

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

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

**ДИССЕРТАЦИЯ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

Научный руководитель:

Шабунин А.В., член-корреспондент РАН,

д.м.н., профессор

Москва, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Хроническая болезнь почек. Терминальная стадия поражения почек	13
1.2. Трансплантация почки. Послеоперационные осложнения	14
1.3. Раневая инфекция после трансплантации почки	16
1.4. Бессимптомная бактериурия перед трансплантацией почки	19
1.5. Методы профилактики раневой инфекции	21
1.6. Лечение раневой инфекции после трансплантации почки	23
1.7. Урологические осложнения трансплантации почки	26
1.8. Профилактика урологических осложнений после трансплантации почки: рутинное стентирование мочеточника трансплантата	28
Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1.1. Клиническая характеристика больных с определением бактериурии на момент постановки в лист ожидания и непосредственно перед трансплантацией почки	33
2.1.2. Клиническая характеристика больных с интраоперационной санацией полости мочевого пузыря	34
2.1.3. Клиническая характеристика больных с различными сроками удаления внутреннего мочеточникового стента	37
2.1.4. Клиническая характеристика больных с применением алгоритма Боткинской больницы по профилактике инфекционных осложнений	39
2.1.5. Клиническая характеристика больных с раневыми осложнениями после трансплантации почки	41
2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
Глава III. ОБОСНОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ САНАЦИИ ПОЛОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА	53

3.1	Обоснование необходимости применения интраоперационной санации полости мочевого пузыря у реципиентов почечного трансплантата	53
3.2	Интраоперационная санация полости мочевого пузыря стерильным физиологическим раствором (контрольная подгруппа)	55
3.3	Интраоперационная санация полости мочевого пузыря раствором амикацина сульфата	58
3.4	Интраоперационная санация полости пузыря антисептиком на основе полигексанида	62
3.5	Сравнение ближайших результатов лечения больных с использованием различных препаратов для интраоперационной санации полости мочевого пузыря	63

Глава IV. ОБОСНОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТОКОЛА БОТКИНСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

64

4.1	Непосредственные результаты лечения больных с удалением внутреннего мочеточникового стента на 14 послеоперационный день	64
4.2	Непосредственные результаты лечения больных с удалением внутреннего мочеточникового стента на 21 послеоперационный день	65
4.3	Непосредственные результаты лечения больных с удалением внутреннего мочеточникового стента на 28 послеоперационный день	65
4.4	Сравнение ближайших результатов лечения больных с различным временем удаления внутреннего мочеточникового стента	66
4.5	Обоснование и применение алгоритма Боткинской больницы по профилактике инфекционных осложнений у реципиентов почечного трансплантата	68

Глава V. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ VАС-ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

71

5.1 Непосредственные результаты стандартного лечения больных с инфицированными послеоперационными ранами_____	75
5.2 Непосредственные результаты VAC-терапии у больных с инфицированными послеоперационными ранами_____	76
5.3 Сравнение непосредственных результатов различных методов лечения раневых осложнений у реципиентов почечного трансплантата_____	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ_____	78
ВЫВОДЫ_____	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ_____	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ_____	90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВФ – артерио-венозная фистула
АДПК – аутосомно-доминантный поликистоз почек
ББУ – бессимптомная бактериурия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
МПС – мочеполовая система
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТП – трансплантация почки
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит
ЦВК – центральный венозный катетер
ASA – American Society Anesthesiologist
NHSN - National Healthcare Safety Network
NPWT - negative pressure wound therapy
VAC - vacuum-assisted closure
VRE – vancomycin-resistant enterococcus

Автор сердечно благодарит за постоянную помощь своего научного руководителя – член-корреспондента РАН, профессора Шабунина Алексея Васильевича (заведующего кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Автор благодарит за помощь в наборе диссертационного материала весь коллектив хирургической клиники Боткинской больницы в лице главного врача, профессора Шабунина Алексея Васильевича, профессора кафедры хирургии д.м.н. Парфенова Игоря Павловича, заместителя главного врача по хирургии, к.м.н., доцента Бедина Владимира Владимировича, заместителя главного врача по медицинской части, к.м.н., доцента Багателия Зураба Антоновича, заведующую МКЦОД д.м.н. Минину Марину Геннадьевну, заведующего отделением трансплантации органов и/или тканей человека к.м.н., Дроздова Павла Алексеевича, заведующего 12 нефрологическим отделением, д.м.н., профессора Шутова Евгения Викторовича, врача-хирурга отделения трансплантации органов и/или тканей человека, д.м.н., профессора Нестеренко Игоря Викторовича, заведующего отделением гнойной травматологии к.м.н. Подкосова О.Д.,

Автор благодарит за предоставление морфологического материала коллектив патологоанатомического отделения Боткинской больницы.

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Несмотря на активное развитие и совершенствование методов заместительной почечной терапии таких как гемодиализ, перитонеальный диализ, их проведение сопряжено с рядом осложнений¹, к тому же эти методы не позволяют полностью протезировать все функции почек, вследствие чего пациенты часто не достигают полной реабилитации². Для таких больных трансплантация почки является единственным методом лечения, позволяющим вернуться к здоровой и продуктивной жизни. В настоящее время трансплантация почки является самым частым оперативным вмешательством в трансплантологии.

Однако, 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 вмешательствами³⁻⁶.

Среди ранних послеоперационных осложнений наиболее часто встречается раневая инфекция, частота которой может достигать 27%⁷. 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 терапии⁸. Также, важным и недооцененным фактором риска развития раневой инфекции считается бактериурия до трансплантации почки⁹. 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 иммунитета¹⁰.

Развитие инфекционных осложнений достоверно увеличивают сроки нахождения больного в стационаре, а в ряде случаев могут привести к потере трансплантата и летальному исходу. Традиционное лечение инфицированных ран после трансплантации почки носит комплексный характер, куда входит снижение иммуносупрессии, назначение антибактериальных препаратов с учетом чувствительности, а также ежедневные перевязки с удалением некротических масс и санацией растворами антисептиков¹¹. Необходимо отметить, что ежедневные перевязки вызывают значимый дискомфорт для пациентов и несмотря на применение современных перевязочных материалов длительность заживления обширных ран значительна. Принимая во внимание негативные эффекты традиционных методик лечения раневых осложнений, необходим дальнейший поиск методик, которые лучше переносятся пациентами и ассоциировались бы с ускоренным очищением и заживлением ран, даже на фоне иммуносупрессии¹².

Другим частым инфекционным осложнением, но развивающимся в поздние сроки после операции является пиелонефрит трансплантата. Важным фактором риска развития пиелонефрита трансплантата является наличие, устанавливаемого интраоперационно, мочеточникового стента¹³. Стент, как инородное тело, колонизируется бактериями, которые формируют биопленки и при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса могут попадать в трансплантат с исходом в острый пиелонефрит¹⁴. С другой стороны, без установки мочеточникового стента риск развития урологических осложнений, таких как несостоятельность или стриктура мочеточниково-пузырного анастомоза достоверно увеличивается и может составлять 9%¹⁵. Исходя из этого при установке стента повышается риск пиелонефрита трансплантата, без установки стента – урологических осложнений. Мнение международного сообщества сводится к рекомендации о рутинном использовании

мочеточниковое стента. В связи с этим, его ранее удаление может снизить риск инфекционных осложнений, не увеличив риск 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.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты хирургического лечения больных терминальной стадией поражения почек за счет снижения частоты развития инфекционных осложнений и связанной с ними летальности после трансплантации почки.

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 VAC-терапии у больных после трансплантации почки.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

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 в профилактике инфекционных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию почки.

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

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

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.

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

АПРОБАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ

Результат исследований и основные положения диссертации доложены на XVIII Ассамблеи “Здоровая Москва” (Москва, 2020 г.); на конференции «Трансплантация почки в 21 веке. Междисциплинарный подход к лечению терминальной ХПН” (Москва, 20 ноября 2020г), на 10-м Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, октябрь, 2020г).

ПУБЛИКАЦИИ

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

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ

Результаты исследования используются в работе хирургического отделения трансплантации органов и/или тканей человека ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ НИИ СП им Н.В. Склифосовского ДЗМ, что подтверждено актами внедрения в клиническую практику от декабря 2020г.

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 103 страницах машинописного текста, иллюстрирован 22 рисунками, 16 таблицами. Библиографический указатель включает 131 источников, из них 12 отечественных и 119 зарубежных.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК. ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК.

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой повреждение и/или снижение функции почек (определяемое, как снижение скорости клубочковой фильтрации) в течение более 3 месяцев^{16,17}. Среди причин, приводящих к снижению почечной функции, наиболее часто встречаются сахарный диабет (44%), артериальная гипертензия (29%), гломерулярные, системные заболевания, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь и другие (27%)²⁰. Согласно статистике The National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, смертность от болезни почек на 2017 год в США составила 13%, что сделало данную патологию одной из десяти основных по уровню смертности^{18,19}. Стадирование хронической болезни почек осуществляется на основании скорости клубочковой фильтрации, рассчитываемой из лабораторных показателей креатинина сыворотки крови, возраста и пола пациента (<http://ckdepi.org/>). Согласно National Kidney Foundation Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)²¹ выделяют 5 стадий хронической болезни почек (таб. 1).

Таблица 1

Стадии хронической болезни почек.

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин на 1,73 м ²
I	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	>90
II	Повреждение почек с умеренным снижением СКФ	60-90
III	Среднее снижение СКФ	30-59
IV	Выраженное снижение СКФ	15-29
V	Почечная недостаточность	<15 или диализ

Высокий уровень смертности от ХБП обусловлен тем, что на ранних стадиях компенсаторная способность почек, зачастую, не позволяет вовремя диагностировать их поражение, а на поздних, когда функция почек существенно снижена – восстановить ее невозможно. Большинству пациентов с показателями скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин на 1,73м² или креатинина сыворотки более 10 мг/дл показано регулярное проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ), что делает ХБП одной из наиболее социально значимых болезней в мире². Несмотря на активное развитие и совершенствование методов ЗПТ: гемодиализа и перитонеального диализа, их регулярное проведение сопряжено с большим количеством осложнений¹, и, к тому же, не позволяет протезировать все функции почек в организме, из-за чего пациенты часто не достигают полной реабилитации².

Развитие трансплантологии и стремление улучшить качество жизни пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) привели к тому, что пересадка почки стала самой популярной операцией среди всех трансплантаций солидных органов и для большинства пациентов является возможностью вернуться к здоровой, продуктивной жизни.

1.2 ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.

Совершенствование хирургической техники, использование современных иммуносупрессивных препаратов, улучшение качества консервирующих растворов, отлаженная система координации органного донорства, повышающая доступность трансплантации, и др. делают пересадку почки золотым стандартом лечения пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии^{7,10,22,32}. Многочисленные исследования демонстрируют большую медицинскую, социальную и экономическую эффективность трансплантации по сравнению с другими методами ЗПТ²³ (рис 1.), поэтому выбор метода лечения следует отдавать в пользу трупной или родственной (от живого донора) трансплантации почки, когда она не противопоказана³¹.

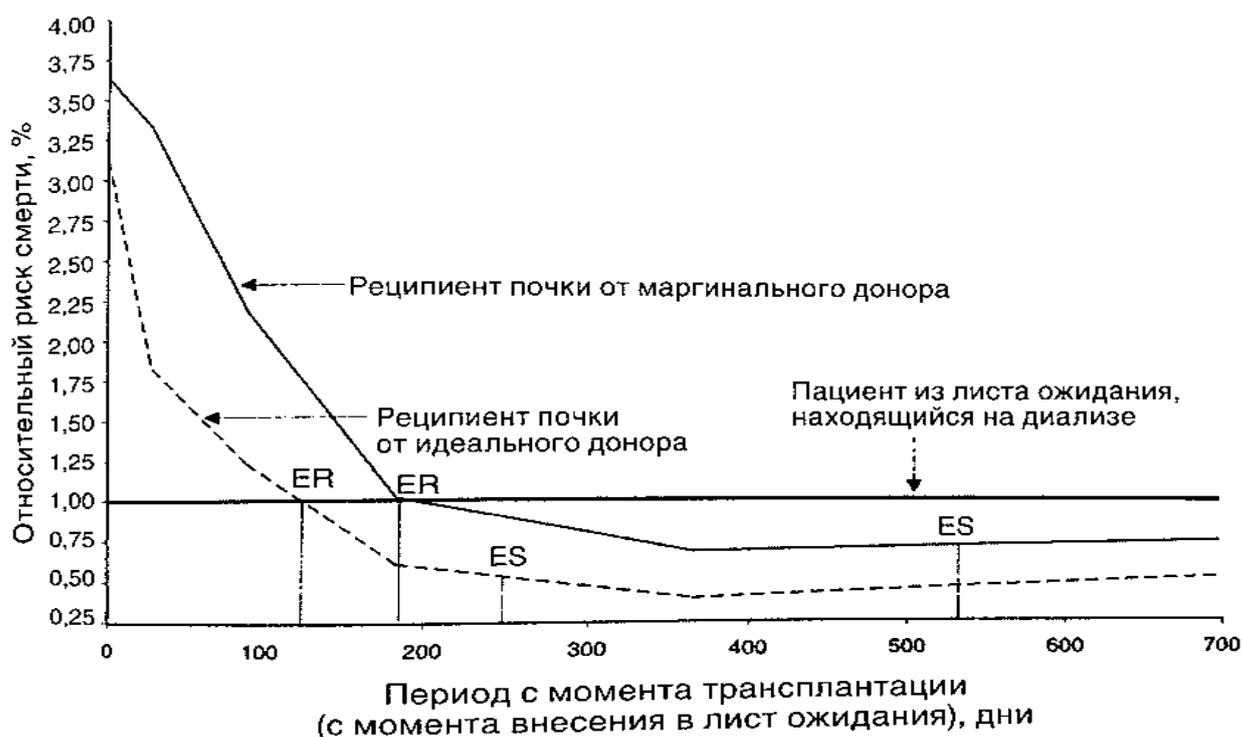


Рисунок 1. Преимущество трансплантации перед лечением диализом в отношении выживаемости. (ES – шанс выжить, ER – риск смерти)^{2,23}

Являясь длительной и сложной хирургической операцией, трансплантация может негативно сказаться на здоровье и жизни больного. На фоне уремии, и вторичного (лекарственного) иммунодефицита регенераторные и защитные процессы в организме протекают с меньшей скоростью^{3-6,11}, что неизбежно подвергает реципиента повышенному риску развития осложнений⁶ и ухудшает результаты ТП³¹.

Посттрансплантационные осложнения принято классифицировать на хирургические (в т.ч. сосудистые, урологические), иммунологические (отторжение трансплантата), инфекционные (нозокомиальные, послеоперационные, оппортунистические, инфекции, передавшиеся от донора и др.), а также осложнения иммуносупрессивной терапии (нефротоксичность, влияние на ЖКТ, гипергликемия и др.)^{2,6,10,31}.

1.3 РАНЕВАЯ ИНФЕКЦИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ.

Раневая инфекция относится к ранним инфекционным осложнениям (до 6 недель) и по результатам разных центров сопровождает 2-27% трансплантаций^{4,7,24-29}. Ее развитие обычно связано с техническими осложнениями или сопутствующей патологией реципиента³¹. Раневая инфекция в основном имеет бактериальную этиологию, и обнаруживаемые возбудители зачастую сходны с теми, которые вызывают внутрибольничные инфекции у всех хирургических больных³³. Наиболее частыми инфекционными агентами, высеваемыми из послеоперационной раны, являются золотистый стафилококк, коагулазо-негативный стафилококк, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*^{7,25,26,34,35} (рис. 2).

Agent	No. (%) of infections			
	First SSI	Second SSI	Third SSI	Total
Coagulase-negative staphylococci	49 (42.24)	8 (23.52)	...	57 (37.01)
<i>Enterococcus</i> species	18 (15.52)	2 (5.88)	1 (25)	21 (13.64)
<i>Escherichia coli</i>	15 (12.93)	5 (14.70)	...	20 (12.98)
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (10.34)	4 (11.80)	1 (25)	17 (11.04)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (8.62)	1 (2.94)	...	11 (7.14)
Other gram-negative bacteria	9 (7.75)	14 (41.17)	2 (50)	25 (16.23)
<i>Candida albicans</i>	3 (2.6)	3 (1.95)
Total	116 (100)	34 (100)	4 (100)	154 (100)

Рисунок 2. Этиология 145 случаев раневой инфекции у 120 пациентов после трансплантации почки (по Menezes с соавт., 2008)

Как уже было описано, частота развития инфекционного процесса в месте хирургического вмешательства в большей степени коррелирует с наличием сопутствующей патологии, неинфекционных осложнений, связанных с трансплантацией, длительностью операции и консервации, возрастом, полом, ИМТ реципиента почки, а также использованием

некоторых иммуносупрессивных и антибактериальных препаратов^{4,5,8,26,28,34,35,65}.

Menezes с соавт. в 2008 году опубликовали одно из крупнейших на сегодняшний день исследований по изучению факторов риска раневой инфекции. Исследование охватило 1939 реципиентов почечного трансплантата в Бразилии и показало, что хронический гломерулонефрит, сахарный диабет, высокий ИМТ, острое отторжение, отсроченная функция трансплантата и повторная операция являются независимыми факторами риска хирургической инфекции⁵.

Публикация Ramos с соавт. этого же года продемонстрировала исследование на 1400 пациентах после трансплантации почки, в котором основными факторами риска являлись сахарный диабет и использование иммуносупрессивной схемы на основе сиролимуса³⁴ (рис. 3).

Variable	ISII Risk n/No. (Risk in %)	Odds Ratio (95% CI)	PValue
All patients	55/1400 (3.92)	(3.0–5.1)	
Male	28/818 (3.4)	0.86 (0.7–1.3)	0.237
Female	27/578 (4.7)		
Diabetes mellitus	12/160 (7.5)	2.0 (1.2–3.3)	0.013
Main diagnosis			
Glomerulonephritis	17/311 (5.5)	1.2 (0.8–1.9)	0.341
Polycystosis	6/201 (3.0)		
Diabetic nephropathy	9/131 (6.9)		
Hypertensive nephropathy	6/105 (5.7)		
Tubulointerstitial nephropathy	2/78 (2.6)		
Lupic nephropathy	1/19 (5.3)		
Type of surgery			
Emergency	0/15 (5.6)		0.662
Elective	55/1385 (3.97)		
Kidney retransplant	9/219 (4.1)	1.05 (0.6–1.9)	0.880
Antibiotic prophylaxis			
Cefazolin	30/658 (4.6)	1.1 (0.7–1.5)	0.836
Amoxicillin/clavulanate	12/249 (2.1)		
Third-generation cephalosporin	6/221 (2.7)		
Glycopeptide Aztreonam	3/64 (4.7)		
Quinolones	1/39 (2.6)		
Glycopeptide/third-generation cephalosporin/ Amoxicillin/aztreonam	0/36 (0)		
Carbapenems	2/26 (7.7)		
Ampicillin	1/22 (4.5)		
Sirolimus	0/19 (0)		
Sirolimus	11/144 (7.6)	2.28 (1.7–4.7)	0.015

CI, confidence interval.

Рисунок 3. Потенциальные факторы риска раневой инфекции (по Ramos и соавт., 2008).

Для расчета риска возникновения раневой инфекции после трансплантации многие исследователи используют индекс NHSN (National Healthcare Safety Network)³⁶, включающий три одинаково взвешенных переменных: класс раны, продолжительность процедуры и балл по шкале ASA. Однако в ряде наблюдений этот индекс работал плохо и подвергся значительной критике³⁷⁻⁴¹, что заставило исследователей дополнительно корректировать учетные факторы риска.

Большой размер выборки позволяет достоверно зафиксировать большее количество потенциальных факторов предрасположенности к развитию раневой инфекции, в то время как в исследованиях на меньшем количестве пациентов некоторые из факторов статистической значимости не достигают. Так, в 2015 году Harris с соавт. опубликовали исследование, проведенное на 441 реципиенте почки, у 66 (15%) из которых развилась инфекция послеоперационной раны⁴¹, и единственным достоверным фактором риска являлось ожирение (ИМТ>30) (рис. 4).

Variable	Outcome = Surgical Site Infection	Outcome = Deep Surgical Site Infection
	Odds Ratio (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)
Body mass index	1.06 (1.02 to 1.11)	1.07 (1.01 to 1.12)
Narcotic use/abuse	4.86 (1.24 to 19.12)	6.91 (1.17 to 41.04)
Peripheral vascular disease	--	4.12 (1.33 to 12.78)
Induction with basiliximab	--	0.27 (0.10 to 0.74)

Рисунок 4. Факторы риска инфекции места хирургического вмешательства.

Причинами, по которым раны с толстым слоем подкожной клетчатки заживают хуже и чаще инфицируются, могут являться недостаточное кровоснабжение жирового слоя, иммунная дисрегуляция, связанная с ожирением, нарушение толерантности к глюкозе и другие⁴¹.

1.4 БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПОЧКИ.

Бессимптомной бактериурией (ББУ) называют присутствие в моче, выделенной из мочевого пузыря, бактерий (более 10^5 КОЕ в 1 мл) при отсутствии признаков и симптомов инфекции мочевой системы (дизурии, боли, лихорадки и др.)^{42,47,48}. Отсутствие проявлений инфекции может объясняться особенностями как человека, так и микроорганизма⁵⁸. Для того, чтобы вызвать воспалительный процесс некоторые бактерии должны иметь фактор патогенности в виде фимбрий, благодаря которым они прикрепляются к стенке мочевых путей и проникают через уротелий⁵⁸. Бактерии с ограниченной экспрессией фимбрий, вероятно, являются менее вирулентными⁶⁰⁻⁶⁴ и имеют способность быстрого роста и деления, что позволяет им бессимптомно колонизировать мочевой тракт⁵⁹.

Согласно литературным данным, ББУ встречается у 17-51% реципиентов почечного трансплантата^{9,43,44}, однако большая часть этих данных получена после операции. Асимптоматическая бактериурия считается фактором риска инфекции мочевыводящих путей и раневой инфекции как при трансплантации почки⁴⁹ и урологических операциях, так и при других видах хирургических вмешательств^{45,46}. Связь бактериурии и наличия инфекции места хирургического вмешательства была описана еще в 1970-х годах^{45,50-54}. Однако, Sousa и соавт. (2014), обнаружили у большинства пациентов несоответствие между уропатогеном и возбудителем инфекции послеоперационной раны. Это, вероятно, говорит о том, что ББУ обычно не является причиной раневой инфекции, но все равно остается фактором риска ее возникновения. Данное предположение подтверждается в публикации Salazar и соавт. (2018) и других исследованиях⁵⁵⁻⁵⁷, где показано, что микробиологический скрининг и антимикробная терапия, направленная на выделенные из мочи бактерии в предоперационном периоде не улучшает послеоперационные результаты.

Тем не менее, трансплантологические больные остаются особой категорией пациентов, к лечению которых не всегда применимы общие стандарты. На фоне подавленного иммунитета бессимптомная инфекция обостряется существенно чаще и имеет более злокачественное течение⁶⁴. Более того, особенности хирургической техники пересадки почки делают бактериурию фактором риска раневой инфекции, поскольку формирование неоуретероцистоанастомоза по различным методикам, (будь то экстравезикальные способы Lich-Gregoir, Barry, «*single-stich*» по Taguchi, или интравезикальная технология Leadbetter-Politano^{2,10}), предполагает вскрытие мочевого пузыря. В норме мочеточники и мочевого пузыря стерильны, однако, если в пузыре присутствуют бактерии, при вскрытии его просвета они неизбежно обсеменяют операционную рану, делая развитие инфекционного процесса более вероятным.

1.5 МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ.

На сегодняшнем этапе развития хирургии и трансплантологии основой профилактики раневой инфекции является периоперационное введение антибактериальных препаратов. В 1988 году, Cohen и соавт. опубликовали проспективное рандомизированное контролируемое исследование, в котором продемонстрировали достоверное снижение частоты раневой инфекции при наличии антибактериальной профилактики тремя дозами цефуроксима и пиперациллина в сравнении с ее отсутствием во второй группе реципиентов почки⁶⁸. На данный момент существует множество руководств по ведению пациентов после пересадки почки, однако не везде освещается антибактериальная профилактика^{67,69-73}. Многие рекомендации устарели^{68,76,77} и имеют слабую доказательную базу. Некоторые авторы рекомендуют использовать антибиотикопрофилактику только у пациентов с повышенным риском раневой инфекции, за исключением триметоприм-сульфаметоксазола (ко-тримоксазола) в качестве профилактики пневмонии (*Pneumocystis jirovecii*)⁷⁵. Ввиду глобально увеличивающейся антибиотикорезистентности

бактерий⁷⁸, повышенного риска развития псевдомембранозного колита (*Clostridium difficile*)⁷⁹⁻⁸¹, наличия побочных эффектов и дополнительных финансовых затрат, особенно важно оптимизировать периоперационное применение антибактериальных препаратов^{65,67}.

Согласно рекомендациям Европейского общества урологов (2018) и др.⁷¹, оптимальным подходом к профилактике хирургической инфекции в трансплантации почки является внутривенное введение одной дозы антибиотика широкого спектра действия. Главным образом рекомендуется использовать цефалоспорины 1 поколения (цефазолин)^{71,74}, однако с ростом антибиотикорезистентности появляется все больше устойчивых к бета-лактамам бактерий, что, зачастую, требует коррекции протокола антибактериальной профилактики. В исследовании Freire и соавт. (2015), включающем 819 реципиентов почки, среди 72 (9%) случаев раневой инфекции с выявленным возбудителем, преобладали инфекции, вызванные полирезистентными микроорганизмами, в числе которых ванкомицин-резистентный энтерококк (VRE), продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL) и резистентные к карбапенемам представители *Enterobacteriaceae* (рис. 5). Использование амикацина в качестве профилактики инфекции места хирургического вмешательства в данном исследовании продемонстрировало большую эффективность по сравнению с цефалоспоридами, однако в данной категории больных применение аминогликозидов может быть ограничено ввиду их нефротоксичности⁷.

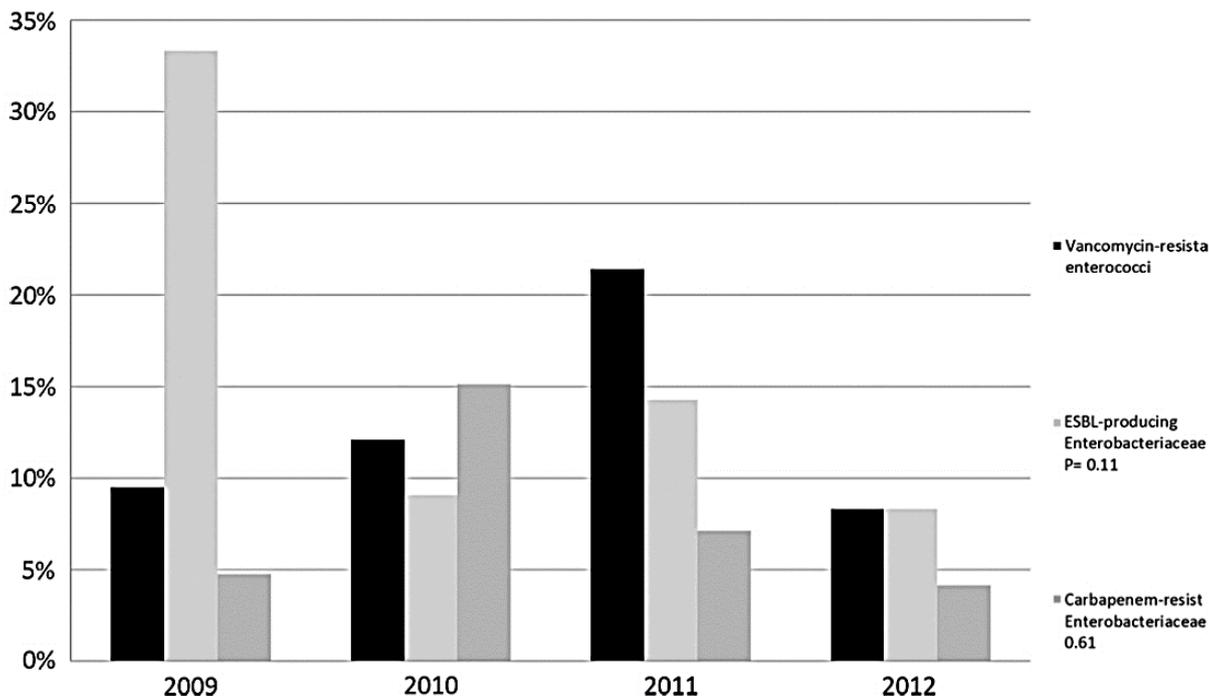


Рисунок 5. Соотношение полирезистентных возбудителей раневой инфекции (по Freire и соавт., 2015)

Несмотря на то, что периоперационное использование антибиотиков является основой профилактики раневой инфекции^{7,67}, его недостаточно для предотвращения данного осложнения⁶⁵. Сокращение длительности операции, строгое соблюдение правил асептики и антисептики, а также контроль уровня глюкозы крови пациента⁸² вкуче уменьшают частоту инфицирования послеоперационной раны.

Одним из важнейших этапов операции по пересадке почки, когда в рану может попасть большое количество патогенных микроорганизмов, является вскрытие мочевого пузыря и формирование неоуретероцистоанастомоза. Предварительное промывание мочевого пузыря раствором амикацина сульфата достоверно снижает риск катетер-ассоциированной инфекции у различных категорий больных^{83,84}, и некоторыми центрами используется в качестве антисептической процедуры перед трансплантацией почки⁶⁶.

1.6 ЛЕЧЕНИЕ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ.

Наряду с профилактикой, использование антибактериальных препаратов с предварительным изучением чувствительности флоры является основой лечения раневой инфекции. Тем не менее, лучшие результаты достигаются, когда лечение гнойных ран носит комплексный характер. Послеоперационная раневая инфекция сопровождается кавитацией (образование полости) и дигисценцией (расхождение краев раны), что делает ее серьезной проблемой, приводящей к повторным хирургическим вмешательствам и длительному восстановлению¹¹. Традиционно, хирургическое лечение инфицированных ран заключается в ежедневной перевязке с удалением некротических масс и санацией растворами антисептиков.

Одним из наиболее современных методов лечения гнойных ран является использование вакуумной терапии (рис. 6). Методика заключается в наложении на рану гидрофильной полиуретановой губки и прозрачной адгезивной пленки с последующим подключением к источнику вакуума с емкостью для сбора жидкости через неспадающую дренажную трубку¹². Замена VAC-системы (Vacuum-assisted closure) производится каждые 2-7 дней, в зависимости от эффективности лечения.

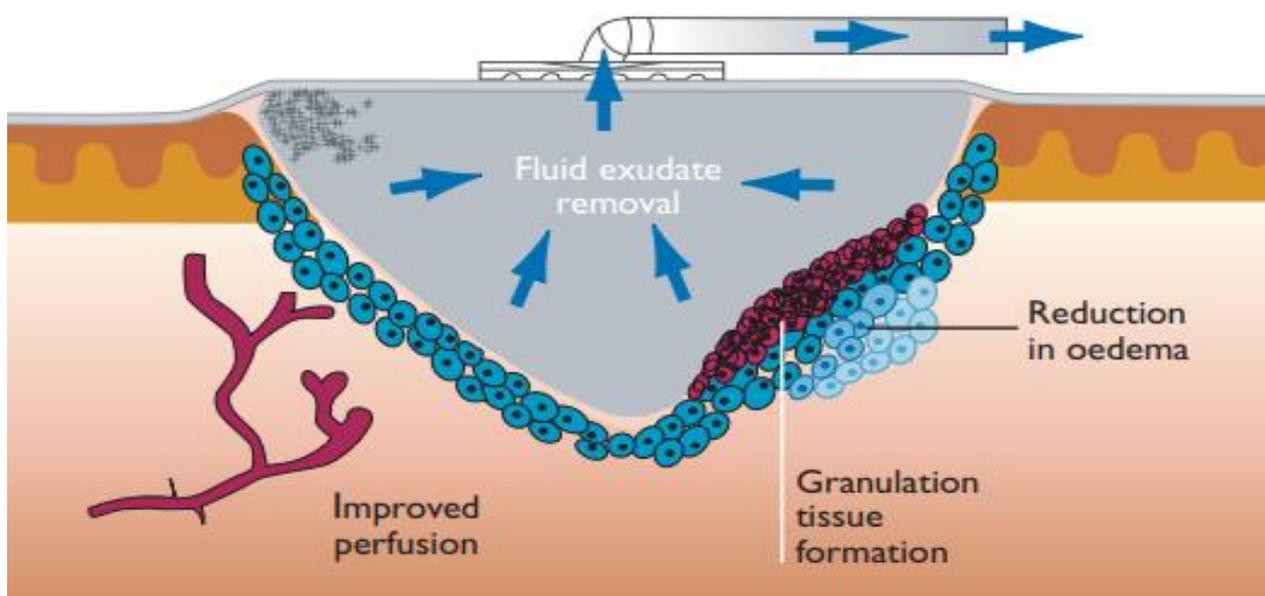


Рисунок 6. Принцип Topical negative pressure (TNP)⁸⁷

Благоприятное воздействие отрицательного давления заключается в аспирации избыточного раневого отделяемого, замедляющего заживление, и уменьшении бактериальной обсемененности (Morykwas A.J. и соавт., 1997). Помимо этого, декомпрессия способствует снижению локального интерстициального отека, в следствие чего усиливается местное лимфо- и кровообращение, стимулируется ангиогенез, нейrogenез, формируется грануляционная ткань^{85,88-93}. В исследованиях *in vitro* показано, что действие отрицательного давления на микроскопическом уровне вызывает деформацию (растяжение) клеток, способствуя их пролиферации, из чего следует более быстрое заживление раны.

О первом успешном применении NPWT (negative pressure wound therapy) после трансплантации почки сообщили Hodzic и соавт. в 2003 году⁹⁴. В их публикации описано 2 случая незаживающих инфицированных ран, которые были пролечены с использованием VAC-системы в течение 15 дней. Систематический обзор Badri Man Shrestha (2016)¹¹ включил в себя 11 сообщений об использовании вакуумной терапии у трансплантологических пациентов из разных центров. Их краткое описание приведено в таблице 2.

**Характеристика исследований, приведенных в систематическом
обзоре Shestra, 2016.**

Ссылка	Год	Страна	Количество случаев	Количество дней	Показания
Iesari <i>et al</i> [100]	2015	Италия	1	Не описано	Незаживление раны
Bozkurt <i>et al</i> [101]	2015	Турция	1	5	Первично
Markic <i>et al</i> [93]	2014	Хорватия	2	14, 21	Незаживление раны
Franchin <i>et al</i> [102]	2014	Италия	1	45	Инфицированное лимфоцеле
Zanus <i>et al</i> [92]	2011	Италия	1	180	Незаживление раны, панкреатит
Ortiz <i>et al</i> [95]	2011	США	1	15	Раневая инфекция
Heap <i>et al</i> [96]	2010	Великобритания	2	Не описано	Незаживление раны, утечка мочи
Thodis <i>et al</i> [97]	2009	Греция	1	Не описано	Вибрионная инфекция ноги
Devries <i>et al</i> [98]	2009	США	1	Не описано	Рана ноги
Shrestha <i>et al</i> [99]	2007	Великобритания	9	3, 5, 5, 5, 8, 10, 10, 15, 30	Незаживление раны, раневая инфекция

Одним из наиболее современных и крупных исследований, посвященных лечению раневой инфекции после пересадки почки, является работа Lau (2019), проведенная на 828 реципиентах, у 64 (7,7%) из которых развились раневые осложнения. Исследование продемонстрировало успешное использование NPWT у 17 из 64 пациентов (27%). Чаще всего лечению VAC-системой подвергались пациенты с сахарным диабетом (10 из 24, 42%), полной фасциальной дегисценцией (5 из 9, 56%) и наличием инфекции (16/44, 36%) ($p = 0.039$, $p = 0.034$, $p = 0.008$ соответственно).

Несмотря на активное развитие методики, на сегодняшний день отсутствуют крупные исследования, достоверно сравнивающие эффективность вакуумной терапии с другими методиками лечения раневой инфекции у пациентов после трансплантации почки.

1.7 УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ.

Наиболее ответственным этапом пересадки почки является формирование анастомоза между мочеточником трансплантата и мочевым пузырем реципиента. Большая часть основных урологических осложнений трансплантации почки, повышающих уровень смертности и потери трансплантата, проявляется в раннем послеоперационном периоде¹⁰⁸ и связана именно с неоуретероцистоанастомозом¹⁰⁷. При выполнении первых трансплантаций восстановление непрерывности мочевыводящих путей осуществлялось трансвезикальным методом, в настоящее время известным как технология Leadbetter-Politano¹⁰⁹. На сегодняшний день эта методика, как правило, заменяется более эффективной экстравезикальной имплантацией мочеточника по Lich-Gregoir^{110,123}, однако частота развития урологических осложнений по-прежнему высока и по результатам разных исследований составляет от 1,5 до 20%¹⁰⁷⁻¹¹⁴.

Основными урологическими осложнениями, которые могут поставить под угрозу функцию трансплантата^{115,116}, являются несостоятельность

мочеточнико-пузырного анастомоза (1,5-6%), стриктура, некроз мочеточника трансплантата (2-12,6%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс, а также рецидивирующая мочевиная инфекция (5-10%)^{10,111-113,118-122}. Утечка мочи, также, как и обструкция мочеточника успешно корректировались установкой двойного J-образного мочеточникового стента, что побудило хирургов к использованию данных стентов с профилактической целью¹¹⁷. Опубликованный в 2004 году метаанализ R. Magnus and B. Naag показал достоверное снижение частоты урологических осложнений при использовании рутинного профилактического стентирования до 1,5%; при его отсутствии частота урологических осложнений существенно повышалась, достигая 9% ($p < 0,0001$) (таб. 3)¹⁵.

Таблица 3

Мета-анализ пяти рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих экстравезикальную уретеронеоцистостомию с мочеточниковым стентом и без него.

Исследование	Страна	Количество стентированных	Количество осложнений	Количество нестентированных	Количество осложнений
Dominguez et al., 2000	Канада	143	5 (3,5%)	137	9 (6,6%)
Kumar et al., 1998	Индия	57	0 (0%)	43	3 (7,0%)
Benoit et al., 1996	Франция	97	1 (1%)	97	10 (10,3)
Bassir et al., 1995	Иран	35	0 (0%)	37	3 (8,1)
Всего		407	6 (1,5%)	389	35 (9,0%) ($p < 0,0001$)

1.8 ПРОФИЛАКТИКА УРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: РУТИННОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ МОЧЕТОЧНИКА ТРАНСПЛАНТАТА.

На сегодняшний день опубликовано множество исследований, посвященных профилактике и лечению урологических осложнений после трансплантации почки, однако остаются вопросы, которые на данный момент не нашли отражения в литературе, или ответы на них имеют слабую доказательную базу.

Повсеместное внедрение экстравезикальной уретеронеоцистостомии и интраоперационная установка мочеточникового j-j-стента позволили существенно снизить частоту развития урологических осложнений¹²². Действительно, осуществление непрерывной декомпрессии мочевыводящих путей во избежание повышенного внутрипросветного давления в зоне анастомоза, а также наличие внутреннего каркаса, защищающего от перегибов и сужения вследствие отека, являются неоспоримыми техническими преимуществами использования стентов¹¹⁵. Тем не менее, некоторые трансплантологические центры отказываются от рутинного уретрального стентирования^{112,126}, поскольку наряду со снижением числа урологических осложнений, установка стентов может осложниться их миграцией, поломкой, инкрустацией, гематурией и дизурией¹²⁵. В связи с тем, что трансплантат денервирован, вызываемые стентом выраженные раздражение и боль обычно отсутствуют^{2,15}, однако некоторые авторы сообщают об их наличии у своих пациентов¹²⁵.

Несмотря на то, что рутинное стентирование неоуретероцистоанастомоза доказало свою медицинскую и экономическую эффективность, использование данной методики у иммунокомпрометированных пациентов повышает риск развития мочевой инфекции, что может стать причиной потери трансплантата и смерти реципиента^{114,115,118,127}. Мочеточниковый стент, как инородное тело, колонизируется бактериями, которые формируют биопленки и при наличии

пузырно-мочеточникового рефлюкса могут попадать в трансплантат и вызывать пиелонефрит с исходом в уросепсис¹⁴. В исследовании Tavakoli и соавт. (2007) подтверждается снижение риска мочевого затека и обструкции мочевых путей при использовании рутинного стентирования, однако достоверно демонстрируется повышение частоты мочевой инфекции при оставлении стента более 30 дней ($p < 0,01$)¹²⁸. В Кокрановском мета-анализе Wilson и соавт (2013), в который вошли семь рандомизированных контролируемых исследований, рекомендуется рутинное интраоперационное стентирование мочеточника, в связи с низкой частотой в группе стентированных мочевого затека (1.02% против 5.28%; 95% ДИ [0.12–0.74]) и обструкции (0.51% vs. 4.40%; 95% ДИ [0.09–0.81]). Риск инфекции мочевыводящих путей, связанной со стентом, снижается при применении котримоксазола в дозе 480 мг/сут в качестве профилактики пневмоцистной пневмонии¹⁰⁷.

Оптимальные сроки удаления мочеточниковых стентов на данный момент не сформулированы, и по данным различных центров варьируют от 5 дней до 6 недель со дня операции¹²⁹⁻¹³¹. Бесспорно, в качестве профилактики инфекции раннее удаление мочеточникового jj-стента стоит предпочесть позднему удалению, однако отсутствуют четкие временные границы между этими двумя понятиями^{114,115}. В мета-анализе Visser и соавт. (2019), включившем 14 исследований с 2002 по 2017, границей между ранним и поздним удалением стал срок в 3 недели со дня операции¹¹¹. Относительный риск развития мочевой инфекции был достоверно ниже в группе раннего удаления jj-стентов (рис. 7).

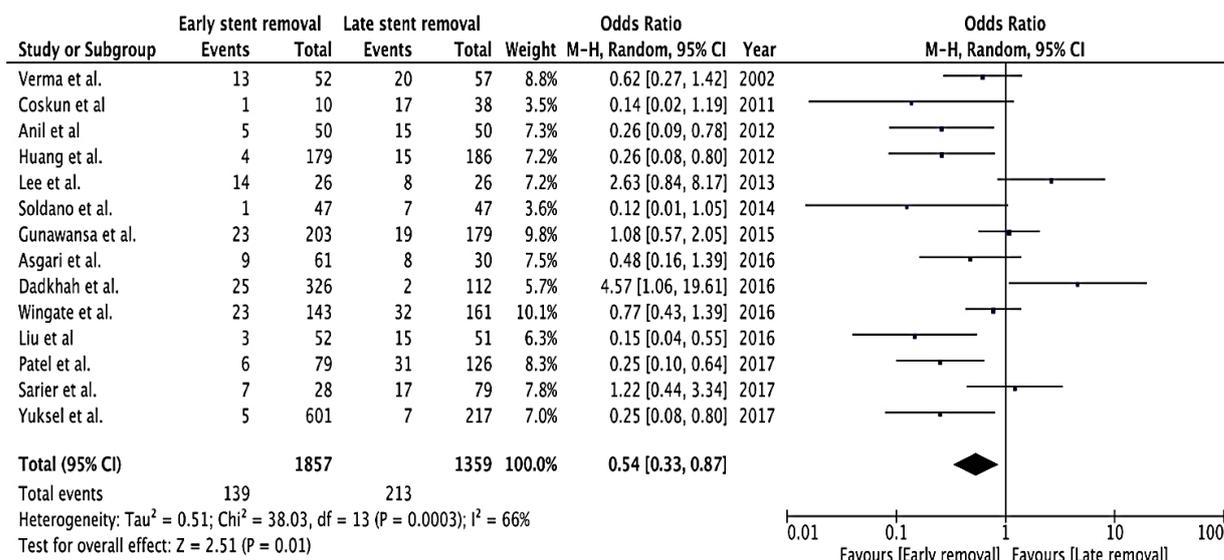


Рисунок 7. Форест-диаграмма относительного риска мочевой инфекции для раннего (<3 недель) и позднего удаления стента (>3 недель).

Относительный риск развития урологических осложнений был проанализирован на основании данных двенадцати публикаций, включенных в мета-анализ, и достоверных данных за его повышение в группе раннего удаления стента получено не было (рис. 8).

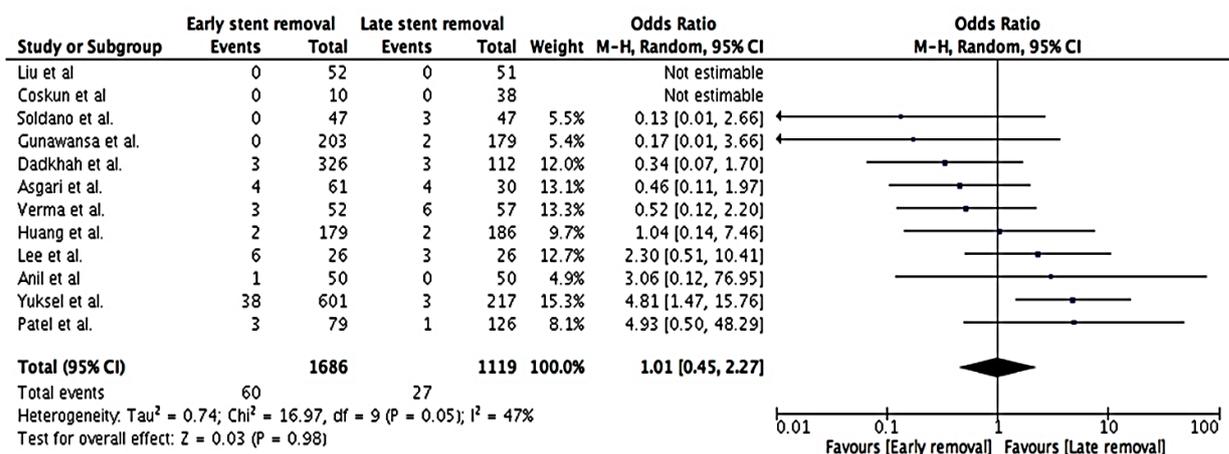


Рисунок 8. Форест-диаграмма относительного риска урологических осложнений для раннего (<3 недель) и позднего удаления стента (>3 недель).

Таким образом, профилактика и лечение инфекционных и урологических осложнений у иммунокомпromетированных больных после

трансплантации почки – это сложная и многогранная задача. Выбор оптимальной тактики борьбы с посттрансплантационными осложнениями, зачастую, позволяет избежать потери трансплантата и предотвратить смерть реципиента.

Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе хирургического отделения трансплантации органов и/или тканей человека Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы “Городская Клиническая Больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы”.

В основе научной работы лежат два направления исследования у больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Первое – профилактика развития инфекционных осложнений после трансплантации почки, второе – оптимизация алгоритма лечения инфекционных раневых осложнений после данного вида вмешательства.

В представленном исследовании использовался анализ 150 пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находившихся на лечении в отделении трансплантации органов и/или тканей человека за период с 2018 по 2020 гг.

Средний возраст пациентов составил $46,62 \pm 11,66$ (20-72) лет. Женщин было 56, средний возраст составил $45,14 \pm 11,75$ (20-64) лет. Мужчин – 94, средний возраст составил $47,49 \pm 11,63$ (23-72) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 108 больных (72%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 9 больных (6%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 9 больных (6%) в исходе хронического пиелонефрита, у 6 больных (4%) на фоне диабетической нефропатии, у 6 (4%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 3 больных (2%) на фоне мочекаменной болезни, у 3 больных (2%) на фоне хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН), у 3 больных (2%) на фоне геморрагического васкулита, у 3 больных (2%) в исходе нефроангиосклероза. На гемодиализе находились 114 пациентов (76%), на перитонеальном - 25 пациентов (16,6%), додиализные больные – 11 (7,4%).

2.1.1. Клиническая характеристика больных с определением бактериурии на момент постановки в лист ожидания и непосредственно перед трансплантацией почки.

В основу исследования включен анализ результатов микробиологического исследования мочи на момент постановки в лист ожидания и непосредственно перед трансплантацией почки у 50 последовательных пациентов, находившихся на лечении в отделении трансплантации органов и/или тканей человека с 2018 по 2020 гг. Средний возраст пациентов $45,65 \pm 10,95$ (22-67) лет. У всех пациентов на момент постановки в лист ожидания и непосредственно в день операции зафиксирован сохранный диурез, в среднем $735,31 \pm 541,81$ (100 - 2000) мл (таб. 4).

Пациентам данной группы на момент обследования перед постановкой в лист ожидания на трансплантацию трупной почки в обязательный план обследования было включено микробиологическое исследование мочи, при наличии бактериурии больным назначалась соответствующая терапия по результатам чувствительности к антибактериальным препаратам.

В момент трансплантации почки у данной группы пациентов так же производилось микробиологическое исследование мочи. Если до операции больной был не в состоянии помочиться, забор мочи производился после установки мочевого катетера в операционной.

Таблица 4

Характеристика больных с определением бактериурии на момент постановки в лист ожидания и непосредственно перед трансплантацией почки

Характеристика	n - 50
Пол:	
мужской	32
женский	18

Возраст:	
< 50 лет	30
> 50 лет	20
Диагноз:	
Хронический гломерулонефрит	37
Диабетическая нефропатия	6
Хронический пиелонефрит	2
Мочекаменная болезнь	1
Аномалия развития МПС	3
Нефроангиосклероз	1
Диурез:	
< 500 мл	18
> 500 мл	32
Диализ:	
Гемодиализ	35
Перитонеальный диализ	9
Додиализный больной	6

2.1.2. Клиническая характеристика больных с интраоперационной санацией полости мочевого пузыря.

В основу исследования включен анализ результатов лечения пациентов, находившихся на лечении в отделении трансплантации органов и/или тканей человека в период с 2018 по 2020 гг. Всем пациентам данной группы проводилась интраоперационная санация полости мочевого пузыря. В данную группу проспективно набрано 75 пациентов, средний возраст составил $46,44 \pm 11,17$ (22 - 70) лет. Мужчин было 61 (81,3%), женщин – 14 (18,7%). В зависимости от лекарственного препарата используемого для санации пациенты были разделены на 2 подгруппы – 2.1., 2.2., 2.3.

Подгруппу 2.1 составили 25 пациентов, кому интраоперационно для удобства формирования неоцистоуретероанастомоза в полость мочевого пузыря вводилось 250 мл стерильного физиологического раствора. В подгруппу вошло 22 мужчин (88%) и 3 женщин (12%), средний возраст составил $45,99 \pm 11,26$ (21 - 66) лет (таб. 5).

Подгруппу 2.2 составили 25 пациентов, кому для интраоперационной санации полости мочевого пузыря использовался амикацина сульфат, разведенный в 250 мл физиологического раствора. В подгруппу вошло 20 мужчин (80%) и 5 женщин (20%). Средний возраст – $47,92 \pm 10,34$ (22 - 63) лет (таб. 5).

Подгруппу 2.3 составили 25 пациентов, кому для интраоперационной санации полости мочевого пузыря использовалось 250 мл 0,2% антисептического препарата на основе полигексанида. В подгруппу вошло 19 мужчин (76%) и 6 женщин (24%). Средний возраст – $44,96 \pm 11,98$ (23 - 70) лет (таб. 5).

Представленные подгруппы были сравнимы по полу, возрасту, основному диагнозу, объему суточного диуреза и виду ЗПТ, частоте бессимптомной бактериурии (таб. 5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с интраоперационной санацией полости мочевого пузыря

Характеристика	Подгруппа 2.1 (n = 25)	Подгруппа 2.2 (n = 25)	Подгруппа 2.3 (n = 25)	p
Пол:				
мужской	22	20	19	0,784
женский	3	5	6	

Возраст:				
<50 лет	14	13	15	0,745
>50 лет	11	12	10	
Диагноз:				
Хронический гломерулонефрит	19	20	16	0,478
Диабетическая нефропатия	2	1	-	
Хронический пиелонефрит	-	1	1	
Мочекаменная болезнь	1	-	1	
Аномалия развития МПС	1	1	-	
Нефроангиосклероз	-	1	2	
АДПК	-	1	2	
ХТИН	1	-	2	
Геморрагический васкулит	1	-	1	
Диурез:				
< 500 мл	17	17	18	0,495
> 500 мл	8	8	7	
Диализ:				
Гемодиализ	18	17	22	0,219
Перитонеальный диализ	4	6	3	
Додиализный больной	3	2	0	

2.1.3. Клиническая характеристика больных с различными сроками удаления внутреннего мочеточникового стента.

В основу исследования включен анализ результатов лечения пациентов, находившихся на лечении в отделении трансплантации органов и/или тканей человека в период с 2018 по 2020 гг. Всем пациентам данной группы проводилась интраоперационная установка внутреннего мочеточникового стента 12 см Fr 7. В данную группу проспективно набрано 105 пациентов, средний возраст составил $45,83 \pm 11,01$ (23 - 68) лет. Мужчин было 64 (60,9%), женщин – 41 (39,1%). В зависимости от срока удаления мочеточникового стента пациенты были разделены на 3 подгруппы – 3.1., 3.2 и 3.3.

Подгруппу 3.1 составили 35 пациентов, кому удаление внутреннего мочеточникового стента было выполнено на 14 послеоперационные сутки. В подгруппу вошло 22 мужчин (62,8%) и 13 женщин (37,2%). Средний возраст – $46,66 \pm 12,23$ (20 - 70) лет (таб. 6).

Подгруппу 3.2 составили 35 пациентов, кому удаление внутреннего мочеточникового стента было выполнено на 21 послеоперационные сутки. В подгруппу вошло 28 мужчин (80%) и 9 женщин (20%). Средний возраст – $46,83 \pm 9,92$ (26 - 63) лет (таб. 6).

Подгруппу 3.3 составили 35 пациентов, кому удаление внутреннего мочеточникового стента было выполнено на 28 послеоперационные сутки. В подгруппу вошло 24 мужчин (76%) и 11 женщин (24%). Средний возраст – $45,45 \pm 10,11$ (25 - 59) лет (таб. 6).

Представленные подгруппы были сравнимы по полу, возрасту, основному диагнозу, объему суточного диуреза и виду ЗПТ (таб. 6).

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с различными временными периодами удаления мочеточникового стента

Характеристика	Подгруппа 3.1 (n = 35)	Подгруппа 3.2 (n = 35)	Подгруппа 3.3 (n = 35)	P
Пол:				
мужской	22	28	24	0,658
женский	13	9	11	
Возраст:				
<50 лет	21	18	19	0,463
>50 лет	14	17	16	
Диагноз:				
Хронический гломерулонефрит	25	23	22	0,648
Диабетическая нефропатия	2	2	2	
Хронический пиелонефрит	1	2	2	
Мочекаменная болезнь	-	1	1	
Аномалия развития МПС	1	2	2	
Нефроангиосклероз	-	2	-	
АДПК	3	2	2	
ХТИН	1	1	2	
Геморрагический васкулит	2	-	2	

Диурез:				
< 500 мл	25	21	27	0,427
> 500 мл	10	24	8	
Диализ:				
Гемодиализ	29	26	28	0,735
Перитонеальный диализ	5	6	5	
Додиализный больной	1	3	2	

2.1.4. Клиническая характеристика больных с применением протокола Боткинской больницы по профилактике инфекционных осложнений

В основу исследования включен анализ результатов лечения пациентов, находившихся на лечении в отделении трансплантации органов и/или тканей человека в период с 2018 по 2020 гг. В данную группу проспективно набрано 70 пациентов, средний возраст составил $46,5 \pm 11,9$ (20 - 70) лет. Мужчин было 44 (62,8%), женщин – 26 (37,2%).

Пациентам подгруппы 4.1 проводилась санация полости мочевого пузыря антибактериальным препаратом, внутренний мочеточниковый стент удалялся на 21 сутки после операции. В нее вошло 35 пациентов, 22 мужчин (62,8%), 13 женщин (37,2%) средний возраст $46,43 \pm 11,48$ (21 - 63) лет (таб.).

Пациентам подгруппы 4.2 проводилась интраоперационная санация полости мочевого пузыря 250 мл 0,2% антисептического препарата на основе поликлексанида, мочеточниковый стент удалялся на 14 послеоперационные сутки. В данную подгруппу вошло 35 пациентов, 21 мужчина (60%) и 14 женщин (40%), средний возраст $46,56 \pm 12,4$ (20 - 70) лет (таб. 7).

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с различными протоколами профилактики инфекционных осложнений.

Характеристика	Подгруппа 4.1 (n = 35)	Подгруппа 4.2 (n = 35)	P
Пол:			
мужской	22	21	0,638
женский	13	14	
Возраст:			
<50 лет	15	17	0,625
>50 лет	20	18	
Диагноз:			
Хронический гломерулонефрит	29	25	0,482
Диабетическая нефропатия	1	2	
Хронический пиелонефрит	1	1	
Мочекаменная болезнь	1	2	
Аномалия развития МПС	1	1	
Нефроангиосклероз		2	
АДПК	1	-	
ХТИН	-	1	
Геморрагический васкулит	1	1	

Диурез:			
< 500 мл	19	15	0,835
> 500 мл	16	20	
Диализ:			
Гемодиализ			0,735
Перитонеальный	23	29	
диализ	7	3	
Додиализный	5	3	
больной			

Представленные подгруппы были сравнимы по полу, возрасту, основному диагнозу, объему суточного диуреза и виду ЗПТ (таб. 7).

2.1.5. Клиническая характеристика больных с раневыми осложнениями после трансплантации почки

В основу исследования включен анализ результатов лечения пациентов, находившихся на лечении в отделении трансплантации органов и/или тканей человека в период с 2018 по 2020 гг. В данную группу набрано 15 пациентов, средний возраст составил $47,25 \pm 9,86$ (46 -70) лет. Мужчин было 9 (60%), женщин – 6 (40%). У всех больных в посттрансплантационном периоде зафиксировано инфицирование послеоперационной раны.

Пациентам подгруппы 5.1 проводилась применялась стандартные методы лечения инфицированных ран, включающие ежедневные перевязки с использованием современных перевязочных материалов для создания влажной среды, назначение антибактериальной терапии в соответствии с антибиотикограммой, дезэскалация иммуносупрессивной терапии. В нее вошло 7 пациентов, 4 мужчин (66,6%), 3 женщин (33,4%) средний возраст $45,78 \pm 11,1$ (24 - 62) лет.

Пациентам подгруппы 5.2 проводилась VAC-терапия инфицированных ран, антибактериальная терапия в соответствии с антибиотикограммой,

деэскалация иммуносупрессивной терапии. В данную подгруппу вошло 8 пациентов, 5 мужчины (62,5%) и 3 женщины (37,5%), средний возраст $44,63 \pm 11,43$ (21 -70) лет.

Представленные подгруппы были сравнимы по полу, возрасту, ИМТ, наличию сахарного диабета, срокам возникновения инфекционного процесса (таб. 8). Все пациенты получали стандартную схему иммуносупрессивной терапии.

Таблица 8

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с различными методами лечения инфицированных ран после трансплантации почки.

Характеристика	Подгруппа 5.1 (n = 7)	Подгруппа 5.2 (n = 8)	P
Пол:			
мужской	4	5	1
женский	3	3	
Возраст:			
<50 лет	3	4	0,867
>50 лет	4	4	
ИМТ:			
< 25	2	3	0,735
> 25	5	5	
Сахарный диабет:			
да	2	3	0,735
нет	5	5	
Срок возникновения инфекционного процесса:			
< 30 дней	5	4	0,539
> 30 дней	2	4	

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.2.1. Аллотрансплантация трупной почки.

Операции трансплантации трупной почки выполнялись под эндотрахеальным наркозом. Уже в наркозе выполнялась катетеризация мочевого пузыря катетером Фоллея 18 Fr. Брался посев мочи, если не был взят при поступлении. В мочевой пузырь вводился раствор антисептика или амикацина сульфата. В начале операции выполнялась антибиотикопрофилактика цефалоспорином 3 поколения защищённым ингибитором бета-лактамазы. С целью индукции иммуносупрессии в начале операции проводилась инфузия препарата Базиликсимаб в дозе 20 мг.

Одновременно с началом операции на реципиенте вторая хирургическая бригада выполняла хирургическую обработку почечного трансплантата на отдельном столике. Сразу же после вскрытия пакета с органом бралась проба перфузата на посев (отдельно среды для аэробов и анаэробов). Почка освобождалась от паранефрия, выделялись сосуды и мочеточник, оценивалась анатомия органа, качество перфузии, выполнялось удлинение правой почечной вены за счёт площадки нижней полой вены, удалялись излишки аорты с формированием аортальной площадки на почечной артерии.

Сторона операции зависела от органа: для левой почки выполнялся правосторонний доступ, для правой почки выполнялся левосторонний доступ. Если ранее уже выполнялась пересадка почки, выбиралась неоперированная сторона. После трёхкратной обработки кожи антисептиком кожа закрывалась самоклеящейся плёнкой. Доступ к забрюшинному пространству начинался с параректального дугообразного разреза кожи длиной 15-20 см. Послойно пересекалась кожа, подкожный жировой слой, апоневроз, мышцы с поперечной фасцией. Мешок париетальной брюшины отодвигался медиально. Нижние надчревные сосуды в нижней трети доступа пересекались с лигированием, круглая связка матки пересекались с лигированием, семенной канатик оттягивался к низу за держалку. Затем устанавливался ретрактор.

Тупо и остро с лигированием и пересечением мелких кровеносных и лимфатических сосудов выделялись наружные подвздошные артерия и вена, брались на держалки. Просвет подвздошной артерии вскрывался, просвет сосуда промывался гепаринизированным раствором. Трансплантат окутанный марлей и слоем льда укладывался в рану. Артериальный анастомоз накладывался непрерывным проленовым швом 5-0 по типу конец почечной артерии в бок подвздошной артерии. Затем аналогичным образом, конец в бок, накладывался венозный анастомоз непрерывным проленовым швом 5-0.

Перед пуском в кровоток вводился метилпреднизолон в дозе 500 мг внутривенно струйно. На почечные сосуды накладывались зажимы Де Бейки. Затем зажимы с подвздошных сосудов снимались. Проводился гемостаз по линиям анастомозов. Трансплантат освобождался от слоя марли со льдом, снимались зажимы с почечной вены и затем артерии – пуск почки в кровоток. Трансплантат и зона анастомозов обкладывались смоченными в горячем физиологическом растворе метровками, одновременно, по внешнему виду трансплантата оценивалось качество и скорость реперфузии, проводился гемостаз. При необходимости вводились интраартериально препараты, снижающие сосудистый спазм и улучшающие почечную перфузию: эуфиллин, папаверин, верапамил.

Далее трансплантат укладывался в забрюшинном пространстве в наиболее удобную позицию. Мочевой пузырь заполнялся раствором антисептика до степени упругого наполнения. Выполнялась мобилизация переднебоковой стенки мочевого пузыря – ближайшей к трансплантату зоны. Зажимом тупо разводился мышечный слой пузыря, выделялся «столбик» слизистой. Затем мочеточник трансплантата проводился в подслизистом слое через сформированный тоннель длиной 2 см. Мочеточник на входе в тоннель фиксировался двумя отдельными швами за адвентицию к стенке пузыря. Далее устанавливался внутренний стент длиной 12 см диаметром 7 френч одним завитком в лоханку трансплантата и другим завитком в полость мочевого пузыря. Лишняя длина мочеточника отсекалась, кончик

мочеточника надсекался продольно на 5 мм. Слизистая пузыря надсекалась на 5 мм. Накладывался анастомоз между мочеточником и слизистой мочевого пузыря отдельными швами ПДС 6-0. Мышечный слой пузыря ушивался отдельными швами, укрывая таким образом зону анастомоза и герметизируя её.

Далее проводился лаваж раны физиологическим раствором, контроль гемостаза. Устанавливался трубчатый дренаж в ложе трансплантата. Выполнялось послойное ушивание раны отдельными узловыми капроновыми швами (мышечный слой и апоневроз отдельно). После ушивания апоневроза выполнялось интраоперационное УЗИ с регистрацией кровотока в трансплантате. Подкожный жировой слой дополнительно обрабатывался раствором антисептика. Рана зашивалась отдельными узловыми швами.

2.2.2. Послеоперационный период трансплантации почки.

Первые сутки после операции трансплантации трупной почки пациент проводит в реанимационном отделении. В этот период необходимо контролировать гемодинамику и поддерживать её при необходимости путём введения вазопрессорных препаратов (предпочтителен дофамин). Почечная функция контролировалась лабораторно и клинически. Оценивался уровень креатинина, мочевины и калия в плазме крови. Оценивался диурез, ЦВД, дыхательная функция. При необходимости проводилась заместительная почечная терапия гемодиализом. На вторые сутки пациент обычно переводился в хирургическое отделение.

Медикаментозная терапия в послеоперационном периоде включала стандартную 4-х компонентную иммуносупрессию: базиликсимаб, метилпреднизолон, такролимус и мофетила микофенолат. Целевая концентрация такролимуса в крови составляла 10-12 нг/мл. Также проводилась антибиотико-профилактика цефалоспорином 3 поколения защищённым ингибитором бета-лактамазы. Противοинфекционная профилактика также включала в себя валганцикловир в дозе 450 мг/сут и ко-

тромоксазол 480 мг/сут. Кроме того, проводилась гастропротекция ингибитором протонной помпы. Профилактика тромботических осложнений осуществлялась антиагрегантом и низкомолекулярным гепарином.

Дренаж удалялся обычно на 2 сутки, когда объём отделяемого уменьшался ниже 100 мл.

Уретральный катетер и контактирующие с ним ткани в месте выхода обрабатывались антисептиком дважды в день. Кожа в месте выхода ЦВК обрабатывалась и закрывалась наклейкой 1 раз в день. Уретральный катетер и центральный венозный катетер удалялись на 7-е сутки после операции. Кончик любого удаляемого катетера и дренажа обязательно отправлялся на микробиологическое исследование.

Проводился регулярный лабораторный контроль: гемоглобин крови, лейкоциты и тромбоциты, креатинин и мочевины крови, электролиты, печёночные ферменты, билирубин и общий белок, концентрация такролимуса в крови, общий анализ мочи.

Проводился регулярный УЗ контроль.

В случае отсроченной функции почечного трансплантата проводилось лечение программным гемодиализом через АВФ или ЦВК. Сохранялись ограничения по приёму жидкости, диализная диета с ограничением продуктов богатых калием. Лечение диализом прекращалось при восстановлении диуреза и тенденции к снижению азотемии.

Мочеточниковый стент удалялся при цистоскопии, кончик стента отправлялся на микробиологическое исследование. Срок удаления стента в данном исследовании определялся случайным образом через 2, 3 или 4 недели после операции.

Швы с послеоперационной раны снимались на 21-й день. Выписка под амбулаторное наблюдение нефролога через 3-4 недели после операции.

2.2.3. Ультразвуковое исследование почечного трансплантата.

При ультразвуковом исследовании обязательно оценивался кровоток в артериях трансплантата на уровне почечной артерии, сегментарных артерий, корковых ветвей. Определялась линейная скорость в систолу и диастолу, индекс резистентности. Оценивался кровоток в почечной вене. Регистрировались размеры трансплантата, толщина паренхимы и синуса. Определялось наличие или отсутствие гидратации чашечно-лоханочной системы. В ходе исследования исключались также жидкостные скопления вокруг почки (гематома, лимфоцеле, уринома).

Кратность исследований: Первое ультразвуковое исследование трансплантата проводилось интраоперационно после зашивания мышечного слоя с определением кровотока в трансплантате и его скоростных характеристик. Использовался аппарат ВК__.

Далее в раннем послеоперационном периоде ультразвук выполнялся на вторые сутки, затем каждые 2-3 дня в отделении. Использовался аппарат Toshiba iStile aplioMX.

2.2.4. Цистоскопия и удаление стента мочеточника.

По истечении срока, необходимого для внутреннего дренирования трансплантата, пациенту проводилась цистоскопия и удаление стента мочеточника. Перед процедурой обязательно проводилась трёхкратная обработка наружных половых органов раствором йодопирона. Мужчинам стент удалялся в ходе эндовидеоцистоскопии, под в/в анестезией. В ходе процедуры оценивалось состояние слизистой мочевого пузыря. У женщин, также после трёхкратной обработки операционного поля, стент удалялся под рентгеноскопическим контролем. Удалённый стент отправлялся на микробиологическое исследование, кроме того, на следующее утро после процедуры производился плановый посев мочи.

2.2.5. VAC-терапия.

При нагноении послеоперационной раны использовалась методика лечения отрицательным давлением (VAC- терапия). После выявления раневой инфекции под в/в анестезией выполнялась ревизия раны, как правило снимались швы на всю ширину и глубину инфекционного процесса, открывались карманы и затёки. Производился посев. Затем выполнялся дебридмент (некрэктомия и санация) раны. Полость раны заполнялась специальной губкой и герметично укрывалась самоклеющейся плёнкой. Рана герметично дренировалась силиконовой трубкой, при помощи электроотсоса создавалось постоянное отрицательное давление минус 100-150 мм.рт.ст. Использовался стерильный набор Vivano Med (губка, плёнка, порт). В качестве отсоса использовался аппарат Vivano Tec фирмы Hartmann. Программные ревизии раны и смена ВАК-системы производилась каждые 7 дней в условиях операционной. В ходе ревизии оценивалась динамика очищения раны, образование и распространенность грануляций, определялось отсутствие недренируемых участков раны. Во время каждой ревизии производился контрольный посев из раны. После полного очищения раны, наличия сплошных грануляций, при условии отрицательного посева из раны и результатов гистологического исследования глубокого и поверхностного краев раны (рис. 9), очередная программная ревизия завершалась наложением вторичных швов. Полость раны обязательно дренировалась одним или двумя трубчатыми дренажами, которые закрывались «гармошками» создающими небольшое разрежение. Дренажи удалялись через 7 дней.

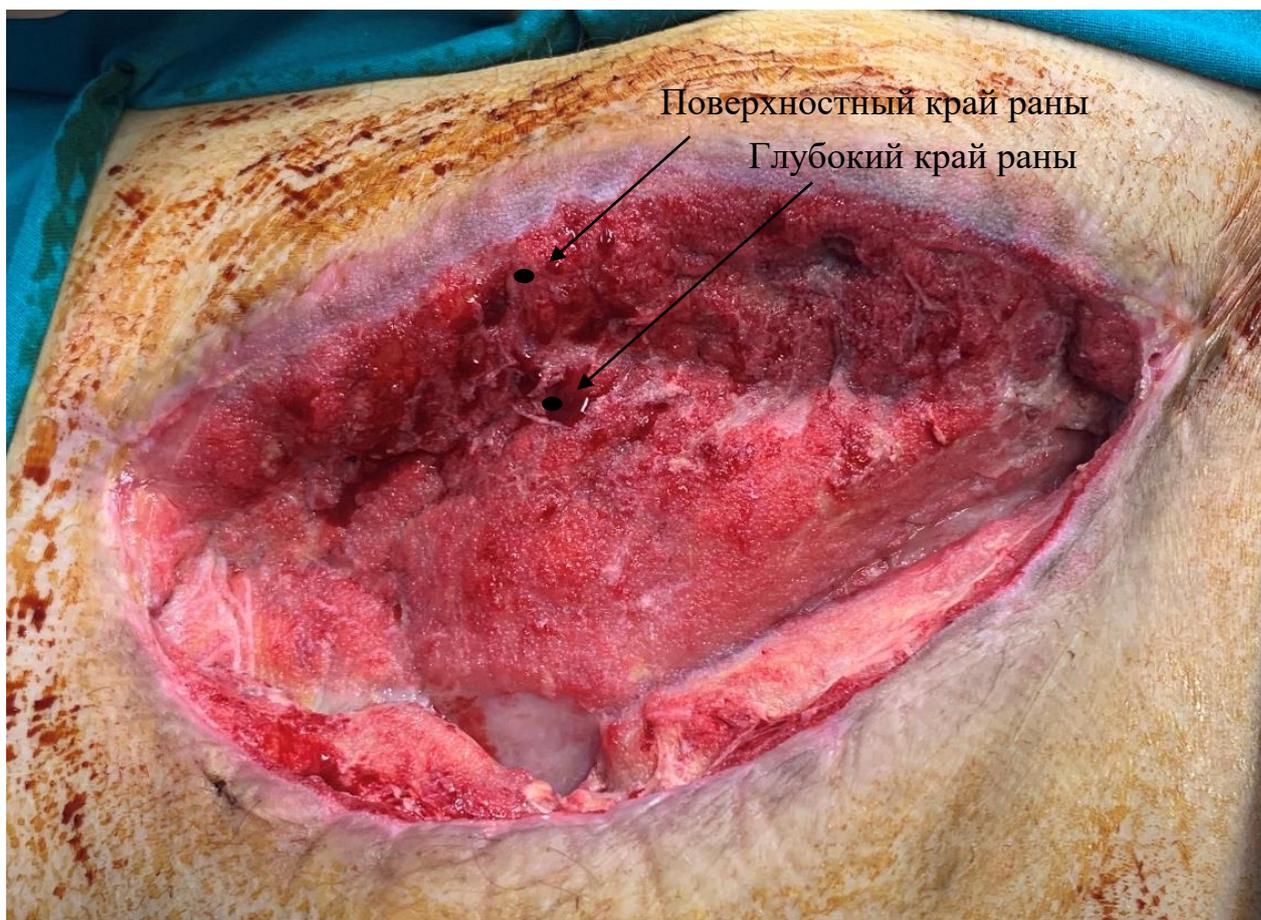


Рисунок 9. Внешний вид послеоперационной раны. Отмечены места взятия материала для гистологического исследования.

2.2.6. Микробиологическое исследование.

Сбор и транспортировка биоматериалов для бактериологического исследования осуществлялась согласно действующим методическим указаниям. Для посева мочи бралась её средняя порция в стерильную банку с завинчивающейся крышкой. У больных с анурией для посева брался смыв из мочевого пузыря сразу после установки уретрального катетера в операционной. Для посева из раны брался фрагмент некротических тканей или фрагмент губки ВАК системы, так же в стерильную герметичную ёмкость. Для посева внутреннего стента мочеточника во время цистоскопии сразу же после удаления фрагмент стента длиной около 5 см укладывался в стерильную банку с завинчивающейся крышкой. Все биоматериалы доставлялись в

баклабораторию не позже 1 часа с момента взятия. Посев всего биоматериала осуществлялся сразу на три среды: Кровяной 5% агар, Сабуро и Uriselect.

Чувствительность к антибиотикам определялась при помощи дискодиффузионного метода на среде Мюллера-Хилтона.

2.2.7. Световая микроскопия

Материал фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, а затем заливали в парафин по стандартной методике. Серийные срезы с парафиновых блоков толщиной 3 мкм депарафинировали, окрашивали гематоксилином и эозином, импегрировали серебром.

Материал исследовали на серийных срезах с целью определения морфологических особенностей после лечения при помощи прямого универсального микроскопа Axio Lab.A1 (Karl Zeiss, Германия)

2.2.8. Статистика.

Данные больных, внесённых в исследование, вводились в таблицы Microsoft Office Excel (USA) на персональный компьютер.

Оценка сопоставимости групп выполнялась путём сравнения их характеристик при помощи непараметрических и параметрических критериев.

Описание количественных данных выполнялось в зависимости от распределения. Вид распределения определялся при помощи критерия Шапиро-Уилка. Если распределение признака приближалось к нормальному распределению (Гаусса-Лапласа), то для описания количественных характеристик использовали среднее значение со среднеквадратичным отклонением ($M \pm s$). Сравнение групп по этому признаку выполнялось при помощи параметрических критериев (корреляционный анализ Пирсона, t-тест Стьюдента).

Для анализа данных по количественному признаку применялись непараметрические критерии (U-критерий Манна-Уитни) для независимых групп и параметрические критерии (t-критерий Стьюдента для зависимых и

независимых выборок). Для сравнения независимых групп по качественному признаку применялся χ^2 -критерий Пирсона и F-критерий (угловое преобразование) Фишера.

Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica от Microsoft Windows, версия 6.1 (USA). В качестве уровня статистической значимости принимали $p < 0.05$.

Глава III. ОБОСНОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ САНАЦИИ ПОЛОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА.

3.1 Обоснование необходимости применения интраоперационной санации полости мочевого пузыря у реципиентов почечного трансплантата.

Для обоснования необходимости применения интраоперационной санации полости мочевого пузыря у реципиентов почечного трансплантата мы оценили наличие бактериурии у 50 пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию трупной почки Боткинской больницы на момент постановки в лист ожидания и непосредственно в момент трансплантации почки, а также оценили корреляцию между бактериурией и развитием раневых инфекционных осложнений.

Бактериурия на момент постановки в лист ожидания наблюдалась у 24/50 пациентов, что составило 48%. Частота встречаемых возбудителей представлена в таблице 9.

Таблица 9

Частота встречаемости различных возбудителей у больных с бессимптомной бактериурией на момент постановки в лист ожидания

Возбудитель	Титр	Количество больных (%)
<i>Грамположительные бактерии (n – 11 (45,8%))</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 ⁵	3 (12,5%)
	10 ⁶	2 (8,4%)
<i>Enterococcus faecium</i>	10 ⁵	2 (8,4%)
	10 ⁶	2 (8,4%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	10 ⁵	1 (4,1%)
	10 ⁶	1 (4,1%)

<i>Грамотрицательные бактерии (m – 13 (54,2%))</i>		
<i>Esherichia coli</i>	10 ⁵	4 (16,6%)
	10 ⁶	1 (4,1%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁵	3 (12,5%)
	10 ⁶	1 (4,1%)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	10 ⁵	2 (8,4%)
	10 ⁶	2 (8,4%)

На момент проведения операции бессимптомная бактериурия зафиксирована у 19/50 пациентов, что составило 38%. Частота встречаемых возбудителей представлена в таблице 10.

Таблица 10

Частота встречаемости различных возбудителей у больных с бессимптомной бактериурией на момент трансплантации почки

Возбудитель	Титр	Количество больных (%)
<i>Грамположительные бактерии (n – 8 (42,1%))</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 ⁵	2 (10,5%)
	10 ⁶	1 (5,3%)
<i>Enterococcus faecium</i>	10 ⁵	2 (10,5%)
	10 ⁶	1 (5,3%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	10 ⁵	2 (10,5%)
<i>Грамотрицательные бактерии (n – 11 (57,9%))</i>		
<i>Esherichia coli</i>	10 ⁵	3 (15,8%)
	10 ⁶	1 (5,3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁵	1 (5,3%)
	10 ⁶	1 (5,3%)

<i>Klebsiella pneumonia</i>	10 ⁵	2 (10,5%)
	10 ⁶	2 (10,5%)
<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁵	1 (5,2%)

Сравнив наличие бактериурии на момент постановки в лист ожидания и на моменте трансплантации почки получили следующие результаты: из 24 пациентов, имеющих на момент постановки в лист ожидания бессимптомную бактериурию, несмотря на назначаемую терапию бактериурия на момент операции наблюдалась у 17 пациентов, что составило 70,8%, а из 26 пациентов без бактериурии на момент постановки в лист ожидания, у 2 – на момент операции бактериурия зафиксирована, что составило 7,7%.

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.

3.2 Интраоперационная санация полости мочевого пузыря стерильным физиологическим раствором (контрольная подгруппа)

Во время проведения первого этапа исследования, когда оценивалась частота бессимптомной бактериурии у реципиентов почечного трансплантата по время операции по трансплантации почки для удобства формирования неоцистоуретероанастомоза интраоперационно в полость мочевого пузыря вводилось 250 мл стерильного физиологического раствора. В данную контрольную подгруппу вошло 25 пациентов. У 8/25 пациентов (32%)

зафиксирована бессимптомная бактериурия на момент проведения операции по трансплантации почки: *Staphylococcus aureus* – 2 пациента (25%), *Klebsiella pneumoniae* - 2 пациента (25%), *Pseudomonas aeruginosa* – 2 пациента (25%), *Escherichia coli* - 1 пациент (12,5%), *Staphylococcus haemolyticus* – 1 пациент (12,5%). Для оценки частоты развития инфекционных раневых осложнений мы оценили частоту их развития в данной подгруппе пациентов в первые 60 суток после операции.

Всего в данной подгруппе зафиксировано 4 инфекционных осложнения, связанных с послеоперационной раной в сроки от 12 до 34 дней после операции (рис. 10). У всех больных (100%) на момент трансплантации зафиксирована бессимптомная бактериурия.



Рисунок 10. Инфицированная послеоперационная рана после трансплантации почки (12 послеоперационные сутки).

При микробиологическом анализе раневого отделяемого у 2 пациентов (50%) выявлена *Klebsiella pneumonia*, 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%) (таб. 11).

Таблица 11

Сравнительный анализ выявленных возбудителей в моче до трансплантации и раневом отделяемом реципиентов почечного трансплантата в подгруппе 2.1

Пациент	Микробиологическое исследование мочи до трансплантации	Микробиологическое исследование раневого отделяемого
№1	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
№2	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
№3	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
№4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Далее мы оценили влияние факторов риска на развитие инфекционных осложнений в данной подгруппе пациентов (таб. 12). Пациенты без инфекционных осложнений составили подгруппу 2.1.1, с инфекционными - 2.1.2.

Влияние факторов риска на развитие раневых инфекционных осложнений в подгруппе 2.1

Характеристика	Подгруппа 2.1.1 (n = 21)	Подгруппа 2.1.2 (n = 4)	P
Пол:			
мужской	19	3	0,357
женский	2	1	
Возраст:			
<50 лет	12	2	0,593
>50 лет	9	2	
ИМТ:			
< 25	9	1	0,102
> 25	12	3	
Сахарный диабет:			
да	3	1	0,411
нет	18	3	
Бессимптомная бактериурия:			
да	4	4	0,031
нет	17	0	

3.3 Интраоперационная санация полости мочевого пузыря раствором амикацина сульфата

После обоснования применения интраоперационной санации полости мочевого пузыря, неудовлетворительных результатов использования стерильного физиологического раствора, мы начали рутинное использование профилактики раневых осложнений с использованием, описанного в мировой

литературе, раствора амикацина сульфата. Данная методика выполнена у 25 реципиентов почечного трансплантата. У 7/25 пациентов (28%) зафиксирована бессимптомная бактериурия на момент проведения операции по трансплантации почки: *Klebsiella pneumoniae* - 2 пациента (28,5%), *Enterococcus faecium* – 1 пациент (14,3%), *Pseudomonas aeruginosa* – 1 пациент (14,3%), *Escherichia coli* - 1 пациент (14,3%), *Staphylococcus haemolyticus* – 1 пациент (14,3%), *Proteus mirabilis* - 1 пациент (14,3%).

Не зафиксировано никаких осложнений и побочных эффектов данной методики. Для оценки эффективности данного метода для профилактики раневых осложнений мы оценили частоту их развития в данной подгруппе пациентов в первые 60 суток после операции.

Всего в данной подгруппе зафиксировано 3 инфекционных осложнения, связанных с послеоперационной раной в сроки от 14 до 42 дней после операции (рис. 11).

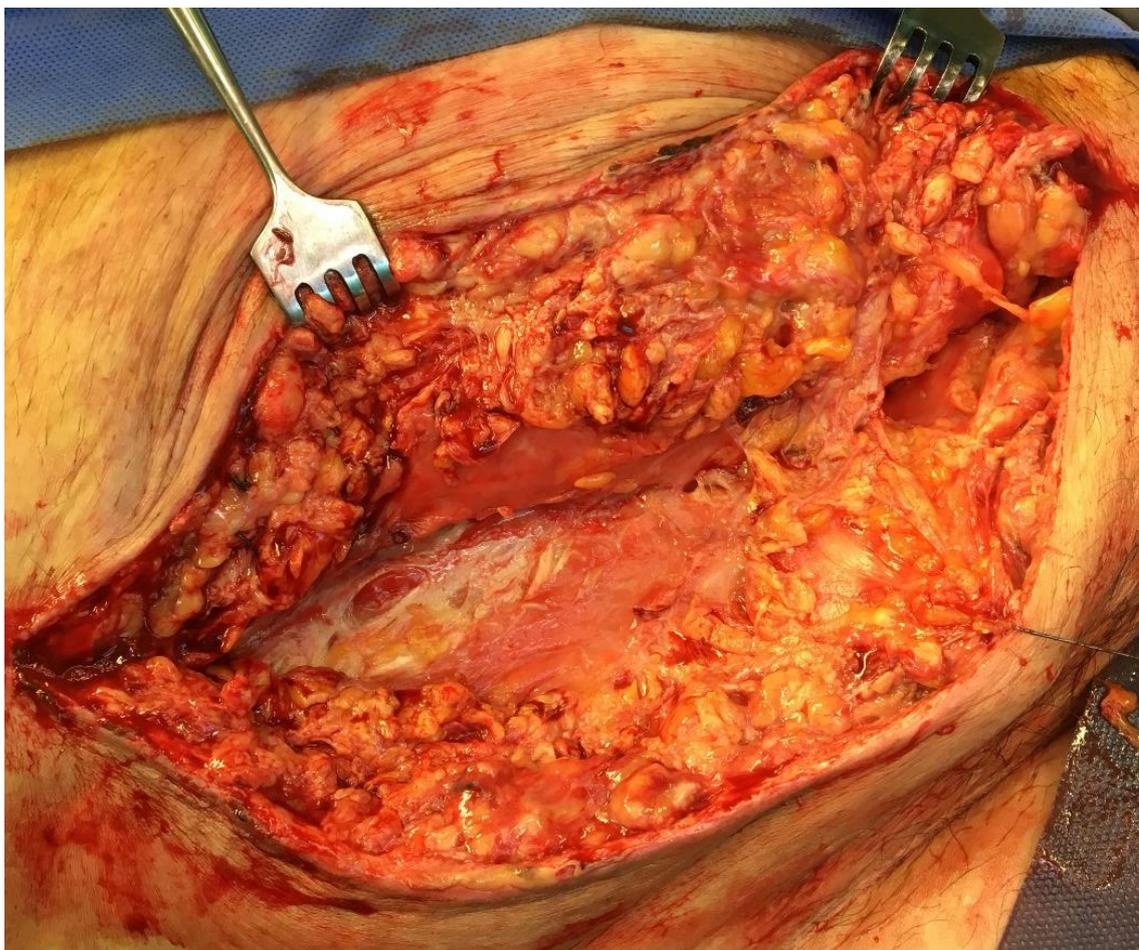


Рисунок 11. Инфицированная послеоперационная рана после трансплантации почки (17 послеоперационные сутки).

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%) (таб. 12).

Сравнительный анализ выявленных возбудителей в моче до трансплантации и раневом отделяемом реципиентов почечного трансплантата в подгруппе 2.2

Пациент	Микробиологическое исследование мочи до трансплантации	Микробиологическое исследование раневого отделяемого
№1	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
№2	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
№3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

В данной подгруппе мы также оценили влияние факторов риска на развитие инфекционных осложнений (таб. 13). Пациенты без инфекционных осложнений составили подгруппу 2.2.1, с инфекционными - 2.2.2.

Влияние факторов риска на развитие раневых инфекционных осложнений в подгруппе 2.2

Характеристика	Подгруппа 2.2.1 (n = 22)	Подгруппа 2.2.2 (n = 3)	P
Пол:			
мужской	18	2	0,211
женский	4	1	
Возраст:			
<50 лет	12	1	0,463
>50 лет	10	2	
ИМТ:			
< 25	11	0	0,092
> 25	11	3	

Сахарный диабет:			
да	7	2	0,253
нет	15	1	
Бессимптомная бактериурия:			
да	4	3	0,023
нет	18	0	

3.4 Интраоперационная санация полости пузыря антисептиком на основе полигексанида

Неудовлетворительные результаты рутинного применения раствора амикацина сульфата побудили нас к поиску альтернативных средств для борьбы с бессимптомной бактериурией для профилактики раневых осложнений у реципиентов почечного трансплантата. Учитывая данные проведенных ранее исследований, которые показали равную частоту грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, выявленных на дооперационном этапе (таб. 10) мы остановились на 0,2% антисептическом препарате на основе полигексанида, который в равной мере воздействует как на Грам +, так и на Грам - флору. В данную подгруппу вошло 25 пациентов. У 8/25 пациентов (32%) зафиксирована бессимптомная бактериурия на момент проведения операции по трансплантации почки: *Klebsiella pneumoniae* - 2 пациента (25%), *Pseudomonas aeruginosa* – 2 пациент (25%), *Escherichia coli* - 2 пациент (25%), *Enterococcus faecium* – 1 пациент (12,5%), *Staphylococcus haemolyticus* – 1 пациент (12,5%).

Не зафиксировано никаких осложнений и побочных эффектов использования данного препарата для интраоперационной санации полости мочевого пузыря. Для оценки эффективности данного метода для профилактики раневых осложнений мы оценили частоту их развития в данной подгруппе пациентов в первые 60 суток после операции.

В данной подгруппе не зафиксировано ни одного инфекционного осложнения в первые 60 суток послеоперационного периода.

3.5 Сравнение ближайших результатов лечения больных с использованием различных препаратов для интраоперационной санации полости мочевого пузыря

Частота бессимптомной бактериурии у реципиентов почечного трансплантата на момент оперативного вмешательства в нашем исследовании составила 38%. Важным фактором прогнозирования наличия бессимптомной бактериурии на момент операции является факт ее обнаружения на момент постановки в лист ожидания на трансплантацию трупной почки ($p < 0,05$). Так по нашим данным у 70,8% больных бессимптомная бактериурия наблюдалась как на момент постановки в лист ожидания, так и на момент операции. В то же время, отсутствие бактериурии не исключает ее наличие на момент трансплантации у 7,7% пациентов.

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 ($p < 0,05$).

Глава IV. ОБОСНОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТОКОЛА БОТКИНСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА.

Другим важным направлением нашего исследования явилась профилактика инфекции мочевых путей после трансплантации почки. Важным фактором риска, значимо повышающим вероятность развития данного инфекционного осложнения, является наличие внутреннего мочеточникового стента, который является благоприятной средой для колонизации патогенными микроорганизмами. С другой стороны, отказ от установки внутреннего стента повышает вероятность развития урологических осложнений. Для выбора оптимального временного периода стояния внутреннего мочеточникового стента мы провели проспективное рандомизированное исследование. 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.

4.1 Непосредственные результаты лечения больных с удалением внутреннего мочеточникового стента на 14 послеоперационный день

В подгруппу 3.1 вошло 35 пациентов, кому удаление мочеточникового стента проводили на 14 послеоперационный день. Урологических осложнений в данной группе пациентов не зафиксировано. Бактериурия на момент удаления стента зафиксирована у 5 больных (14,2%): Грамотрицательная флора зафиксирована у 3 пациентов (8,5%): *Pseudomonas aeruginosa* – 2 больных (5,7%), *Klebsiella pneumoniae* – 1 больной (2,8%). Грамположительная флора зафиксирована у 2 пациентов (5,7%): *Enterococcus faecium* – 2 больных

(5,7%). При микробиологическом исследовании удаленного стента положительный результат получен у 3 пациентов (8,5%): *Klebsiella pneumoniae* – 3 больных (8,5%). Клинически значимой инфекции мочевыводящих путей в данной группе не зафиксировано (таб. 14).

4.2 Непосредственные результаты лечения больных с удалением внутреннего мочеточникового стента на 21 послеоперационный день

В подгруппу 3.2 вошло 35 пациентов, кому удаление мочеточникового стента проводили на 21 послеоперационный день. Урологических осложнений в данной группе пациентов не зафиксировано. Бактериурия на момент удаления стента зафиксирована у 12 больных (34,2%): Грамотрицательная флора зафиксирована у 9 пациентов (25,7%): *Escherichia coli* – 3 больных (8,6%), *Pseudomonas aeruginosa* – 2 больных (5,7%), *Klebsiella pneumoniae* – 4 больных (11,4%). Грамположительная флора зафиксирована у 3 пациентов (8,6%): *Enterococcus faecium* – 2 больных (5,7%), *Enterococcus faecalis* – 1 больной (2,8%). При микробиологическом исследовании удаленного стента положительный результат получен у 23 пациентов (65,7%). Грамотрицательная флора зафиксирована у 12 больных (34,2%): *Escherichia coli* – 3 больных (8,6%), *Pseudomonas aeruginosa* – 4 больных (11,4%), *Klebsiella pneumoniae* – 4 больных (11,4%), *Proteus mirabilis* – 1 больной (2,8%). Грамположительная флора была у 11 больных (31,5%): *Enterococcus faecium* – 3 больных (8,6%), *Enterococcus faecalis* – 5 больных (14,3%), *Staphylococcus haemolyticus* – 3 больных (8,6%). Клинически значимая инфекция мочевыводящих путей зафиксирована у 6 пациентов (17,1%) (таб. 14).

4.3 Непосредственные результаты лечения больных с удалением внутреннего мочеточникового стента на 28 послеоперационный день

В подгруппу 3.3 вошло 35 пациентов, кому удаление мочеточникового стента проводили на 28 послеоперационный день. Урологических осложнений в данной группе пациентов не зафиксировано. Бактериурия на момент

удаления стента зафиксирована у 17 больных (48,6%): Грамотрицательная флора зафиксирована у 9 пациентов (25,7%): *Escherichia coli* – 2 больных (5,7%), *Pseudomonas aeruginosa* – 3 больных (8,6%), *Klebsiella pneumonia* – 4 больных (11,4%). Грамположительная флора зафиксирована у 8 пациентов (22,9%): *Enterococcus faecium* – 3 больных (8,6%), *Enterococcus faecalis* – 3 больных (8,6%), *Staphylococcus haemolyticus* – 2 больных (5,7%). При микробиологическом исследовании удаленного стента положительный результат получен у 28 пациентов (80%). Грамотрицательная флора зафиксирована у 15 больных (42,8%): *Escherichia coli* – 3 больных (8,5%), *Pseudomonas aeruginosa* – 5 больных (14,3%), *Klebsiella pneumonia* – 5 больных (14,3%), *Proteus mirabilis* – 2 больной (5,7%). Грамположительная флора была у 13 больных (37,2%): *Enterococcus faecium* – 3 больных (8,6%), *Enterococcus faecalis* – 6 больных (17,2%), *Staphylococcus haemolyticus* – 4 больных (11,4%). Клинически значимая инфекция мочевыводящих путей зафиксирована у 8 пациентов (22,8%) (таб. 14).

4.4 Сравнение ближайших результатов лечения больных с различным временем 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. 14).

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. 12). 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%).

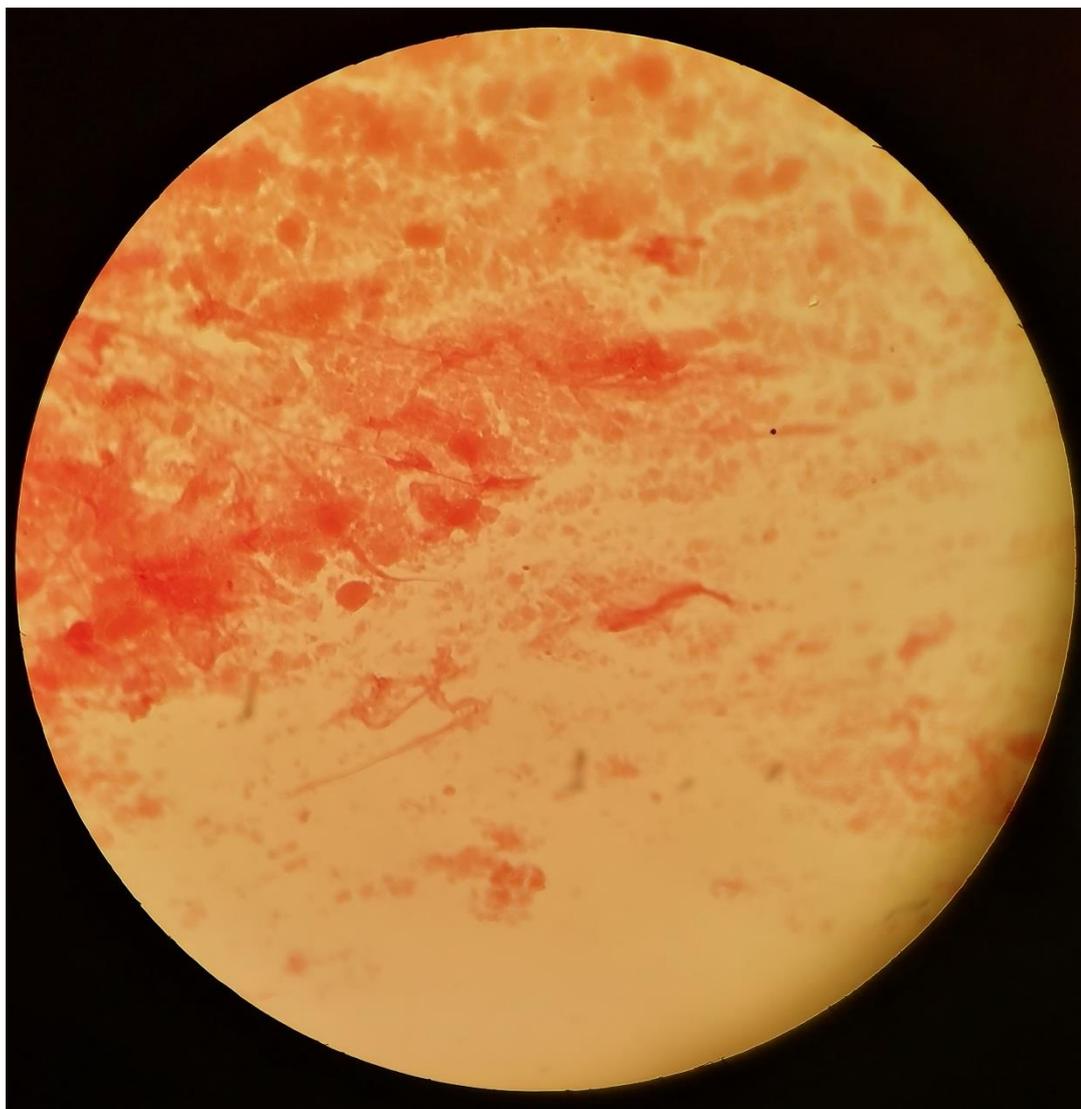


Рисунок 12. Биологическая пленка на поверхности внутреннего мочеточникового стента.

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.

4.5 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 подгруппа больных 4.1, кому 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 15.

Таблица 15

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 (0%)	4 (11,4%)	0,002
Средний послеоперационный койко-день	10,45	17,57	0,046
Летальность (%)	0 (0%)	0 (0%)	1

При сравнительном анализе непосредственных результатов трансплантации почки в 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 влияния 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.

Глава V. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ VAC-ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ 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 ДЗМ 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, деэскалация 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.

Подгруппу 5.2. составили пациенты, кому после полного раскрытия инфицированной послеоперационной раны устанавливалась VAC-система (рис. 13), консервативная терапия и критерии ушивания раны соответствовали таковым в подгруппе 5.1



Рисунок 13. Этап наложения VAC-системы на инфицированную послеоперационную рану.

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. 14).

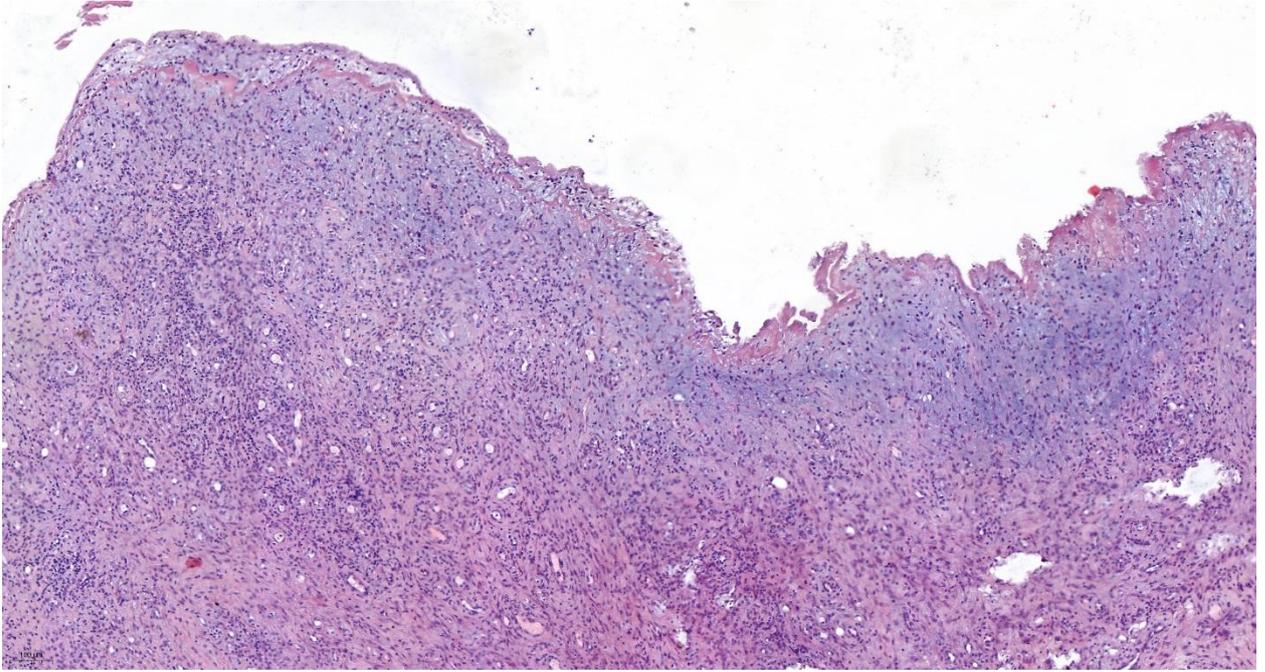


Рисунок 14. Гистологическое исследование краев инфицированной послеоперационной раны на начальном этапе лечения. Мышечные волокна не просматриваются, струп представлен воспалительным валом в виде гомонизированной бесструктурной массы. Грануляционная ткань не сформирована. Гематоксилин и эозин.

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. 15).

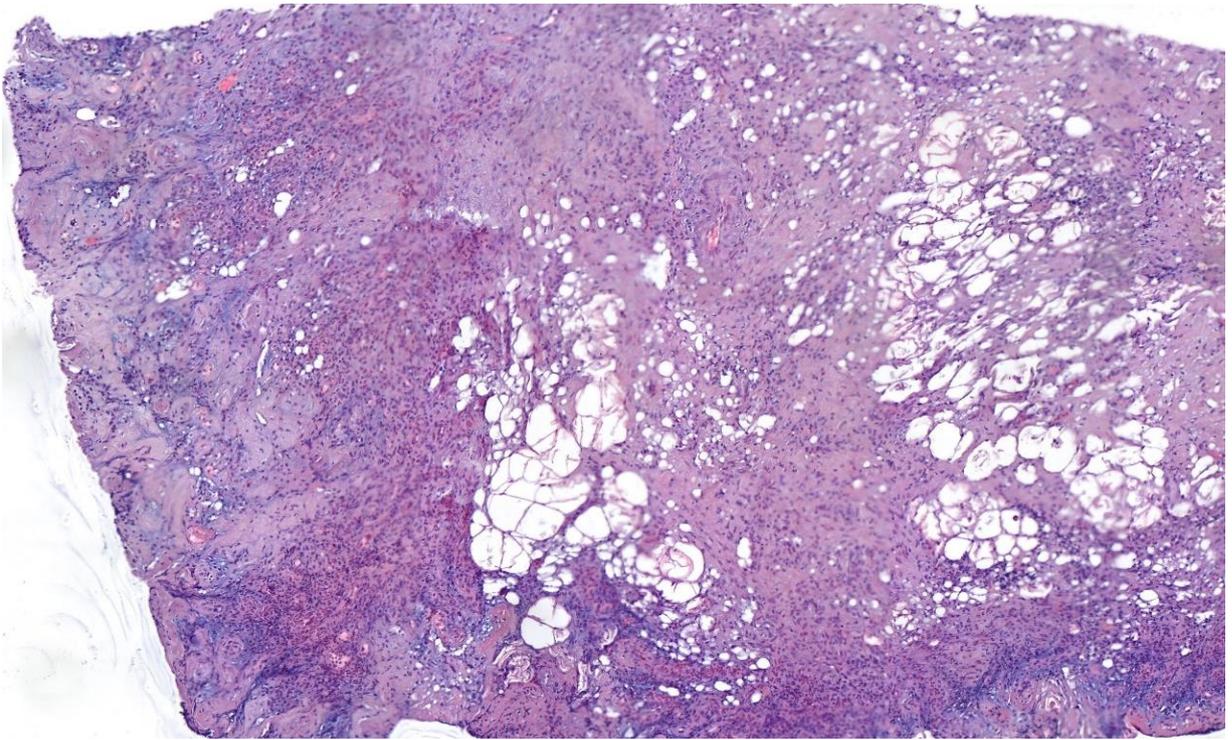


Рисунок 15. Гистологическое исследование краев инфицированной послеоперационной раны в процессе лечения. Вокруг «островков» жировой ткани просматривается поля молодых грануляций.

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. 16).

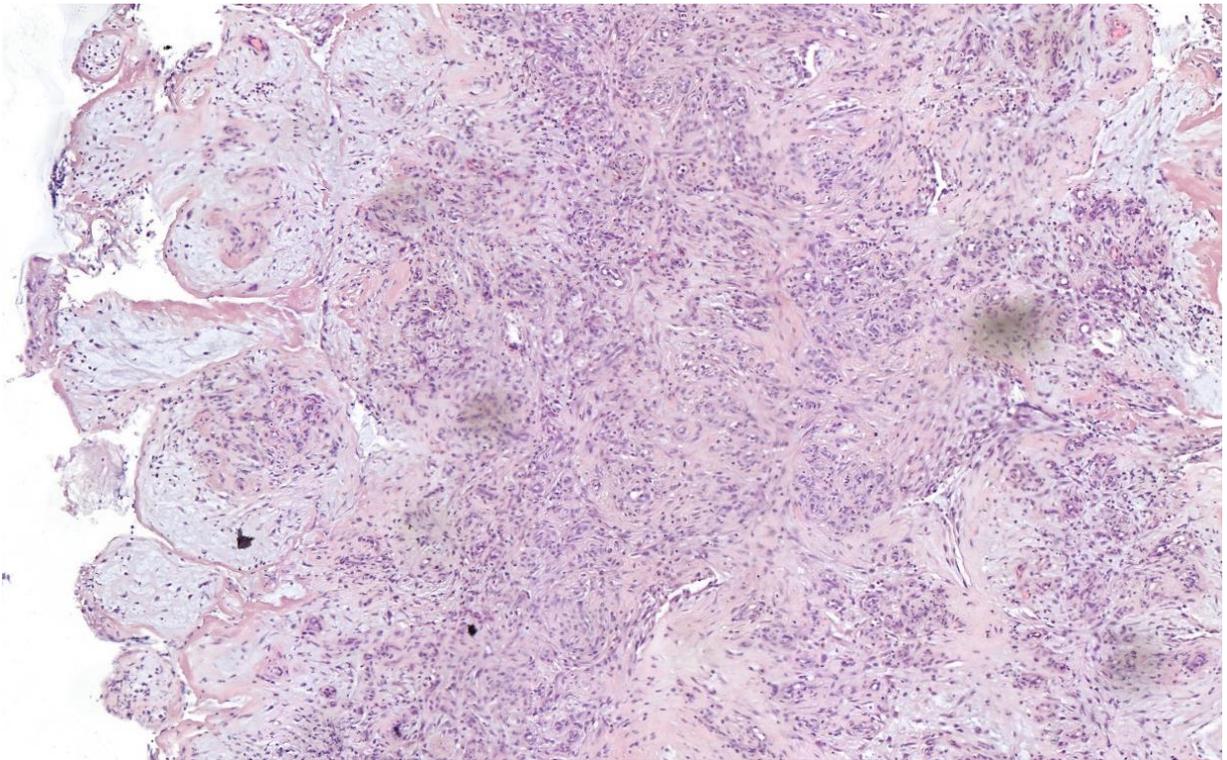


Рисунок 16. Гистологическое исследование краев инфицированной послеоперационной раны перед ушиванием. Зрелая грануляционная ткань. Воспаление отсутствует. Формирование грубых сосочковых структур на поверхности раны.

5.1 Непосредственные результаты стандартного лечения больных с инфицированными послеоперационными ранами.

Нагноение послеоперационной раны в данной подгруппе зафиксировано в сроки от 28 до 42 дней после операции. Из 7 больных данной подгруппы у 3 (42,9%) при микробиологическом исследовании краев раны определялась *Klebsiella pneumonia*, у 3 больных (42,9%) - *Escherichia coli*, у 1 больного (14,2%) - *Pseudomonas aeruginosa*. Средний срок формирования “молодой” грануляционной ткани составил $13,56 \pm 4,68$ (10 - 28) дней, средний срок получения первого отрицательного микробиологического исследования краев раны – $17,23 \pm 5,57$ (10 – 31) дней, средний срок формирования “зрелой” грануляционной ткани составил $23,57 \pm 4,68$ (10 – 28) дня. Случаев потери трансплантата или летального исхода не зафиксировано.

5.2 Непосредственные результаты VAC-терапии у больных с инфицированными послеоперационными ранами.

Нагноение послеоперационной раны в данной подгруппе зафиксировано в сроки от 21 до 37 дней после операции. Из 8 больных данной подгруппы у 2 при микробиологическом исследовании краев раны определялась *Klebsiella pneumonia* (25%), у 3 больных - *Escherichia coli* (37,5%), у 1 больного - *Pseudomonas aeruginosa* (12,5%), у 2 больных - *Staphylococcus aureus*. Средний срок формирования “молодой” грануляционной ткани составил $9,45 \pm 2,53$ (5 - 15) дней, средний срок получения первого отрицательного микробиологического исследования краев раны – $12,31 \pm 4,27$ (5 – 20) дней, средний срок формирования “зрелой” грануляционной ткани составил $11,99 \pm 1,68$ (10 – 20) дней. Случаев потери трансплантата или летального исхода не зафиксировано.

5.3 Сравнение непосредственных результатов различных методов лечения раневых осложнений у реципиентов почечного трансплантата

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 краев раны, а также необходимость в трансплантатэктомии и послеоперационную летальность (таб. 16).

**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	9,45 ± 2,53	0,105
Средний срок созревания “зрелой” грануляционной ткани	23,57 ± 4,68	11,99 ± 1,68	0,031
Средний срок получения первого отрицательного микробиологического исследования краев раны	17,23 ± 5,57	12,31 ± 4,27	0,09
Трансплантатэктомия	0	0	1
Летальность	0	0	1

Анализируя полученные результаты можно заключить, что при применении VAC-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 VAC-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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекция после трансплантации почки – одно из наиболее часто встречаемых осложнений, которое может привести как к потере трансплантата, так и к летальному исходу в послеоперационном периоде, что обуславливает постоянный поиск современных методов профилактики развития и лечения инфекции. По данным Боткинской больницы без проведения специальных профилактических мероприятий по профилактике инфекции частота из развития (инфекция послеоперационной раны, инфекция мочевых путей) может достигать 40%, что соотносится с данными отечественных и зарубежных авторов.

В соответствии с поставленной целью и задачами нами проведено исследование на 150 пациентах, перенесших трансплантацию почки в отделении трансплантации органов и/или тканей человека ГКБ им. С. П. Боткина.

На первом этапе работы, с целью определения частоты и микробного спектра бессимптомной бактериурии мы проводили микробиологические исследование мочи реципиентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию трупной почки в момент постановки в лист ожидания и на момент операции. Проведенное исследование показало высокий процент бессимптомной бактериурии у этих пациентов, как на этапе постановки в лист ожидания – 48%, так и на момент операции – 38%, несмотря на проводимую профилактику в предтрансплантационном периоде. Причем отсутствие данного явления на момент постановки в лист ожидания не исключает бессимптомного присутствия патогенным микроорганизмов в моче реципиентов почечного трансплантата на момент операции, данная ситуация зафиксирована у 7,7% пациентов.

В дальнейшем мы оценили влияние наличия бессимптомной бактериурии на развитие инфекционных раневых осложнений после трансплантации. Так в группах пациентов, кому-либо не проводилась какая-либо санация полости мочевого пузыря или проводилась растворами

антибактериальных препаратов (n - 50) при наличии бессимптомной бактериурии (n - 15) инфекционные осложнения развились у 7 больных, что составило 46%, у больных без бактериурии раневых осложнений не зафиксировано.

Полученные данные позволили нам сделать вывод о том, что у реципиентов почечного трансплантата имеется высокая частота бессимптомной бактериурии, которая в свою очередь является модифицируемым фактором риска развития раневых инфекционных осложнений ($p = 0,031$).

Для снижения частоты развития инфекции послеоперационной раны необходима интраоперационная санация полости мочевого пузыря до вскрытия его просвета в момент формирования неоцистоуретероанастомоза. Стандартно используемый для этого амикацина сульфат у 25 пациентов не предотвратил развитие инфекции послеоперационной раны у больных с бессимптомной бактериурией, которая являлась единственным фактором риска развития данного осложнения ($p = 0,031$). Этот факт с одной стороны можно объяснить тем, что больные с хронической почечной недостаточностью могут долгое время проходить стационарное лечение в связи с развитием осложнений ХПН, что создает благоприятные условия для обсемененности полости мочевого пузыря полирезистентной флорой, нечувствительной к данному препарату. С другой стороны, наше исследование показало примерно равное соотношение грамположительной (42,1%) и грамотрицательной (57,9%) флоры у больных с бессимптомной бактериурией, а указанный антибактериальный препарат наиболее активен для грамотрицательных микроорганизмов. Таким образом, мы пришли к выводу о необходимости использования антисептического препарата для интраоперационной санации полости мочевого пузыря, который был бы активен как для Грам+, так и для Грам- флоры. Для этих целей мы использовали 0,2% антисептик на основе полигексанида.

Нами не зафиксировано побочных явлений и осложнений использования данного средства, но в то же время в группе его использования (n - 25) из 8 больных с бессимптомной бактериурией ни у одного в послеоперационном периоде не зафиксировано инфекции послеоперационной раны, что позволило нам сделать заключение об эффективности данного подхода в профилактике данного инфекционного осложнения.

Другим частым инфекционным осложнением у реципиентов почечного трансплантата является инфекция мочевых путей (ИМП). По данным нашей клиники частота ИМП составляет от 17,1 до 22,8%. Важным фактором риска развития данного осложнения мы видим в наличии внутреннего мочеточникового стента, устанавливаемого интраоперационно для профилактики риска развития урологических осложнений. Наличие инородного тела с одной стороны благоприятная среда для формирования на его поверхности бактериальной пленки, а с другой стороны – фактор риска рефлюкса мочи из полости мочевого пузыря в трансплантат. Следовательно, необходим поиск оптимального временного периода стояния стента, когда минимален риск и урологических и инфекционных осложнений.

Для выполнения этой задачи мы сравнили непосредственные результаты трансплантации почки у больных, кому удалялся внутренний мочеточниковый стент на 14, 21 и 28 сутки послеоперационного периода. Нами не зафиксировано случаев развития урологических осложнений ни в одной из групп больных, что позволило нам сделать заключение о том, что удаление мочеточникового стента на 14 сутки безопасно. В то же время, зафиксирована достоверно низкая частота: бактериурии на момент удаления стента ($p = 0,035$), положительного посева мочеточникового стента ($p = 0,008$) и ИМП ($p = 0,005$) в группе больных, кому удален стент на 14 сутки по сравнению с больными у кого стент находился 3 и более недель.

На основании проведенных исследований нами сформулирован протокол Боткинской больницы по профилактике инфекционных осложнений после трансплантации почки, который заключается в рутинном проведении

интраоперационной санации полости мочевого пузыря и удалении внутреннего мочеточникового стента на 14 послеоперационный день у всех пациентов.

Далее мы сравнили ближайшие послеоперационные результаты у больных, кому применялся разработанный алгоритм с контрольной группой, где не проводилась санация и внутренний стент устанавливался на 3 и более недели.

Применение данного алгоритма не увеличило риск развития урологических осложнений ($p = 1$) и летальности ($p = 1$), но позволило достоверно снизить частоту развития инфекционных осложнений ($p = 0,001$) и средний послеоперационный койко-день ($p = 0,046$).

На втором этапе работы мы ставили перед собой задачу усовершенствовать протокол лечения инфекционных осложнений послеоперационной раны. С этой целью у данной категории больных мы использовали современный метод лечения ран – VAC-терапию. Важными преимуществами данного метода является отсутствие необходимости в ежедневных перевязках, что улучшает эмоциональное состояние больного, обеспечение полной асептичности среды под повязкой, а также в снижении продолжительности антибактериальной терапии, а, следовательно, снижении риска ее осложнений, самым частым из которых является антибиотикоассоциированный колит. Кроме того, имеются данные об ускорении репаративных процессов в ране с использованием данного метода, что мы и хотели доказать.

На основании клинических и гистологических данных в группе больных где использовалась VAC-терапия зафиксировано достоверное снижение времени необходимого для созревания “зрелой” грануляционной ткани, купирования воспаления ($p = 0,031$), а, следовательно, и времени ушивания раны и выписки больного.

Приведем клинический пример: Пациента Ш., 51 года, в 2013 году диагностирован хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность (ХПН). В 2014 году больной выполнена установка перитонеального катетера, начато лечение с помощью циклера. В 2017 году больная перенесла острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, в том же году развились явления диализного перитонита, что потребовало удаления катетера, формирование артерио-венозной фистулы и начала программного гемодиализа. В июне 2018 года пациентке выполнена аллотрансплантация трупной почки справа с установкой мочеточникового стента. В послеоперационном периоде проводилась стандартная терапия, подобрана трехкомпонентная схема иммуносупрессии. На 18-е сутки послеоперационного периода в связи с нарастанием уровня азотистых шлаков, нарастанием индексов резистентности проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с положительным эффектом. Мочеточниковый стент удален на 21 послеоперационные сутки. На 29-сутки пациентка отметила ухудшение состояния в виде появления интоксикационного синдрома, гипертермии. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов малого таза в области верхнего полюса почечного трансплантата диагностировано жидкостное скопление до 40 мл с признаками инфицирования (рис. 17).



Рисунок 17. КТ органов малого таза. Абсцесс в области верхнего полюса трансплантата.

Лабораторно: гемоглобин – 62 г/л, лейкоциты – $4,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты 143×10^9 /л, прокальцитонин $< 0,5$ мкг/л, креатинин 190 мкмоль/л, мочевины 16,4 ммоль/л. Пациентка оперирована: в забрюшинном пространстве выявлена содержащая 40 мл гнойного отделяемого полость, которая была ограничена почечным трансплантатом и брюшиной. Полость не сообщалась с воротами трансплантата (рис. 18). Учитывая удовлетворительную функцию трансплантата, отсутствие явлений полиорганной недостаточности, принято решение о применении VAC-терапии без трансплантатэктомии. Применен режим постоянного отрицательного давления 90 мм.рт.ст (рис. 19).

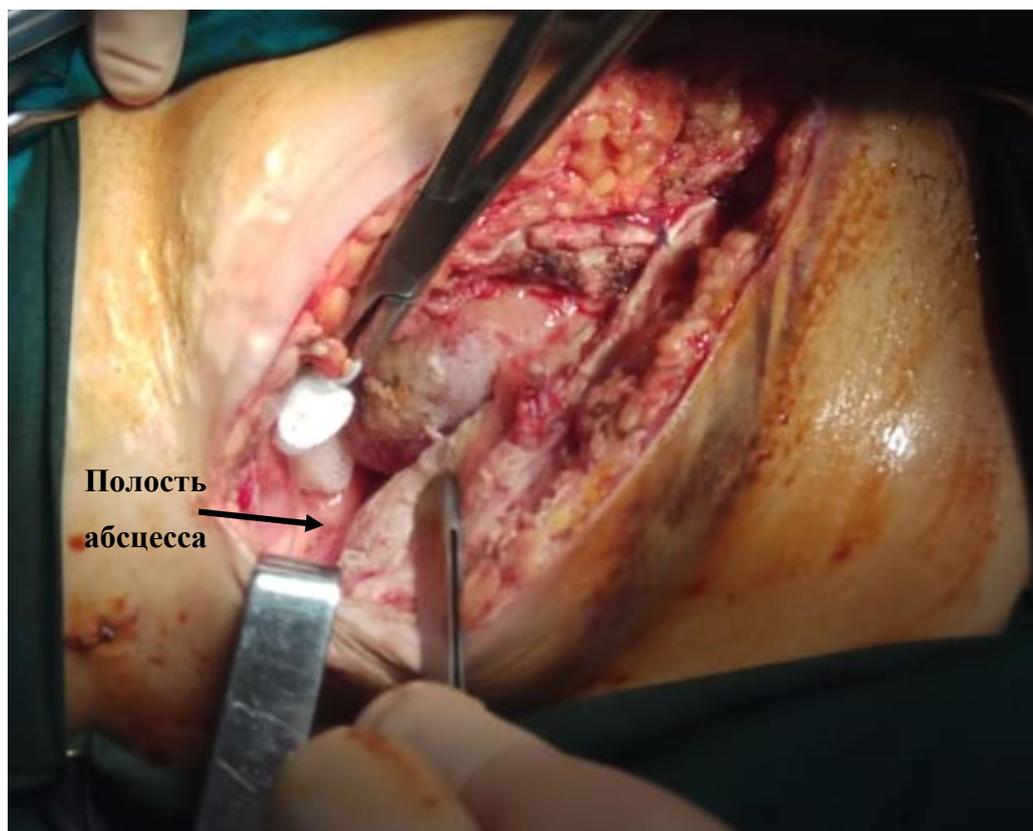


Рисунок 18. Интраоперационное фото. Абсцесс в области верхнего полюса трансплантата.



Рисунок 19. Интраоперационное фото. Установленная VAC-система.

Проводилась коррекция схемы иммуносупрессии (отмена микофенолата мофетила, снижение дозы метилпреднизолона до 10 мг в день, снижение дозы продленной формы такролимуса до целевой концентрации 6 - 8 нг/мл), назначена антибактериальная терапия по схеме: карбапенем, антибиотик группы оксазолидинонов, антибиотик группы тетрациклинов. На фоне терапии состояние больной оставалось стабильным, признаков нарастания интоксикации нет.

По данным микробиологического исследования раневого отделяемого - *Escherichia coli*, продуцирующая бета-лактамазу расширенного спектра действия, чувствительная к назначенной терапии. На этапных санациях - положительная динамика в виде отсутствия гнойного отделяемого, очищения раны. При контрольной компьютерной томографии жидкостных скоплений в области трансплантата не обнаружено (рис. 20).

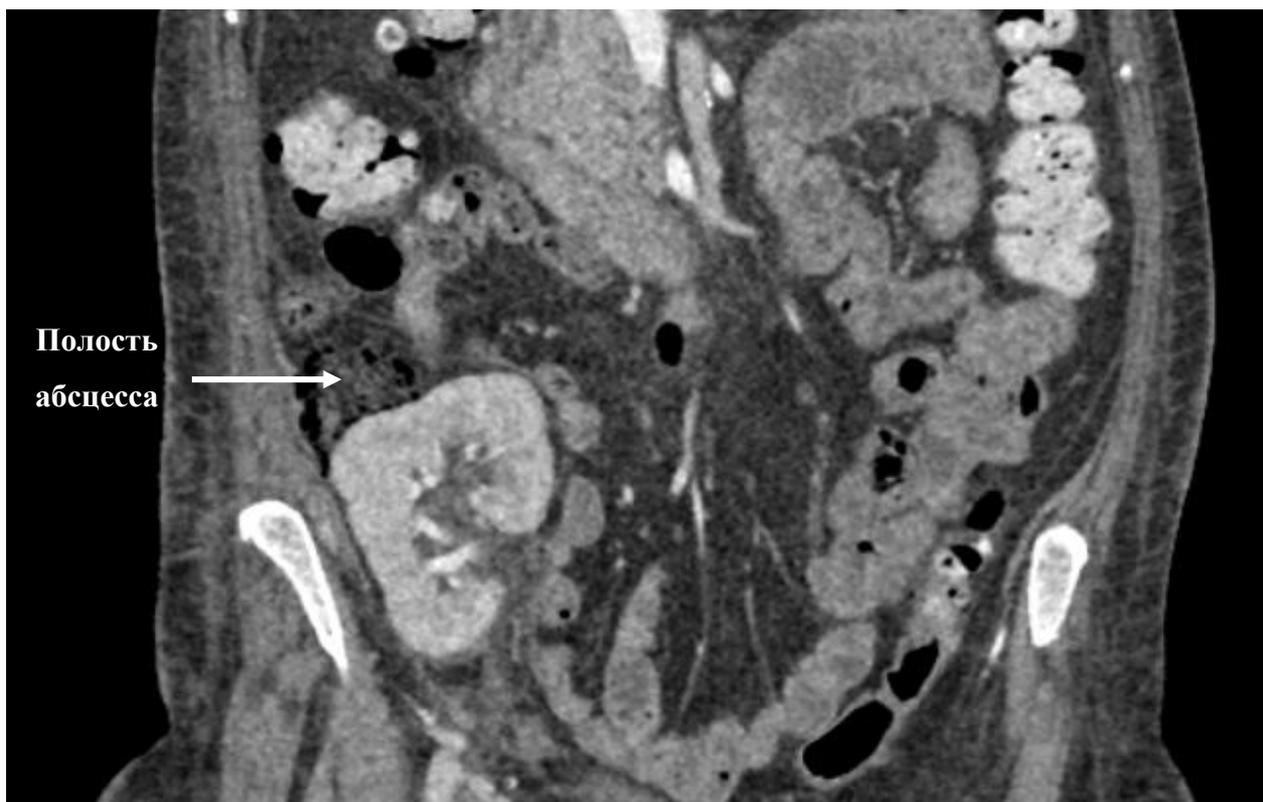


Рисунок 20. КТ органов брюшной полости. Жидкостных скоплений в области трансплантата нет. В зоне ранее расположенного абсцесса абсорбирующая губка.

После полного очищения наложены вторичные швы на апоневроз с целью закрытия поверхности трансплантата (рис. 21). VAC-терапия продолжена на рану передней брюшной стенки.



Рисунок 21. Послеоперационная рана после VAC-терапии.

На фоне местной и системной терапии состояние больной улучшилось, признаки системной воспалительной реакции купированы. При повторных исследованиях раневого отделяемого рост микрофлоры отсутствовал. На 28 сутки после начала лечения послеоперационная рана ушита вторичными швами (рис. 22).



Рисунок 22. Вторичные швы на кожу

Таким образом, 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. Удаление внутреннего мочеточникового стента на 14 послеоперационный день не увеличивает риск развития урологических осложнений ($p = 1$), но снижает риск развития инфекции мочевых путей у реципиентов почечного трансплантата по сравнению с более поздним (21, 28 дней) сроком удаления стента ($p < 0,05$).

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

5. 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.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meier-Kreische H.U., Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a pariet donor kidney analysis// Transplantation. – 2002. – Vol. – P.1377
2. Данович Габриэль М.: Трансплантация почки / пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014, 23-25с.
3. Fockens, M. M., Alberts, V. P., Bemelman, F. J., van der Pant, K. A. M. I., & Idu, M. M. (2015). Wound Morbidity after Kidney Transplant. Progress in Transplantation, 25(1), 45–48. doi:10.7182/pit2015812
4. Humar A, Ramcharan T, Denny R, et al. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? Transplantation 2001; 72: 1920.
5. Menezes F, Wey S, Peres C, et al. Risk factors for surgical site infection in kidney transplant recipients. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29: 771
6. Трансплантология и искусственные органы: учебник / под ред. акад. РАН С.В. Готье. – М.: Лаборатория знаний, 2018.
7. Freire, M. P., Antonopoulos, I. M., Piovesan, A. C., Moura, M. L., de Paula, F. J., Spadão, F., ... Pierrotti, L. C. (2015). Amikacin Prophylaxis and Risk Factors for Surgical Site Infection After Kidney Transplantation. Transplantation, 99(3), 521–527. doi:10.1097/tp.0000000000000381
8. Fortun J, Martin-Davila P, Pascual J, et al. Immunosuppressive therapy and infection after kidney transplantation. Transpl Infect Dis 2010;12:397.ram
9. El Amari EB, Hadaya K, Buhler L, Berney T, Rohner P, Martin PY, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. Nephrology Dialysis Transplantation 2011;26(12):4109–14. MEDLINE: 21592976
10. Трансплантология: Руководство для врачей/ Под ред. В.И. Шумакова. – 2-е изд., испр. и доп. – М: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 331-336с.

11. Shrestha BM. Systematic review of the negative pressure wound therapy in kidney transplant recipients. *World J Transplant* 2016; 6(4): 767-773
12. НИКИТИН В.Г. Оболенский В.Н. Семенистый А.Ю. Сычев Д.В. Вакуум–терапия в лечении ран и раневой инфекции // *РМЖ*. 2010. № 17. С. 1064.
13. Minnee RC, Bemelman FJ, Laguna Pes PP, et al. Effectiveness of a 5-day external stenting protocol on urological complications after renal transplantation. *World J Surg*. 2009;33(12):2722-2726.
14. Waters SL, Heaton K, Siggers JH, Bayston R, Bishop M, Cummings LJ, et al. Ureteric stents: investigating flow and encrustation. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H - Journal of Engineering in Medicine* 2008; Vol. 222, issue 4:551–61. MEDLINE: 18595364
15. Mangus RS, Haag BW. Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis. *American Journal of Transplantation* 2004;4 (11):1889–96. [MEDLINE: 15476491]
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3: 1-150.
17. United States Renal Data System. 2019 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2019.
18. The National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. *International Classification of Diseases, Tenth Revision (Mortality)*. Accessed November, 2018.
19. Centers for Disease Control and Prevention. *Chronic Kidney Disease Surveillance System—United States*. (website. <http://www.cdc.gov/ckd>)
20. Centers for Disease Control and Prevention. *National Chronic Kidney Disease Fact Sheet: General Information and National Estimates on Chronic Kidney*

Disease in the United States, 2014. Updated January 1, 2014. Accessed April 17, 2017

21. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations. 2006 Updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy, and vascular access//Am.J.Kidney Dis. – 2006. – Vol. 48 (Suppl. 1)

22. Michaa Wszoaa, Artur Kwiatkowski, Agata Ostaszewska, Lukasz Go'rski, Robert Kuthan, Anna Sawicka-Grzelak, Piotr Diuwe, Piotr Go'ralski, Jakub Drozdowski, Dariusz Kawecki, Grazyna Maynarczyk, Andrzej Chmura1 (2013). Surgical Site Infections After Kidney Transplantation - Where Do We Stand Now? doi: 10.1097/TP.0b013e318281b953

23. Ojo A.O., Hanson J.A., Meier-Kreishe H. et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidney compared with other recipients and waitlisted transplant candidates // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. Vol.12. – P.589

24. Troppmann C, Pierce JL, Gandhi MM, et al. Higher surgical wound complication rates with sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: a matched-pair pilot study. Transplantation 2003;76:426.

25. Wszola M, Kwiatkowski A, Ostaszewska A, et al. Surgical site infections after kidney transplantation where do we stand now? Transplantation 2013;95:878.

26. Menezes FG, Wey SB, Peres CA, et al. What is the impact of surgical site infection on graft function in kidney transplant recipients? Transpl Infect Dis 2010;12:392.

27. Martín-Pena A, Cordero E, Fijo J, et al. Prospective study of infectious complication in a cohort of pediatric renal transplant recipients. Pediatr Transplant 2009;13:457.

28. Ho D, Lynch RJ, Ranney DN, et al. Financial impact of surgical site infection after kidney transplantation: implications for quality improvement initiative design. J Am Coll Surg 2010;211:99.

29. Mehrabi A, Fonouni H, Wente M, et al. Wound complications following kidney and liver transplantation. Clin Transplant 2006; 20: 97.

30. Jaime Gallegos Salazar, MD; William O'Brien, MS; Judith M. Strymish, MD; Kamal Itani, MD; Westyn Branch-Elliman, MD, MSc; Kalpana Gupta, MD, MPH. Association of Screening and Treatment for Preoperative Asymptomatic Bacteriuria With Postoperative Outcomes Among US Veterans. *JAMA Surg.* Published online December 12, 2018. doi:10.1001/jamasurg.2018.4759

31. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инфекционных осложнений у пациентов с трансплантированной почкой / Ватазин А. В., Готье С. В., Мойсюк Я. Г., Прокопенко Е. И., Сюткин В. Е., Томилина Н. А. — М., 2014

32. Аллотрансплантация трупных почек, полученных от маргинальных доноров. Нестеренко И.В. Диссертация на соискание ученой степени д.м.н. – Москва, 2009

33. Барканова О.Н., Перлин Д.В., Шепелева Ю.Б. и др. Инфекционные осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов после трансплантации почки. *Вестник ВолгГМУ.* 2016;2(58):32–34

34. Ramos A, Asensio A, Muñoz E, et al. Incisional Surgical Site Infection in Kidney Transplantation. *Urology* 2008;72:119.

35. Dantas SRPE, Kuboyama RH, Mazzal M, et al. Nosocomial infections in renal transplant patients:risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect* 2006;63:117.

36. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control.* 2009; 37(10):783–805. [PubMed: 20004811]

37. Moehring RW, Anderson DJ. “But my patients are different!”: risk adjustment in 2012 and beyond. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32(10):987–9. [PubMed: 21931248]

38. Sexton DJ, Chen LF, Moehring R, Thacker PA, Anderson DJ. Casablanca redux: we are shocked that public reporting of rates of central line-

associated bloodstream infections are inaccurate. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(9):932–5. [PubMed: 22869268]

39. Harris AD, McGregor JC. The importance of case-mix adjustment for infection rates and the need for more research. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29(8):693–4. [PubMed: 18643745]

40. Fraser TG, Gordon SM. CLABSI rates in immunocompromised patients: a valuable patient centered outcome? *Clin Infect Dis.* 2011; 52(12):1446–50. [PubMed: 21628486]

41. Anthony D. Harris, Brandon Fleming, Jonathan S. Bromberg, Peter Rock, Grace Nkonge, Michele Emerick, Michelle Harris-Williams, and Kerri A. Thom. Surgical Site Infection after Renal Transplantation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015 April ; 36(4): 417–423. doi:10.1017/ice.2014.77.

42. Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, Nagler EV, Webster AC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD011357. DOI: 10.1002/14651858.CD011357.pub2.

43. Fiorante S, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andres A, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney International* 2010;78(8):774–81. MEDLINE: 20720526

44. Green H, Rahamimov R, Goldberg E, Leibovici L, Gafter U, Bishara J, et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2013; 32(1):127–31. MEDLINE: 22918514

45. Sousa R, Muñoz-Mahamud E, Quayle J, et al. Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? *Clin Infect Dis.* 2014;59(1):41–47. doi:10.1093/cid/ciu235

46. Ollivere BJ, Ellahee N, Logan K, Miller-Jones JC, Allen PW. Asymptomatic urinary tract colonisation predisposes to superficial wound infection

in elective orthopaedic surgery. *Int Orthop.* 2009;33 (3):847-850. doi:10.1007/s00264-008-0573-4

47. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Тамбиева Е.В., Бекмурзаева Г.Б. БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ: СМЕНА ОБЩЕПРИНЯТОГО ВЗГЛЯДА. *Медицинский Совет.* 2017;(19):162-167. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-162-167>

48. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. [Электронный ресурс] / М.: Союз педиатров России, 2015.

49. Lapchik, M. S., Filho, A. C., Pestana, J. O. A., Filho, Á. P. S., & Wey, S. B. (1992). Risk Factors for Nosocomial Urinary Tract and Postoperative Wound Infections in Renal Transplant Patients: A Matched-Pair Case-Control Study. *The Journal of Urology*, 147(4), 994–998. doi:10.1016/s0022-5347(17)37444-x

50. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(229):131-142.

51. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(7):1710-1715. doi:10.1007/s11999-008 -0209-4

52. Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, et al; REIPI Group (Spanish Network for Research in Infectious Disease). Acute haematogenous prosthetic joint infection: prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16 (12):1789-1795. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03157.x

53. Kaandorp CJ, Dinant HJ, van de Laar MA, Moens HJ, Prins AP, Dijkmans BA. Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. *Ann Rheum Dis.* 1997;56 (8):470-475. doi:10.1136/ard.56.8.470

54. Sousa R, Soriano A, Guyot A. Reply to Uçkay et al. *Clin Infect Dis.* 2014;59(10):1507-1508. doi:10 .1093/cid/ciu606

55. Cordero-Ampuero J, González-Fernández E, Martínez-Vélez D, Esteban J. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(12):3822-3829. doi:10.1007/s11999-013-2868-z
56. Bouvet C, Lübbecke A, Bandi C, et al. Is there any benefit in pre-operative urinary analysis before elective total joint replacement? *Bone Joint J*. 2014; 96-B(3):390-394. doi:10.1302/0301-620X.96B3 .32620
57. Martínez-Vélez D, González-Fernández E, Esteban J, Cordero-Ampuero J. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in knee arthroplasty patients and subsequent risk of prosthesis infection. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016;26(2): 209-214. doi:10.1007/s00590-015-1720-4
58. Yacoub R, Akl NK. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *J Global Infect Dis* 2011;3:383-9.
59. Roos V, Nielsen EM, Klemm P. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strains: adhesins, growth and competition. *FEMS Microbiol Lett* 2006;262:22-30.
60. Roos V, Schembri MA, Ulett GC, Klemm P. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972 carries mutations in the *foc* locus and is unable to express F1C fimbriae. *Microbiology* 2006;152:1799-806.
61. Hull RA, Rudy DC, Wieser IE, Donovan WH. Virulence factors of *Escherichia coli* isolates from patients with symptomatic and asymptomatic bacteriuria and neuropathic bladders due to spinal cord and brain injuries. *J Clin Microbiol* 1998;36:115-7.
62. Hull RA, Rudy DC, Donovan WH, Wieser IE, Stewart C, Darouiche RO. Virulence properties of *Escherichia coli* 83972, a prototype strain associated with asymptomatic bacteriuria. *Infect Immun* 1999;67:429-32.
63. Plos K, Carter T, Hull S, Hull R, Svanborg Eden C. Frequency and organization of *pap* homologous DNA in relation to clinical origin of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1990;161:518-24.

64. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *Am J Infect Control* 1992;20:239-47.
65. Anesi, J. A., Blumberg, E. A., & Abbo, L. M. (2018). Perioperative Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections in Solid Organ Transplantation. *Transplantation*, 102(1), 21–34. doi:10.1097/tp.0000000000001848
66. Reyna-Sepúlveda F, Ponce-Escobedo A, Guevara-Charles A, et al. Outcomes and Surgical Complications in Kidney Transplantation. *Int J Organ Transplant Med*. 2017;8(2):78–84.
67. Bachmann, F., Adam, T., Friedersdorff, F., Liefeldt, L., Slowinski, T., Budde, K., & Waiser, J. (2018). Perioperative antibiotic prophylaxis in renal transplantation: a single-center comparison between two regimens and a brief survey among the Eurotransplant renal transplantation centers. *World Journal of Urology*. doi:10.1007/s00345-018-2440-2
68. Cohen J, Rees AJ, Williams G (1988) A prospective randomized controlled trial of perioperative antibiotic prophylaxis in renal transplantation. *J Hosp Infect* 11(4):357–363
69. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR et al (2010) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 77(4):299–311
70. Chadban SJ, Barraclough KA, Campbell SB et al (2012) KHACARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO clinical World Journal of Urology practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Nephrol (Carlton)* 17(3):204–214
71. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al (2013) Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 14(1):73–156

72. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N (2017) Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol* 18(1):174
73. Wacha H, Hoyme U, Isenmann R et al (2010) Perioperative antibiotika-prophylaxe. *Chemother J* 19(3):70–84
74. Hevia V (2018) EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. EAU Guidelines Ofce, Arnhem, The Netherlands
75. Laftavi MR, Rostami R, Patel S et al (2012) Universal perioperative antimicrobial prophylaxis is not necessary in kidney transplantation. *Clin Transpl* 26(3):437–442
76. Midtvedt K, Hartmann A, Midtvedt T, Brekke IB (1998) Routine perioperative antibiotic prophylaxis in renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 13(7):1637–1641
77. Pfundstein J, Roghmann MC, Schwalbe RS et al (1999) A randomized trial of surgical antimicrobial prophylaxis with and without vancomycin in organ transplant patients. *Clin Transpl* 13(3):245–252
78. Roberts NJ, Jr., Douglas RG, Jr. Gentamicin use and Pseudomonas and Serratia resistance: effect of a surgical prophylaxis regimen. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978; 13(2):214-220.
79. Kreisel D, Savel TG, Silver AL, Cunningham JD. Surgical antibiotic prophylaxis and Clostridium difficile toxin positivity. *Arch Surg.* 1995; 130(9):989-993.
80. Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastro G, Nicolini R, de Lalla F. Prospective study of Clostridium difficile intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35(1):208-210.
81. Jobe BA, Grasley A, Deveney KE, Deveney CW, Sheppard BC. Clostridium difficile colitis: an increasing hospital-acquired illness. *Am J Surg.* 1995; 169(5):480-483.

82. Park C, Hsu C, Neelakanta G, et al. Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation. *Transplantation*. 2009; 87(7):1031-1036.

83. Huynh D, Morgan JA. Use of intravesicular amikacin irrigations for the treatment and prophylaxis of urinary tract infections in a patient with spina bifida and neurogenic bladder: a case report. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2011;16(2):102–107. doi:10.5863/1551-6776-16.2.102

84. Zacharias S, Dwarakanath S, Agarwal M, Sharma BS. A comparative study to assess the effect of amikacin sulfate bladder wash on catheter-associated urinary tract infection in neurosurgical patients. *Indian J Crit Care Med*. 2009;13(1):17–20. doi:10.4103/0972-5229.53110

85. С.В. Горюнов, И.С. Абрамов, Б.А. Чапарьян, М.А. Егоркин, С.Ю. Жидких Руководство по лечению ран методом управляемого отрицательного давления.— М: Апрель, 2013. – 130 с., ил.

86. Banwell, Paul & Téot, Luc. (2003). Topical negative pressure (TNP): the evolution of a novel wound therapy. *Journal of wound care*. 12. 22-8. 10.12968/jowc.2003.12.1.26451.

87. Banwell P, Withey S, Holten I. The use of negative pressure to promote healing. *Br J Plast Surg*. 1998;51:79.

88. Timmers MS, Le Cessie S, Banwell P, Jukema GN. The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion. *Ann Plast Surg*. 2005;55:665-671.

89. Jones SM, Banwell PE, Shakespeare PG. Advances in wound healing: topical negative pressure therapy. *Postgrad Med J*. 2005;81:353-357.

90. Seo SG, Yeo JH, Kim JH, Kim JB, Cho TJ, Lee DY. Negative-pressure wound therapy induces endothelial progenitor cell mobilization in diabetic patients with foot infection or skin defects. *Exp Mol Med*. 2013;45:e62.

91. Borgquist O, Ingemansson R, Malmsjö M. The influence of low and high pressure levels during negative-pressure wound therapy on wound contraction and fluid evacuation. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127:551-559.

92. Saxena V, Hwang CW, Huang S, Eichbaum Q, Ingber D, Orgill DP. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114:1086-1096.
93. Zanus G, Boetto R, D'Amico F, Gringeri E, Vitale A, Carraro A, Bassi D, Scopelliti M, Bonsignore P, Burra P. A novel approach to severe acute pancreatitis in sequential liver-kidney transplantation: the first report on the application of VAC therapy. *Transpl Int*. 2011;24:e23-e27.
94. Hodzic J, Adams J, Staehler G, Wiesel M. [Vacuum sealing of extensive wound healing disorders after kidney transplantation]. *Urologe A*. 2003;42:1097-1100.
95. Zanus G, Boetto R, D'Amico F, Gringeri E, Vitale A, Carraro A, Bassi D, Scopelliti M, Bonsignore P, Burra P. A novel approach to severe acute pancreatitis in sequential liver-kidney transplantation: the first report on the application of VAC therapy. *Transpl Int*. 2011;24:e23-e27.
96. Markić D, Marinović M, Sotosek S, Spanjol J, Ivancić A, Anton M, Fuckar Z. The role of negative pressure wound therapy in patients with kidney transplantation. *Coll Antropol*. 2014;38:1199-1201.
97. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*. 1997;38:553-562.
98. Ortiz J, Siddeswarappa M, Stewart S, Khanmoradi K, Campos S, Zaki R. Negative pressure therapy may delay resolution of urinary leaks. *Am J Transplant*. 2011;11:412.
99. Heap S, Mehra S, Tavakoli A, Augustine T, Riad H, Pararajasingam R. Negative pressure wound therapy used to heal complex urinary fistula wounds following renal transplantation into an ileal conduit. *Am J Transplant*. 2010;10:2370-2373.
100. Thodis E, Kriki P, Kakagia D, Passadakis P, Theodoridis M, Mourvati E, Vargemezis V. Rigorous *Vibrio vulnificus* soft tissue infection of the lower leg

in a renal transplant patient managed by vacuum therapy and autologous growth factors. *J Cutan Med Surg.* 2009;13:209-214.]

101. Shrestha BM, Nathan VC, Delbridge MC, Parker K, Throssell D, McKane WS, Karim MS, Raftery AT. Vacuum-assisted closure (VAC) therapy in the management of wound infection following renal transplantation. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2007;5:4-7.

102. Devries JG, Collier RC, Niezgoda JA, Sanicola S, Simanonok JP. Impaired lower extremity wound healing secondary to sirolimus after kidney transplantation. *J Am Col Certif Wound Spec.* 2009;1:86-91.

103. Hodzic J, Adams J, Staehler G, Wiesel M. [Vacuum sealing of extensive wound healing disorders after kidney transplantation]. *Urologe A.* 2003;42:1097-1100.

104. Bozkurt B, Tokac M, Dumlu EG, Yalcin A, Kilic M. Our First Experience With Negative Pressure Incision Management System Implemented on the Clean Surgical Incision in the Renal Transplantation Recipient: A Case Report. *Transplant Proc.* 2015;47:1515-1517.

105. Franchin M, Tozzi M, Soldini G, Piffaretti G. A case of continuous negative pressure wound therapy for abdominal infected lymphocele after kidney transplantation. *Case Rep Transplant.* 2014;2014:742161.

106. Iesari S, Lai Q, Rughetti A, Dell'Orso L, Clemente K, Famulari A, Pisani F, Favi E. Infected Nonhealing Wound in a Kidney Transplant Recipient: Successful Treatment With Topical Homologous Platelet-Rich Gel. *Exp Clin Transplant.* 2015; Jun 15; Epub ahead of print.

107. Wilson CH, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD004925. DOI: 10.1002/14651858.CD004925.pub3.

108. Kumar A, Verma BS, Srivastava A, Bhandari M, Gupta A, Sharma R. Evaluation of the urological complications of living related renal transplantation at a single centre during the last ten years: impact of the double J stent. *Journal of Urology* 2000;164(3 Pt 1):657–60. [MEDLINE: 10953120]

109. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *Journal of Urology* 1958; 79(6):932–41. [MEDLINE: 13539988]
110. Konnak JW, Herwig KR, Turcotte JG. External ureteroneocystostomy in renal transplantation. *Journal of Urology* 1972;108(3):380–1. [MEDLINE: 4559504]
111. Visser, I. J., van der Staij, J. P. T., Muthusamy, A., Willicombe, M., Lafranca, J. A., & Dor, F. J. M. F. (2019). Timing of Ureteric Stent Removal and Occurrence of Urological Complications after Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 689. doi:10.3390/jcm8050689
112. Kırnap M, Boyvat F, Torgay A, Moray G, Yıldırım S, Haberal M. Incidence of Urinary Complications With Double J Stents in Kidney Transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2019 Jan;17(Suppl 1):148-152. doi: 10.6002/ect.MESOT2018.P14.
113. Minnee RC, Bemelman FJ, Laguna Pes PP, et al. Effectiveness of a 5-day external stenting protocol on urological complications after renal transplantation. *World J Surg*. 2009;33(12):2722-2726.
114. Thompson ER, Hosgood SA, Nicholson ML, Wilson CH. Early versus late ureteric stent removal after kidney transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 1. Art. No.: CD011455. DOI: 10.1002/14651858.CD011455.pub2.
115. Wilson, C.H.; Bhatti, A.A.; Rix, D.A.; Manas, D.M. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005, 4, CD004925.
116. Sansalone, C.V.; Maione, G.; Aseni, P.; Mangoni, I.; Soldano, S.; Minetti, E.; Radaelli, L.; Civati, G. Advantages of short-time ureteric stenting for prevention of urological complications in kidney transplantation: An 18-year experience. *Transplant. Proc.* 2005, 37, 2511–2515.

117. Insall RL, Bell R, Hutchison BG, Haywood EF, House AK. A method for the treatment of ureteric complications following renal transplantation. *Australian & New Zealand Journal of Medicine* 1995;65(9):654–7. [MEDLINE: 7575297]
118. Сайдулаев Д.А., Милосердов И.А., Готье С.В. Профилактика и хирургические методы лечения урологических осложнений у реципиентов почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(3):166-173. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-166-173>
119. Buttigieg J, Agius-Anastasi A, Sharma A, Halawa A. Early urological complications after kidney transplantation: An overview. *World Journal of Transplantation*. 2018; 8(5): 142–149.
120. Kayler L, Kang D, Molmenti E, Howard R. Kidney transplant ureteroneocystostomy techniques and complications: review of the literature. *Transplant Proc*. 2010; 42 (5): 1413–1420.
121. Lempinen M, Stenman J, Kyllönen L, Salmela K. Surgical complications following 1670 consecutive adult renal transplantations: A single center study. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2015; 104: 254–259.
122. Palazzetti A, Oderda M, Dalmaso E, Falcone M, Bosio A, Sedigh O. et al. Urological consequences following renal transplantation: a review of the literature. *Urologia*. 2015; 82 (4): 211–218. doi: 10.5301/uro.5000132.
123. Whang M, Yballe M, Geffner S, Fletcher HS, Palekar S, Mulgaonkar S. Urologic complications in more than 2500 kidney transplantations performed at the Saint Barnabas healthcare system. *Transplant Proc*. 2011; 43 (5): 1619–1622. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.02.014.
124. Fayek, S. A., Keenan, J., Haririan, A., Cooper, M., Barth, R. N., Schweitzer, E., ... Philosophe, B. (2012). Ureteral Stents Are Associated With Reduced Risk of Ureteral Complications After Kidney Transplantation. *Transplantation*, 93(3), 304–308. doi:10.1097/tp.0b013e31823ec081

125. Lange D, Bidnur S, Hoag N, Chew BH. Ureteral stent-associated complications – where we are and where we are going. *Nature Reviews Urology*. 2015; 12: 17–25
126. Laftavi MR, Chaudhry Q, Kohli R, Feng L, Said M, Paolini K. et al. The role of ureteral stents for all ureteroneocystostomies in kidney transplants. *Int J Organ Transplant Med*. 2011; 2 (2): 66–74
127. Parapiboon W, Ingsathit A, Disthabanchong S, Nongnuch A, Jearanaipreprem A, Charoenthanakit C, et al. Impact of early ureteric stent removal and cost-benefit analysis in kidney transplant recipients: results of a randomized controlled study. *Transplantation Proceedings* 2012;44(3): 737–9. MEDLINE: 22483481
128. Tavakoli A, Surange RS, Pearson RC, Parrott NR, Augustine T, Riad HN. Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*. 2007; 177 (6): 2260–2264.
129. Pleass HC, Clark KR, Rigg KM, et al. Urologic complications after renal transplantation: a prospective randomized trial comparing different techniques of ureteric anastomosis and the use of prophylactic ureteric stents. *Transplant Proc* 1995;27: 1091e2.
130. Minnee RC, Bemelman FJ, Laguna Pes PP, et al. Effectiveness of a 5-day external stenting protocol on urological complications after renal transplantation. *World J Surg* 2009;33: 2722e6.
131. J.-F. Cai, W. Wang, W. Hao, Z.-J. Sun, L.-L. Su, X. Li, X. Zheng, X.-D. Zhang, Meta-analysis of Early Versus Late Ureteric Stent Removal After Kidney Transplantation, *Transplantation Proceedings*, Volume 50, Issue 10, 2018, Pages 3411-3415, ISSN 0041-1345, doi 10.1016/j.transproceed.2018.08.033.