мочевого пузыря для микробиологического анализа. Полость мочевого пузыря

заполняется раствором антисептика полигексанида, раствором амикацина или физиологическим раствором. Мочевой катетер пережимается. Во время операции после пуска почки в кровоток, перед формированием мочеточнико-пузырного анастомоза просвет мочевого пузыря вскрывается, содержимое пузыря берётся на микробиологический анализ. Во время формирования анастомоза в лоханку трансплантата и полость мочевого пузыря устанавливается стент длиной 12 см диаметром 7 Fr.

### **Особенности удаления внутреннего мочеточникового стента**

Удаление стента мочеточника выполняется в послеоперационном периоде через 2, 3 и 4 недели после операции. Под в/в анестезией после обработки поля антисептиком выполняется цистоскопия, стент удаляется и отправляется на микробиологическое исследование.

### **Особенности проведения VAC-терапии**

При развитии раневой инфекции, по неотложным показаниям под наркозом выполняется ревизия послеоперационной раны, снимаются швы, вскрываются карманы и затёки, берётся отделяемое из раны на посев, выполняется некрэктомия, санация раны антисептиком. Полость раны заполняется гидрофильной полиуретановой губкой, рана герметично заклеивается полупроницаемой мембраной, в плёнке формируется окно, к которому фиксируется дренажный порт. Конец дренажа присоединяется к электроаспиратору, устанавливается отрицательное давление – 100 мм. рт. ст.

Повторные ревизии раны и смена VAC-системы выполняется через каждые 7 дней. В послеоперационном периоде регулярно берётся анализ крови на С-реактивный белок, лейкоцитоз. Рост этих показателей вместе с фебрильной лихорадкой и симптомами интоксикации является показанием для внеочередной ревизии и более активного поиска недренируемых полостей в забрюшинном пространстве в области трансплантата. Условием для наложения вторичных швов на рану является наличие сплошных зрелых грануляций и отрицательный последний посев из раны.

### **Результаты собственных исследований**

На первом этапе исследования для обоснования необходимости использования интраоперационной санации полости мочевого пузыря нами проведено исследование 50 больных с ХПН, кому на

этапе постановки в лист ожидания и непосредственно перед операцией выполнялось микробиологическое исследование мочи или смыва мочевого пузыря.

### **Результаты микробиологического исследования**

Бактериурия на момент постановки в лист ожидания наблюдалась у 24/50 пациентов, что составило 48%. У 11 пациентов обнаружена Грамположительная флора (45,8%), у 13 больных (54,2%) – Грамотрицательная флора.

На момент проведения операции бессимптомная бактериурия зафиксирована у 19/50 пациентов, что составило 38%. У 8 пациентов обнаружена Грамположительная флора (42,1%), у 11 больных (57,9%) – Грамотрицательная флора.

Таким образом, нами зафиксирована высокая частота бессимптомной бактериурии как на момент постановки в лист ожидания на трансплантацию трупной почки – 48%, так и в момент оперативного вмешательства. При наличии бессимптомной бактериурии на момент постановки в лист ожидания, несмотря на назначаемую терапию бактериурия сохраняется у 70,8% больных, а отсутствие бактериурии не исключает ее наличие на момент трансплантации у 7,7% пациентов. Полученные данные иллюстрируют необходимость проведения интраоперационной санации полости мочевого пузыря для снижения риска контаминации послеоперационной раны.

### **Интраоперационная санация полости мочевого пузыря**

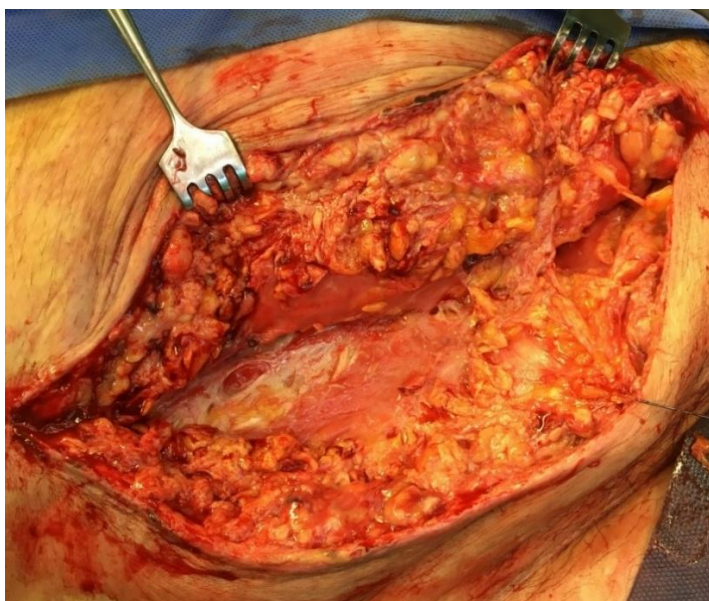
Для определения эффективности различных препаратов для проведения интраоперационной санации полости мочевого пузыря было набрано 75 пациентов и разделены на 3 подгруппы. Подгруппу 2.1 составили 25 пациентов, кому интраоперационно для удобства формирования неоцистоуретероанастомоза в полость мочевого пузыря вводилось 250 мл стерильного физиологического раствора. Подгруппу 2.2 составили 25 пациентов, кому для интраоперационной санации полости мочевого пузыря использовался амикацина сульфат, разведенный в 250 мл физиологического раствора. Подгруппу 2.3 составили 25 пациентов, кому для интраоперационной санации полости мочевого пузыря использовалось 250 мл 0,2% антисептического препарата на основе полигексанида. Представленные подгруппы были сравнимы по полу ( $p = 0,784$ ), возрасту ( $p = 0,745$ ), основному диагнозу ( $p =$

0,478), объему суточного диуреза ( $p = 0,495$ ) и виду ЗПТ ( $p = 0,219$ ), бессимптомной бактериурии ( $p = 0,376$ ).

### **Инфекционные осложнения при применении различных препаратов для интраоперационной санации полости мочевого пузыря**

В подгруппе 2.1 зафиксировано 4 инфекционных осложнения, связанных с послеоперационной раной в сроки от 12 до 34 дней после операции. У всех больных на момент трансплантации зафиксирована бессимптомная бактериурия. При микробиологическом анализе раневого отделяемого у 2 пациентов (50%) выявлена *Klebsiella pneumoniae*, у 1 пациента (25%) – *Staphylococcus aureus*, у 1 пациента (25%) – *Pseudomonas aeruginosa*. При сравнении микробиологических исследований мочи и раневого отделяемого совпадение возбудителей зафиксировано у 3 больных (75%).

В подгруппе 2.2 зафиксировано 3 инфекционных осложнения, связанных с послеоперационной раной в сроки от 14 до 42 дней после операции. При микробиологическом анализе раневого отделяемого у 1 пациентов (60%) выявлена *Klebsiella pneumoniae*, у 1 пациента (20%) – *Escherichia coli*, у 1 пациента – *Pseudomonas aeruginosa*. При сравнении микробиологических исследований мочи и раневого отделяемого совпадение возбудителей зафиксировано у 3 больных (100%) (рис. 1).



**Рисунок 1.** Инфицированная послеоперационная рана после трансплантации почки (17 послеоперационные сутки).

В подгруппе 2.3 не зафиксировано инфекционных осложнений, связанных с послеоперационной раной в течении 60 суток после операции. Бессимптомная бактериурия на момент проведения операции в данной подгруппе зафиксирована у 8/25 пациентов (32%).

**Таким образом,** наличие бессимптомной бактериурии являлось единственным фактором риска развития инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде у пациентов подгрупп 2.1 ( $p = 0,031$ ) и 2.2 ( $p = 0,023$ ), что говорит о том, что стандартные методы профилактики неэффективны в профилактике раневых инфекционных осложнений после трансплантации почки. С другой стороны применение антисептика на основе полигексанида профилактировала развитие данного вида осложнений при наличии бессимптомной бактериурии ( $p < 0,05$ ).

### **Обоснование сроков удаления внутреннего мочеточникового стента**

Для выбора оптимального временного периода стояния внутреннего мочеточникового стента мы провели проспективное рандомизированное исследование у 105 реципиентов почечного трансплантата. В зависимости от времени удаления стента мы разделили пациентов на три подгруппы. У всех больных проводился общий и микробиологический анализ мочи непосредственно перед удалением стента, а также проводился микробиологический анализ удаляемого стента. Инфекция мочевыводящих путей определялась как изменения в общем или микробиологическом анализе мочи с наличием одного из следующих симптомов: гипертермия более 38 С, дизурия, болевой синдром над лоном. В подгруппу 3.1 вошло 35 пациентов, кому удаление мочеточникового стента проводили на 14 послеоперационный день. В подгруппу 3.2 - 35 пациентов, кому удаление мочеточникового стента проводили на 21 послеоперационный день, в подгруппу 3.3. - 35 пациентов, кому удаление мочеточникового стента проводили на 28 послеоперационный день. Подгруппы были сравнимы по полу ( $p = 0,658$ ), возрасту ( $p = 0,463$ ), основному диагнозу ( $p = 0,648$ ), объему суточного диуреза ( $p = 0,427$ ) и виду ЗПТ (0,735).

## Результаты лечения реципиентов почечного трансплантата при различных сроках удаления внутреннего мочеточникового стента

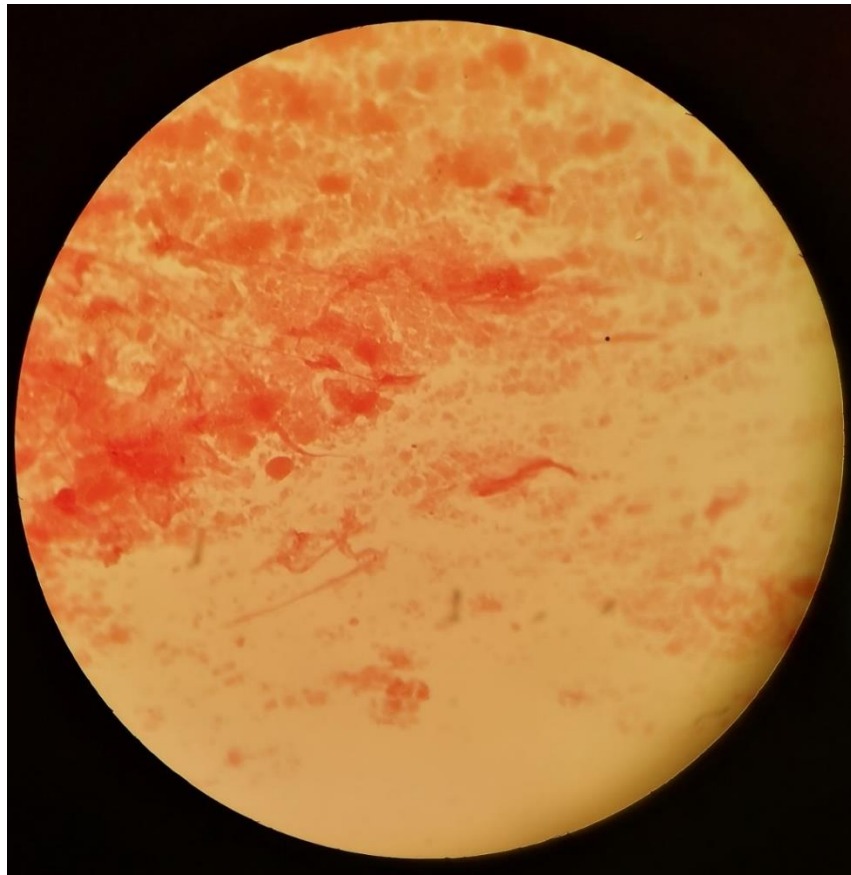
При анализе результатов микробиологического исследования внутренних мочеточниковых стентов удаляемых в различные сроки после трансплантации почки, а также бактериурии на момент удаления стента зафиксировано достоверное увеличение частоты выявления микроорганизмов как в моче, так и на стентах ( $p < 0,05$ ) (таб. 1).

Таблица 1

### Урологические и инфекционные осложнения у больных после трансплантации почки с различным сроком удаления внутреннего мочеточникового стента

Характеристика	Подгруппа 3.1 (n - 35)	Подгруппа 3.2 (n - 35)	Подгруппа 3.2 (n - 35)	p
Несостоятельность неоцистоуретероанастомоза	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Бактериурия на момент удаления стента	5 (14,2%)	12 (34,2%)	17 (48,6%)	0,035
Положительный посев стента	3 (8,5%)	23 (65,7%)	28 (80%)	0,008
Инфекция мочевыводящего тракта	0 (0%)	6 (17,1%)	8 (22,8)	0,005

Причем, необходимо отметить, что микроорганизмы на поверхности инородных тел, в том числе и мочеточникового стента образуют биопленки, которая по современным представлением является единым многоклеточным организмом с присущем ему циклом развития. Считается, что бактерии в биопленке могут выживать в присутствии антимикробных препаратов с концентрацией в 1000-1500 раз выше той, которая необходима для эрадикации планктонных клеток того же вида бактерий (рис. 2). Из 105 больных, включенных в данную часть исследования, у 54 (51,4%) при микробиологическом исследовании определялись патогенные микроорганизмы, биопленки при этом были выявлены у 49 больных (46,6%).



**Рисунок 2.** Биологическая пленка на поверхности внутреннего мочеточникового стента.

По результатам нашего исследования выявлена четкая корреляционная связь, при увеличении срока нахождения мочеточникового стента увеличивается процент вероятности его бактериальной обсеменённости, что ведет за собой развитие бактериурии и соответственно увеличивается риск развития инфекции мочевых путей (таб. 14).

Важно отметить, что при развитии инфекции мочевых путей на фоне нахождения мочеточникового стента стандартные лечебные дозы антибактериальной терапии, подобранной на основании антибиотикограммы, могут быть неэффективны, в связи с развитием у большинства этих больных биологических микробных пленок, что значительно затрудняет консервативную терапию данного инфекционного осложнения.

**Обоснование и применение протокола Боткинской больницы по профилактике инфекционных осложнений у реципиентов почечного трансплантата**

После проведенных нами исследований, показавших эффективность и безопасность интраоперационной санации

полости мочевого пузыря антисептическим раствором на основе полигексанида в профилактике раневых инфекционных осложнений, а также о безопасности и эффективности раннего удаления внутреннего мочеточникового стента для профилактики инфекции мочевых путей нами сформирована группа из 70 больных, разделенную на две подгруппы, пациентам в подгруппе 4.1 применялись обе описанные методики, ее составили 35 пациентов. Непосредственные результаты лечения данной подгруппы были сравнены с контрольной подгруппой 4.2, куда включены 35 больных без интраоперационной санации полости мочевого пузыря, мочеточниковый стент в данной подгруппе удался не ранее чем на 21 сутки послеоперационного периода. Ближайшие послеоперационные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика результатов ближайшего послеоперационного периода в подгруппах 4.1 и 4.2**

Характеристика	Подгруппа 4.1 (n - 35)	Подгруппа 4.2 (n - 35)	p
Несостоятельность неоцистоуретероанастомоза	0 (0%)	0 (0%)	1
Инфекционные осложнения	1 (2,8%)	14 (40%)	0,001
Инфекция мочевыводящего тракта	1 (2,8%)	10 (28,6%)	0,031
Инфекционные раневые осложнения	0 (0%)	4 (11,4%)	0,002
Средний послеоперационный койко-день	10,45± 1,23 (8-14)	17,57 ± 1,99 (15-28)	0,046
Летальность	0 (0%)	0 (0%)	1

При сравнительном анализе непосредственных результатов трансплантации почки группах 4.1 и 4.2 показано, что совместное применение интраоперационной санации полости мочевого пузыря антисептическим раствором на основе полигексанида и раннего



удаления мочеточникового стента позволяет достоверно снизить частоту инфекционных раневых осложнений ( $p = 0,002$ ), инфекции мочевыводящего тракта ( $p = 0,031$ ), общего количества инфекционных осложнений ( $p = 0,001$ ), без влияние на частоту развития урологических послеоперационных осложнений ( $p = 1$ ) послеоперационной летальности ( $p = 1$ ). Снижение частоты развития инфекционных осложнений позволило достоверно снизить средний послеоперационный койко-день ( $p = 0,046$ ) тем самым снизить экономические затраты на лечение.

### **Применение VAC-терапии в лечении раневых осложнений у реципиентов почечного трансплантата**

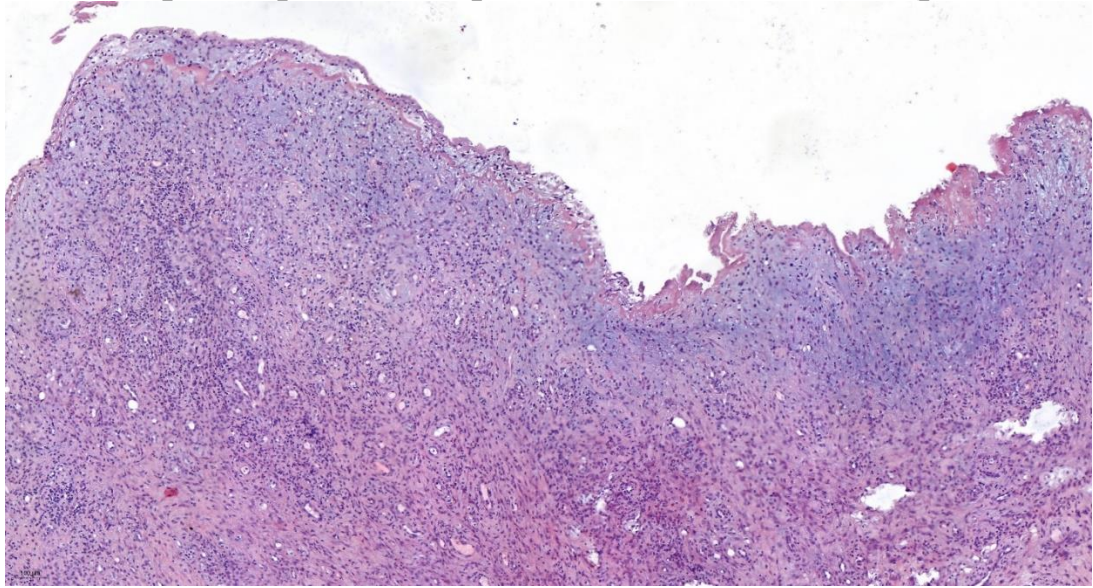
Следующим этапом нашей работы стало усовершенствование протокола лечения инфекционных осложнений послеоперационной раны после трансплантации почки. Для этого мы оценили эффективность использования у данных пациентов VAC-системы. Всего за время функционирования программы трансплантации в ГКБ им. С.П. Боткина нами зафиксировано 15 случаев инфицирования послеоперационной раны после трансплантации почки. На первом временном периоде применялись стандартные методы лечения включающие ежедневные перевязки с использованием современных перевязочных материалов для создания влажной среды, назначение антибактериальной терапии в соответствии с антибиотикограммой, дэскалация иммуносупрессивной терапии. После полного очищения раны, отсутствия бактериального роста, что подтверждалась результатами микробиологического исследования, созревания грануляций, что подтверждалось данными гистологического исследования краев раны принималось решение о зашивании раны. Данные пациенты составили подгруппу 5.1, в нее вошло 7 пациентов

Подгруппу 5.2. составили 8 пациентов, кому после полного раскрытия инфицированной послеоперационной раны устанавливалась VAC-система, консервативная терапия и критерии ушивания раны соответствовали таковым в подгруппе 5.1

Выбранным объективным критерием для определения оптимального момента для ушивания раны считаем гистологическое исследование краев раны с определением созревания грануляционной ткани. Во время первичного и

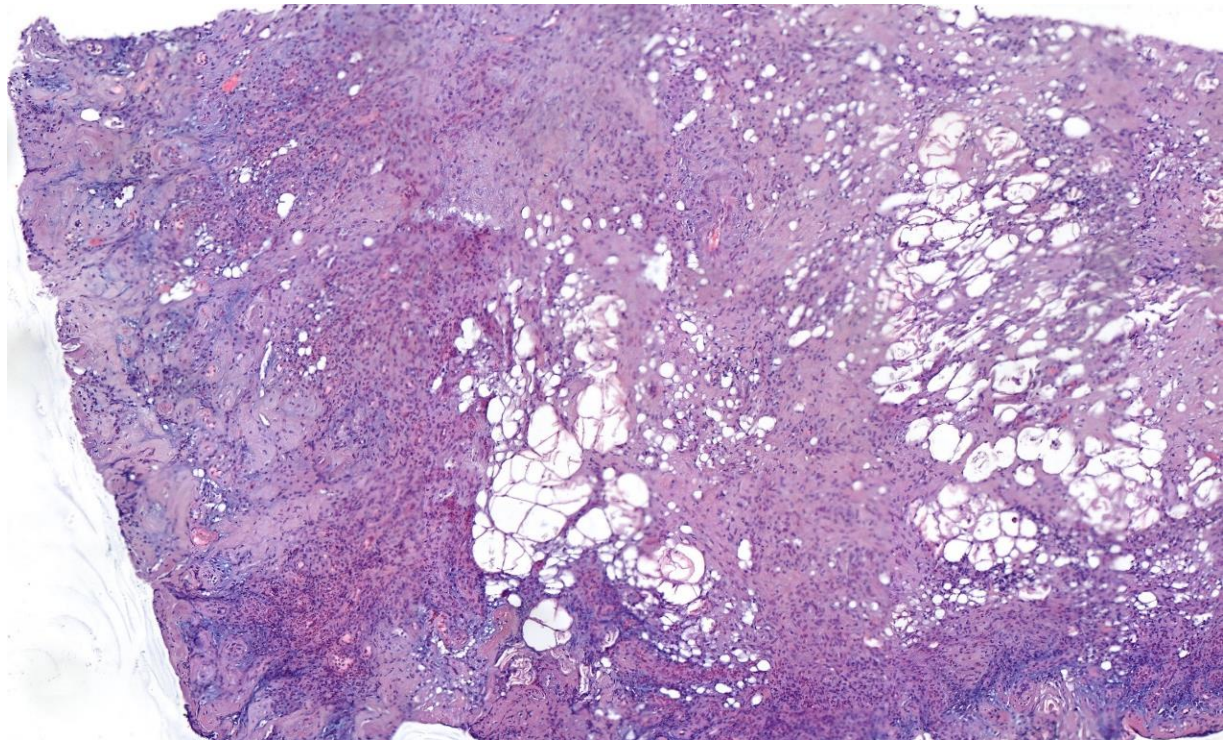
последующих оперативных вмешательств выполнялся забор из поверхностного и глубокого краев раны с динамическим наблюдением за репаративным процессом.

Во время первых оперативных вмешательств по поводу инфицированных послеоперационных ран края раны представлялись гангренозноподобным острым воспалением с наложением струпа на поверхности раны. Воспалительная инфильтрация представлена в нижних слоях с наличием многочисленных сегментоядерных гранулоцитов. Стенки сосудов паретически расширены с некрозом мышечного слоя (рис. 3).



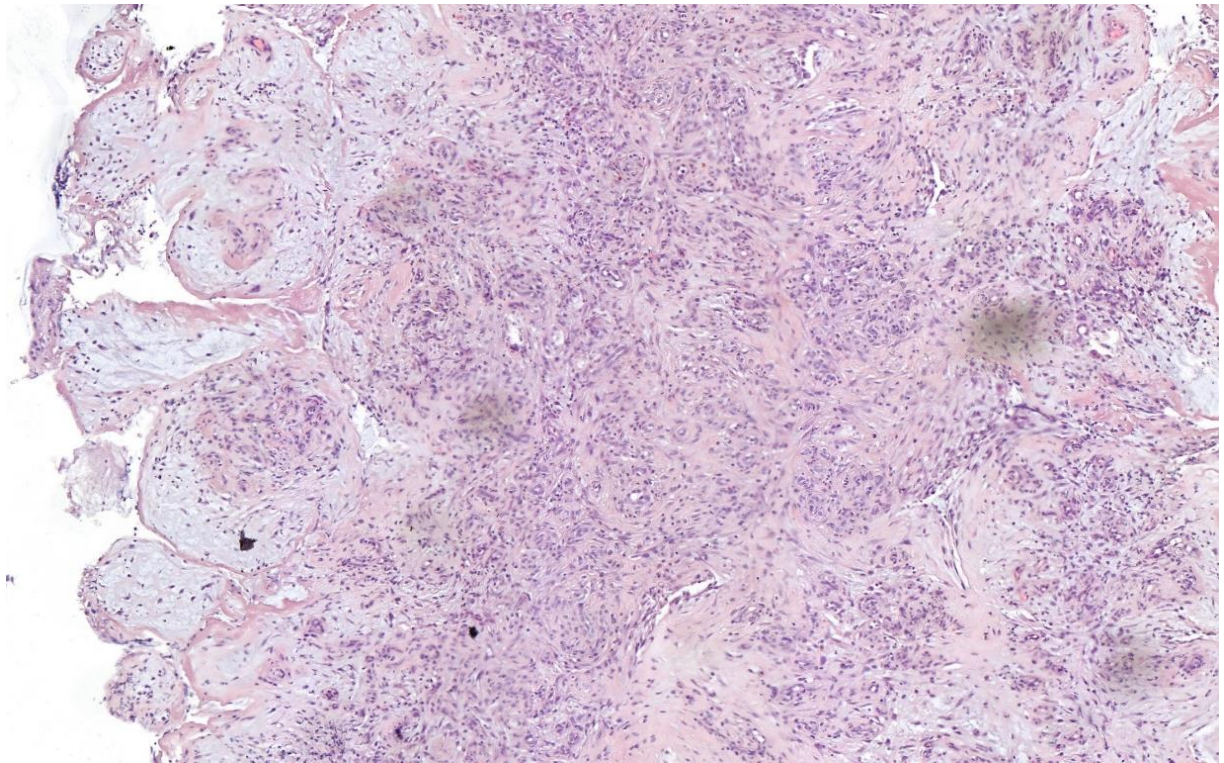
**Рисунок 3.** Гистологическое исследование краев инфицированной послеоперационной раны на начальном этапе лечения. Мышечные волокна не просматриваются, струп представлен воспалительным валом в виде гомонизированной бесструктурной массы. Грануляционная ткань не сформирована. Гематоксилин и эозин.

В процессе лечения отмечалось формирование молодой грануляционной ткани на поверхности раны с лимфоидной инфильтрацией по межжировым соединительнотканым прослойкам. Воспалительные инфильтраты представлены преимущественно мононуклеарами. В «молодой» грануляционной ткани просматриваются миофибробласты, капилляры синусоидного типа окруженные нежной межклеточной субстанцией с метахромазией (рис. 4).



**Рисунок 4.** Гистологическое исследование краев инфицированной послеоперационной раны в процессе лечения. Вокруг «островков» жировой ткани просматривается поля молодых грануляций.

На поздних сроках формировалась зрелая грануляционная ткань с более толстыми сосудами, коллагеновым фиброзом. Отмечалась зональность созревания в виде грубых сосочков на поверхности раны. Воспалительная инфильтрация скудная, просматриваются единичные зрелые лимфоциты. (рис. 5).



**Рисунок 5.** Гистологическое исследование краев инфицированной послеоперационной раны перед ушиванием. Зрелая грануляционная ткань. Воспаление отсутствует. Формирование грубых сосочковых структур на поверхности раны.

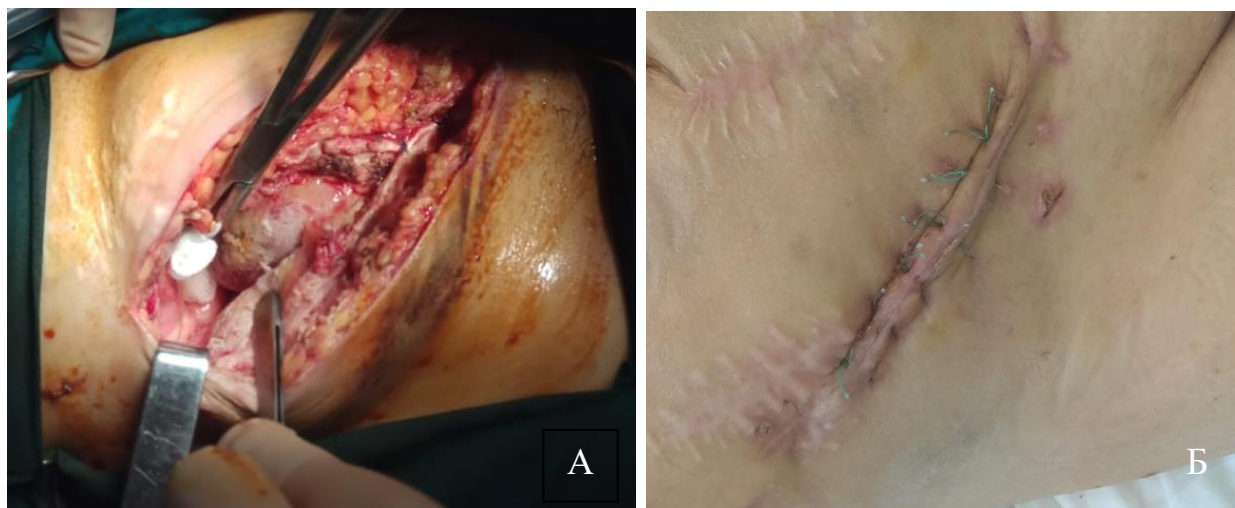
### **Непосредственные результаты лечения**

Для оценки эффективности VAC-терапии в данной группе пациентов мы сравнили срок начала созревания "молодой" и "зрелой" грануляционной ткани, а также время получения первого отрицательного микробиологического исследования краем раны, а также необходимость в трансплантатэктомии и послеоперационную летальность (таб. 3).

**Сравнительная характеристика непосредственных результатов различных методов лечения раневых осложнений у реципиентов почечного трансплантата.**

	Подгруппа 5.1 (n - 7)	Подгруппа 5.2 (n - 8)	p
Средний срок созревания “молодой” грануляционной раны	13,56 ± 4,68 (11-18)	9,45 ± 2,53 (7-12)	0,105
Средний срок созревания “зрелой” грануляционной ткани	23,57 ± 4,68 (19-28)	11,99 ± 1,68 (9-15)	0,031
Средний срок получения первого отрицательного микробиологического исследования краев раны	17,23 ± 5,57 (15-21)	12,31 ± 4,27 (9-15)	0,09
Трансплантатэктомия	0	0	1
Летальность	0	0	1

Анализируя полученные результаты можно заключить, что при применении VАС-терапии в лечении инфицированных послеоперационных ран после трансплантации почки имеется тенденция к сокращению сроков созревания “молодой” грануляционной ткани ( $p = 0,105$ ), а также к “очищению” раны от патогенных микроорганизмов ( $p = 0,09$ ). В то же время, в группе пациентов, где применялась VАС-терапия отмечено достоверное снижение сроков созревания “зрелой” грануляционной ткани ( $p = 0,031$ ), а соответственно в данной группе ушивание раны происходило достоверно быстрее, по сравнению с группой стандартного лечения (рис. 6).



**Рисунок 6.** А – Инфицированная послеоперационная рана у реципиента почечного трансплантата. Б – 17 сутки VAC-терапии, вторичные кожные швы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, применение протокола Боткинской больницы по профилактике инфекционных осложнений после трансплантации почки позволило достоверно снизить частоту развития раневой инфекции и острого пиелонефрита трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Также применение на практике современных концепций лечения инфицированных ран позволяет эффективно купировать воспалительный процесс у иммуносупрессивных пациентов и сохранять функционирующий почечный трансплантат, тем самым улучшая качество и продолжительность жизни данной группы больных.

## **ВЫВОДЫ**

1. Частота бессимптомной бактериурии у реципиентов почечного трансплантата на момент операции составляет 38%, риск развития инфекции послеоперационной раны после трансплантации почки у реципиента с бессимптомной бактериурией составляет 46%.

2. Использование для интраоперационной санации полости мочевого пузыря антисептического раствора на основе полигексанида позволяет снизить частоту развития инфекционных осложнений послеоперационной раны по сравнению с физиологическим раствором ( $p < 0,05$ ) и амикацином сульфата ( $p < 0,05$ ).

3. У реципиентов почечного трансплантата раннее (14 день после операции) удаление внутреннего мочеточникового стента не

увеличивает риск развития урологических осложнений ( $p = 1$ ) но снижает риск развития инфекции мочевых путей по сравнению с поздним (21, 28 дней) сроком удаления стента ( $p < 0,05$ ).

4. Применение VAC-системы в лечении инфицированных послеоперационных ран у реципиентов почечного трансплантата безопасно ( $p = 1$ ) и позволяет сократить сроки заживления раны ( $p < 0,05$ ) и выписки пациента ( $p < 0,05$ ) по сравнению с традиционными методами лечения раневого процесса

5. Разработанный протокол является безопасным и эффективным в профилактике развития инфекционных осложнений у реципиентов почечного трансплантата по сравнению со стандартными алгоритмами ( $p < 0,05$ )

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным, которым выполняется оперативное вмешательство по трансплантации трупной почки необходимо проведение интраоперационной санации полости мочевого пузыря 0,2% антисептическим раствором на основе полигексанида.

2. Оптимальным временем удаления внутреннего мочеточникового стента у реципиентов почечного трансплантата является 14-дневный временной интервал.

3. У реципиентов почечного трансплантата с инфекцией послеоперационной раны методикой выбора является VAC-терапия.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Макеев Д.А. Дифференцированный подход к лечению больных с лимфоцеле после трансплантации почки [Тезисы] / Шабунин А.В, Парфенов И.П, Дроздов П.А, Нестеренко И.В, Макеев Д.А.// Вестник трансплантологии и искусственных органов (импакт-фактор 0,532). - 2019. - Т.21 - № 5. - С. 96. - 1/0,2 с.

2. Макеев Д.А. VAC-терапия в лечении инфицированных ран после трансплантации почки [Тезисы]/ Шабунин А.В, Парфенов И.П, Подкосов О.Д, Еремин Д.А, Дроздов П.А, Нестеренко И.В, Макеев Д.А.// Вестник трансплантологии и искусственных органов (импакт-фактор 0,532). - 2019. - Т.21 - №5. - С. 95. - 1/0,14 с.

3. Макеев Д.А. Программа трансплантации Боткинской больницы. Первые результаты [Тезисы] / Шабунин А.В, Парфенов И.П, Минина М.Г, Дроздов П.А, Нестеренко И.В, Макеев Д.А.// Вестник

трансплантологии и искусственных органов (импакт-фактор 0,532). - 2019. - Т.21 - № 5. - С.13. - 4/0,57с.

**4. Макеев Д.А. Программа трансплантации Боткинской больницы: опыт 100 трансплантаций солидных органов [Текст] / Шабунин А.В, Парфенов И.П, Минина М.Г, Дроздов П.А, Нестеренко И.В, Макеев Д.А, Журавель О.С. // Вестник трансплантологии и искусственных органов (импакт-фактор 0,532). – 2020. - Т. 22 - № 1. - С. 55-58. 4/0,57.**

**5. Макеев Д.А. Клинический случай успешного применения VAC-терапии у пациента в инфекции послеоперационной раны после трансплантации трупной почки [Текст] / Шабунин А.В, Парфенов И.П, Подкосов О.Д, Дроздов П.А, Еремин Д.А, Нестеренко И.В, Макеев Д.А. // Альманах клинической медицины (импакт-фактор 0,599). – 2020. - Т. 48 - № 3. - С. 225-229. - 5/0,71с.**

**6. Макеев Д.А. Раннее удаление внутреннего мочеточникового стента после трансплантации почки [Текст] / Шабунин А.В, Дроздов П.А, Еремин Д.А, Нестеренко И.В, Журавель О.С, Астапович С.А. // Трансплантология (импакт-фактор 0,574). – 2020. - Т. 13. - № 4. - С. 278-285. - 8/1,33с.**

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ХПН – хроническая почечная недостаточность

VAC - Vacuum–assisted closure