

Инфекционные осложнения у пациентов, подвергшихся пересадке печени

Е.П. Хлебников, В.А. Кубышкин, А.В. Чжао

Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

Контакты: Евгений Петрович Хлебников Khlebnikov@ixv.comcor.ru

С применением новых технологий в хирургии увеличивается хирургическая активность в области пересадки печени. Однако при этом проблема послеоперационных инфекционных осложнений не уменьшается. Причиной развития гнойных осложнений остается нарастающая резистентность микробов к антибактериальным препаратам, а также возрастание роли грибов в этиологии развития нозокомиальных инфекций. В связи с этим в современной трансплантологии представляется актуальным изучение причин развития инфекционных осложнений при пересадке печени и других жизненно важных органов.

Ключевые слова: трансплантация печени, инфекция, микробы, антибиотики

Infectious complications in liver transplanted patients

E.P. Khlebnikov, V.A. Kubyshkin, A.V. Chzhao

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

The use of novel technologies in surgery increases liver transplantation surgical activity. However, this does not reduce the incidence of post-operative infectious complications. The growing microbial resistance to antibiotics and the increasing role of fungi in the etiology of nosocomial infections remain to be a cause of purulent complications. In this connection it is urgent to study the causes of infectious complications during transplantation of the liver and other vital organs.

Key words: liver transplantation, infection, microbes, antibiotics

Современные хирургические технологии, внедрение в практику хирургических отделений новых антибактериальных препаратов, а также других диагностических и лечебных методик позволили улучшить результаты лечения. Однако проблему послеоперационных инфекционных осложнений сегодня нельзя считать решенной, так как с расширением объема операции, увеличением продолжительности операции, нарастающей резистентностью микробов к антибактериальным препаратам, а также возрастанием роли грибов в этиологии нозокомиальных инфекций частота хирургической инфекции не уменьшается. В связи с этим актуальна проблема профилактики, диагностики и лечения послеоперационных гнойных осложнений в плановой хирургии. По данным литературы, частота развития данных осложнений у пациентов за последние почти 30 лет (с 1976 по 2003 г.) сохраняется на относительно постоянном уровне и колеблется в среднем от 6,5 до 8,8 %. В период с 1976 по 1980 г. частота нагноения послеоперационных ран колебалась от 1,7 до 9,8 % (в среднем 6,95 %), с 1981 по 1990 г. — от 1,7 до 36,0 % (в среднем 8,05 %), с 1991 по 2000 г. — от 1,0 до 38,0 % (в среднем 8,77 %), с 2001 по 2003 г. — от 2,6 до 17,5 % (в среднем 6,5 %) [1].

Инфекционные осложнения до настоящего времени остаются самой главной причиной заболеваемости и смертности пациентов, которым выполнена

пересадка печени. Поэтому в современной хирургии наряду с другими задачами очень важно решить проблему предупреждения внутрибольничной (нозокомиальной) инфекции, которая, несмотря на активное многофакторное воздействие на причины ее возникновения, остается достаточно сложным триггерным механизмом развития послеоперационного инфекционного осложнения.

Пересадка печени сопровождается рядом технических проблем, способствующих развитию инфекционных осложнений [2], которые, как правило, развиваются в ишемизированной ране и некачественном гемостазе [3]. Кроме того, имеются дополнительные факторы инфицирования:

- инфицирование до пересадки;
- инфицирование во время операции;
- инфицирование в послеоперационном периоде.

Возраст и другие факторы перед пересадкой являются важной детерминантой восприимчивости к определенным инфекционным агентам: стафилококку коагулазоотрицательному, *Cryptococcus neoformans*, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр [4].

Предрасполагающими факторами развития послеоперационных инфекционных осложнений, возникшими во время операции, служат длительность оперативного вмешательства (от начала пересадки >12 ч) [5], загрязнение операционного поля.

В послеоперационном периоде основной фактор, способствующий инфицированию, — это иммуносупрессия [1, 6].

Большинство клинически значимых инфекций после трансплантации выявляют в течение первых 180 дней [7].

При этом время развития инфекций рассматривается в 3 интервалах: раннее (от 0 до 30 дней после трансплантации), промежуточное (спустя 31–180 дней после трансплантации) и позднее (спустя 180 дней и более после трансплантации). Ранние инфекции вызываются чаще всего бактериями и дрожжами. Промежуточное время — типичное время для начала инфекций, связанных с передачей хронических инфекций донора (вирусные инфекции и др.). В позднее время после пересадки печени инфекции недостаточно полно определяются, так как диагностика и суждение о полученных данных происходит вне стационара. Спустя продолжительное время после трансплантации сказывается эффект иммуносупрессивной терапии — появляются и становятся преобладающими оппортунистические инфекции. При этом чаще всего отмечаются инфекции желчных путей (и обычно требуется повторная госпитализация пациента в центр пересадки), грибы (*Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii*), простейшие (*Toxoplasma gondii*), микобактерии и др. (*Nocardia spp.*, *Legionella spp.*, *Listeria spp.*) [8, 9].

Частые ранние проблемы

после трансплантации печени

Несмотря на проводимые мероприятия по предупреждению развития послеоперационных гнойных осложнений при трансплантации печени, инфекция до настоящего времени продолжает оставаться большой проблемой [10].

В раннем посттрансплантационном периоде чаще всего преобладают инфекционные осложнения:

- нозокомиальная пневмония;
- инфекции области хирургического вмешательства (раневая инфекция, абсцессы; брюшной полости, инфекции печени и желчных путей);
- инфекции мочевых путей (ИМП);
- катетерассоциированные нозокомиальные инфекции.

Нозокомиальная пневмония

В общей структуре внутрибольничных инфекций частота возникновения пневмонии колеблется от 20 до 47 %. При развитии у больных пневмонии в первые 48 ч при нахождении в стационаре или в послеоперационном периоде принято рассматривать как раннюю нозокомиальную пневмонию. В возникновении внутрибольничной пневмонии основную роль играют ингаляционный, аспирационный и гематогенный пути распространения инфекции.

Необходимо отметить, что наиболее типичный возбудитель госпитальной пневмонии неизвестен, поскольку при тщательном бактериологическом ис-

следовании в 50 % случаев не удается выявить инфекционный агент [11].

Особая форма нозокомиальной пневмонии — это вентиляторассоциированная пневмония. Частота развития этого осложнения при проведении длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) достигает 65 %, а летальность пациентов — от 40 до 80 % [12].

Поскольку колонизация дыхательных путей пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) очень сложна, соответствует самоколонизации и поперечной передаче, только многогранная и мультидисциплинарная программа может быть эффективной в решении вопроса предупреждения и остановки распространения внутригоспитальной инфекции.

P. Feltracco и соавт. [13], M.S. Mandell и соавт. [14] продемонстрировали положительные результаты ранней экстубации пациентов после трансплантации печени в ОИТ. При этом ряд исследователей отмечают, что длительная ИВЛ в послеоперационном периоде увеличивает венозный застой в пересаженной печени. Вызванное вентиляцией увеличение внутригрудного давления может фактически уменьшить венозный отток из нижней полой вены [15].

В литературе еще не определены оптимальные критерии для выполнения ранней экстубации. Продленная искусственная вентиляция легких является следствием послеоперационных дыхательных осложнений, которые могут быть отнесены к массивному переливанию крови, скоплению жидкости в плевральной полости, развитию ранней пневмонии и отрицательному воздействию иммуносупрессивной терапии. Острая дыхательная недостаточность — одно из ведущих осложнений после трансплантации печени. Существенная потеря крови, длительная операция и ранние послеоперационные инфекции ведут к острой дыхательной недостаточности и могут лежать в основе патофизиологических механизмов острого повреждения легкого [16].

Необходимо отметить, что диагностированные признаки инфильтрации легких, выявленные при рентгенографии, неспецифичны при диагностике пневмонии. Инфильтративные процессы легочной ткани способны отражать различные нарушения, например гидростатический отек легких или респираторный дистресс-синдром взрослых. В некоторых случаях респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) сочетается с пневмонией и в последующем течении может скрывать ее [17].

S. Kusne и соавт. [18] при анализе 136 самых частых тяжелых инфекций, развившихся в послеоперационном периоде, у 14 пациентов (15 случаев) выявили развитие бактериальной пневмонии. В 6 случаях (40 %) констатирован фатальный исход. Из 16 случаев в 10 отмечалась внутрибольничная пневмония. У 2 (3 %) больных пневмония связана с бактериемией. Пневмония диагностирована на основании появления новых инфильтратов при рентгенографии

грудной клетки и респираторных симптомов: кашель, одышка, гипоксемия ($PO_2 < 75$) и выделения бактерий из гнойной мокроты. При микробиологическом исследовании мокроты выявлены как грамположительные (*S. aureus*), так и грамотрицательные микроорганизмы (*P. aeruginosa* — у 4 больных, *Enterobacter cloacae* — у 2, *E. aerogenes* — у 2, *P. maltophilia* — у 1 и *Acinetobacter* — у 1 больного).

Вентиляторассоциированные пневмонии при трансплантации печени вызываются широким спектром микроорганизмов, которые могут быть полимикробными и редко вирусами или грибами у иммунокомпетентных пациентов [19, 20].

При развившейся пневмонии, как правило, выделяются патогенные микроорганизмы: аэробные грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, разновидности *Acinetobacter spp.*) и грамположительные кокки, такие как *S. aureus*, особенно метициллинрезистентные *S. aureus* (MRSA) [21, 22].

Пневмония, вызванная MRSA, более распространена у пациентов с сахарным диабетом, тяжелым течением основного заболевания и у пациентов, госпитализированных в ОИТ [23].

P. aeruginosa — наиболее распространенный грамотрицательный микроб, у которого развивается полирезистентность к антибактериальным препаратам [24].

Резистентность синегнойной палочки интенсивно увеличивается к пиперациллину, цефтазидиму, цефепиму, фторхинолонам, аминогликозидам и карбапенемам (имипенем, меропенем) [21].

Разновидности *Klebsiella spp.* резистентны к ампициллину и другим аминопеницилинам, могут быстро приобретать резистентность к цефалоспорином и азтреонаму вырабатывая β -лактамы (ESBLs) расширенного спектра [25], но остаются при этом восприимчивыми к карбапенему.

Разновидности *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* стали также проблемными болезнетворными микроорганизмами в связи с возрастанием резистентности к обычно используемым антибактериальным препаратам [26].

Больше чем в 85 % случаев выделенные *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* чувствительны к карбапенемам [27].

Внутрибольничная пневмония из-за грибов, таких как *Candida spp.* и *Aspergillus fumigatus*, возникает у пациентов при пересадке органа от лиц с ослабленным иммунитетом, у больных с нейтропенией [28–30] и требует назначения противогрибковой терапии [28].

Развитие послеоперационного воспаления легких, вероятно, можно уменьшить при детальном рассмотрении потенциальных причин. При диагностировании пневмонии и выявлении микробного фактора важно своевременно назначить антибактериальную и противогрибковую терапию.

Инфекции области хирургического вмешательства

Несмотря на успехи, достигнутые в хирургической технике, антибактериальной и иммунодепрессивной терапии, инфекционные осложнения остаются одной из главных причин посттрансплантационной заболеваемости и смертности [31–33].

Развившиеся в раннем послеоперационном периоде бактериальные и грибковые инфекции отмечаются в 15–40 % наблюдений [34–37].

Большинство инфекций области хирургического вмешательства (раневая инфекция, абсцессы брюшной полости, инфекции печени и желчных путей) развиваются в течение первых 3 мес после ортотопической пересадки печени [38, 39].

Абсцессы, формирующиеся в первый месяц после трансплантации, локализуются не только в печени, но и в селезенке, вокруг толстой кишки и в малом тазу. При этом важно отметить, что у 1/3 больных с абсцессами брюшной полости возникает бактериемия.

Развитие инфекции при пересадке печени связано с тяжестью течения основного заболевания и сложностью выполнения операции в потенциально загрязненной окружающей среде у пациентов с иммунной недостаточностью. Возрастание иммунодепрессии на фоне применения стероидов приводит к распространению инфекции, включая пневмонию, воспаление желчных путей и сепсис. Эти инфекции могут быть бактериальными, грибковыми или вирусными. Иногда они клинически развиваются в виде печеночного абсцесса [40–43].

S. Nikeghbalian и соавт. [44] при ретроспективном анализе 560 трансплантаций печени, выполненных в период с 1997 по 2008 г., установили, что спустя от 30 до 240 дней после пересадки в 7 случаях выявлено развитие печеночных абсцессов. Образование печеночного абсцесса было связано с тромбозом печеночной артерии, стриктурой желчного анастомоза и сопутствующим заболеванием, сахарным диабетом.

Тромбоз печеночной артерии — потенциально опасное для жизни осложнение, не распространенное у взрослых, но относительно частое (1,5 к 25 %) при пересадке печени у детей, у которых есть несоответствие размера между артерией реципиента и донора [45, 46].

В пресвитерианской университетской больнице при Университете Питсбурга в период с 1984 по 1985 г. 101 пациенту выполнена трансплантация печени. У 81 % пациентов в послеоперационном периоде развилась инфекция. При этом у 67 % пациентов инфекции принимали тяжелое течение, а у 26 % завершились летальным исходом. У 23 пациентов с летальным исходом самой частой инфекцией были: цитомегаловирусная инфекция ($n = 22$), абсцессы брюшной полости ($n = 16$), бактериальная пневмония ($n = 15$), пневмоцистная пневмония ($n = 11$). У пациентов ($n = 9$), у которых наступило нагноение мягких тканей, в 3 случаях отмечалась бактериемия. В 9 случаях

наступило воспаление желчных путей, которое было связано с техническими хирургическими проблемами: резкое сужение холедоха, усложнившее операцию, желчеистечение при развившейся несостоятельности анастомоза [47].

Анализ, проведенный S. Kusne и соавт. [47], указывает, что среди ведущих факторов, влияющих на распространение инфекций после трансплантации печени, хирургический фактор — самый важный.

P.J.E. Cruse и R.A. Foord [48] подтвердили наличие прямой связи между длительностью операции и развитием инфекции в области операционной раны.

Инфекционные осложнения после трансплантации печени — главная причина заболеваемости и смертности в послеоперационном периоде. G. Millonig и соавт. [49] при микробиологическом исследовании желчи от 66 пациентов с пересаженной печенью выявили рост микроорганизмов в 126 (73,3 %) пробах, а 46 (26,7 %) проб оказались стерильными. Наиболее распространенными микробами были: *Enterococcus spp.* — 62 случая (26,3 %), *Enterococcus faecium* — 29 (12,3 %), *Klebsiella spp.* — 27 (11,4 %), *E. coli* — 23 (9,7 %), *Candida albicans* — 22 (9,3 %), и только в 8 (3,4 %) случаях была выделена *P. aeruginosa*.

Таким образом, при трансплантации печени развитие местной инфекции или инфекций области хирургического вмешательства является сложным полиэтиологичным осложнением. Основным фактор — микробный, от которого пациент во время операции и в послеоперационном периоде должен быть защищен.

Инфекции мочевых путей

С улучшением показателя выживаемости после трансплантации печени в большинстве центров пересадки повышенное внимание уделяется почечным осложнениям, которые развиваются в послеоперационном периоде. Почечная дисфункция, выявленная перед операцией, способствует возрастанию риска развития хронической почечной недостаточности после пересадки печени как в раннем послеоперационном периоде, так и спустя 5 лет у 20–25 % пациентов [50–52].

Было отмечено, что после трансплантации печени как в раннем послеоперационном периоде, так и по прошествии 6 нед у 40 % пациентов имеется вероятность развития снижения скорости клубочковой фильтрации почек. Этиологической причиной почечной дисфункции в посттрансплантационном периоде служит развитие некроза почечных канальцев при назначении циклоспорина, такролимуса, амфотерицина, аминогликозидов [53–55].

Необходимо отметить, что при этом имеется высокий риск развития ИМП. ИМП встречаются в 23–49 % случаев всех внутрибольничных инфекций [56].

В 17 % случаев ИМП развивается при неправильном уходе за катетером (нарушение закрытой системы). Большинство ИМП протекает на ранних ста-

диях бессимптомно. Диагностика ИМП проводится при бактериурии путем определения количественного состава бактерий в средней порции мочи, полученной при мочеиспускании, или в моче, полученной при катетеризации мочевого пузыря. При наличии бактерий в моче от 10^3 КОЕ/мл и более обязательно исследование крови на стерильность [57–60].

Таким образом, в поиске ИМП на фоне появления лихорадки неясного генеза может оказать помощь клиничко-лабораторное исследование мочевых путей. Одним из основных методов выявления наличия инфекции является микробиологическое исследование мочи на наличие уринокультур [57, 61].

Катетерассоциированные нозокомиальные инфекции

Внедрение в клиническую практику новых диагностических и лечебных технологий позволило широко использовать внутрисосудистые катетеры. С сосудистыми катетерами связано развитие госпитальной инфекции в 10–15 % случаев [62]. Частота развития инфекционных осложнений колеблется от 10 до 15 % при катетеризации центральных вен [63].

Данные по этиологии катетерассоциированных инфекций противоречивы. Основные пути развития катетерассоциированных инфекций:

- попадание микроорганизмов с поверхности кожных покровов вдоль канала, созданного катетером;
- проникновение микробов в кровоток через соединительные муфточки при трансфузии лекарственных средств;
- осевшие микроорганизмы на фибриновом слое внутренней стенки катетера могут размножаться и транзиторно выходить в сосудистое русло.

Важнейшими патогенами в 50 % случаев являются стафилококки (*S. epidermidis*, *S. aureus*), в остальных случаях — грибы рода *Candida spp.* и другие патогенные микробы. Особенность этих возбудителей заключается в том, что они прикрепляются к поверхности катетера, формируют многослойные биопленки — участки катетера, покрытые колониями бактерий. В этиологии катетерассоциированных инфекций играют роль не только метициллинчувствительные, но и метициллинрезистентные стафилококки. Энтерококковые инфекции составляют до 5 % случаев, грибковые инфекции (преимущественно представителями рода *Candida*) — 17 % [63].

При неустановленной лихорадке следует обратить внимание на инфекцию, обусловленную катетеризацией сосудов. При этом необходимо тщательно осматривать место введения катетера. При подозрении на развитие катетерассоциированной инфекции рекомендуется выполнить забор крови из катетера для микробиологического исследования и выполнить посев на питательную среду с внешней стороны удаленного катетера [64].

При установке внутрисосудистых катетеров необходимо соблюдать максимальные условия стериль-

ности. Для периферических катетеров гигиена рук и использование техники «без контакта» — основные факторы, обеспечивающие защиту против инфекции. Подобный подход заключается в обработке рук от уровня локтевого сустава с помощью антибактериального мыла и воды с двухкратным адекватным ополаскиванием и использовании кожного антисептика на основе 2 % раствора хлоргексидина [65–67].

Заключение

Возникновение инфекционных осложнений у пациентов, подвергшихся пересадке печени, зависит от множества причин, среди которых важные — экзогенная, эндогенная и смешанная инфекции.

Известно, что пути распространения, как правило, зависят от микробного возбудителя. Например, *S. aureus* распространяется аэрогенным путем,

через воздух и воду, руки персонала. *P. aeruginosa* — через медицинское оборудование (аппараты ИВЛ). *Klebsiella spp.* передается при несоблюдении гигиены рук персоналом. Инфицирование *Candida spp.* происходит перекрестным путем. Необходимо отметить, что основными факторами риска развития нозокомиальных инфекций являются проблемные микроорганизмы — метициллинрезистентные стафилококки, ванкомицинрезистентные энтерококки, грамотрицательные бактерии — продуценты β-лактамаз расширенного спектра, а также *Candida spp.*, *Clostridium difficile* и др.

Дальнейшее изучение причин развития инфекционных осложнений при пересадке печени и других жизненно важных органов с целью их предотвращения — перспективное направление в развитии современной трансплантологии.

Л и т е р а т у р а

1. Хлебников Е.П. Антибиотикопрофилактика послеоперационных гнойных осложнений в плановой абдоминальной хирургии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 52 с.
2. Chen T.-C., Lin P.-C., Chi C.-Y. et al. Infection in liver transplant recipients — analysis of 68 cases at teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44(4):303–9.
3. Ho M., Dummer J.S. Risk factors and approaches to infection in transplant recipients. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3rd edition. G.L. Mandell, R.G. Jr Douglas, J.E. Bennet (eds). New York, Churchill Livingstone, 1990; p. 2284–303.
4. Dreining M.K., Zitelli B., Stazl T.E., Ho M. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and other viral infections in children after liver transplantation. *J Infect Dis* 1987; 156:273–9.
5. George D.L., Arnow P.M., Fox A.S. et al. Bacterial infection as complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis* 1991; 13:387–96.
6. Alessiani M., Kusne S., Martin F.M. et al. Infections with FK 506 immunosuppression: preliminary results with primary therapy. *Transplant Proc* 1990; 22:44–6.
7. Green M., Michaels M. Infectious complications after solid-organ transplantation. *Adv Pediatr Infect Dis* 1992; 7:181–204.
8. Malatack J.J., Gartner J.C., Urbach A.H. et al. Orthotopic liver transplantation, Epstein-Barr virus, cyclosporine and lymphoproliferative syndrome — a growing concern. *JPediatr* 1991; 118:667–75.
9. Jue T.L., Imperial J.C. Management of post-liver-transplant biliary strictures: a work in Progress. *Gastrointestinal endoscopy* 2008; 6:886–9.
10. Blair J., Kusne S. Bacterial, viral, bacterial and protozoal infections after liver transplantation — Part 1. *Liver Transplant* 2005; 11(12):1452–9.
11. Verghese A., Berk S.L. Bacterial pneumonia in the elderly. *Medicine* 1983; 62:271–85.
12. Kusne S., Dummer J.S., Singh N. et al. Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67(2):132–43.
13. Feltracco P., Barbieri S., Galligioni H. et al. Intensive care management of liver transplanted patients. *World J Hepatology* 2011; 27:61–71.
14. Mandell M.S., Lezotte D., Kam I. et al. Reduced use of intensive care after liver transplantation influence of early extubation. *Liver Transplant* 2002; 8:676–81.
15. Jullien T., Valtier B., Hongnat J.M. et al. Incidence of tricuspid regurgitation and vena caval backward flow in mechanically ventilated patients. A color Doppler and contrast echocardiographic study. *Chest* 1995; 107:488–93.
16. Looney M.R., Grooper M.A., Matthay M.A. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 2004; 126:249–58.
17. Andrews C.P., Coalson J.J., Smith J.D. et al. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute diffuse lung injury. *Chest* 1981; 80:254–58.
18. Kusne S., Dummer J.S., Singh N. et al. Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67(2):132–43.
19. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
20. Chastre J., Fagon J.V. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867–903.
21. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H. et al. Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infection Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27:887–92.
22. Fridkin S.K. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001; 29:64–8.
23. Rello J., Torres A., Ricart M. et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1545–9.
24. Van Eldere J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:347–52.
25. Bradford P.A. Extended-spectrum β-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:933–51.
26. Gales A.C., Jones R.N., Forward K.R. et al. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999). *Clin Infect Dis* 2001; 32:104–13.
27. Nordmann P., Poirel L. Emerging carbapenemases in gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:321–31.
28. El-Ebiary M., Torres A., Fabregas N. et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am J Crit Care Med* 1997; 156:583–90.
29. Krasinski K., Holzman R.S.,

- Hanna B. et al. Nosocomial fungal infection during hospital renovation. *Infect Control* 1985;6:278–82.
30. Loo V.C., Bertrand C., Dixon C. et al. Control of construction-fsotiated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;1996;17:360–4.
31. Alonso E.M., Gonzalez-Vallina R., Whittington P.F. Update of pediatric liver transplantation. *Eur J Pediatr* 1992;151:23–31.
32. Toberson M., Wang G., Nichols L. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol* 1998;11:37–46.
33. Millonig G., Buratti T., Graziadei I.W. et al. Bactobilia after liver transplantation: frequency and antibiotic susceptibility. *Liver transplant* 2006;12:747–53.
34. Colonna J.O., Winston D.J., Brill J.E. et al. Infectious complications in liver transplantation. *Arch Surg* 1988;123:360–4.
35. Broelsch C.E., Burdelski M., Rogiers X. et al. Living donor for liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:49–55.
36. Egawa H., Uemoto S., Inomata P. et al. Biliary complications in pediatric living related liver transplantation. *Surgery* 1998;124:901–10.
37. Reichert P.R., Renz J.F., Rosenthal P. et al. Biliary complacations of reduced-organ liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4:343–9.
38. Toberson M., Wang G., Nichols L. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol* 1998;11:37–46.
39. Tachopoulou O.A., Vogt D.P., Henderson J.M. et al. Hepatic abscess after liver transplantation: 1990–2000. *Transplantation* 2003;75(1):79–83.
40. Rosen H.R. Disease recurrence following liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2000;4:675–89.
41. Mueller A.R., Platz K.-P., Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004;18(5):881–900.
42. Friedi J., Stift A., Berlakovich G.A. et al. Haemophilus parainfluence liver abscess after successful liver transplantation. *J Clin Microbiol* 1998;36(3):818.
43. Annunziata G.M., Blackstone M., Hart J. et al. Candida (Torilopsis glabrata) liver abscesses eight years after orthotopic liver transplantation. *J Clin Gastrienterol* 1997;24(3):176.
44. Nikeghbalian S., Salahi R., Salahi H. et al. Hepatic abscesses after liver transplant: 1997–2008. *Exp Clin Transplant* 2009;7(4):256–60.
45. Crippin J. Pathogenesis / pathology of organ dysfunction. In: Norman D.J., Siki W.N. et al. *Primer on Transplantation*. Mt Laurel N.J.: American Society of Transplant Physicians, 1998; p. 321–7.
46. Feltracco P., Barbieri S., Galligioni H. et al. Intensive care management of liver transplanted patients. *World J Hepatol* 2011;3(3):61–71.
47. Kusne S., Dummer J.S., Singh N. et al. Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;67(2):132–43.
48. Cruse P.J.E., Foord R.A. A five-year prospective study of 23649 surgical wounds. *Arch Surg* 1973;107:206–10.
49. Millonig G., Buratti T., Graziadei I.W. et al. Bactobilia after liver transplantation: frequency and antibiotic susceptibility. *Liver transplant* 2006;12:747–53.
50. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver transplant* 2001;7:13–21.
51. Bilbao I., Armadans L., Lazaro J.L. et al. Predictive factors for earli mortality following liver transplantation. *Clin Transplant* 2003;17:401–11.
52. Rimola A., Gavaler J.S., Schade R.R. et al. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987;93:148–56.
53. Poplawski S.C. Gonva T.A., Goldstein R.M. et al. Renal dysfunction following orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 1989;3:94–100.
54. Gopal P.B., Kapoor D., Raya R. et al. Critical care issues in adult liver transplantation. *Indian G crit Care Med* 2009;13:113–19.
55. Cabezuelo J.B., Ramirez P., Rios A. et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int* 2006;69:1073–80.
56. Olthoff K.M., Merion R.M., Ghobrial R.M. et al. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients. *Ann Surg* 2005;242:314–25.
57. Stark R.P., Maki D.G. Bacteriuria in the catheterized patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant? *N Engl J Med* 1984;311:560–64.
58. Platt R. Qwantitative definition of bacteriuria. *Am J Med* 1983;75:44–52.
59. Stamm W.E., Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med* 1983;75:53–8.
60. Martinez O.V., Civetta J.M., Anderson K. et al. Bacteriuria in the catheterized surgical intensive care unit patient. *Crit Care Med* 1986;14:188–91.
61. Wong E.S. New aspects of urinary tract infections. *Clin Crit Care Med* 1987;12:25–38.
62. Weinbaum D.L. Nosocomial bacteremia. *Clin crit Care Med* 1986;22:39–58.
63. Hampton A.A., Sheretz R.J. Vascular-access infections in hospital patients. *Surg Clin North Am* 1988;68:57–71.
64. Maki D.G., Weise C.E., Sarafin H.W. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305–9.
65. Larson E.L., Rackoff W.R., Weiman M. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 1995;23: 251–69.
66. Pittet D., Hugonnet S., Harbath S. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000;356:1307–9.
67. Кудрявцев А.Н., Чижев А.Г. Современные принципы профилактики внутрибольничной инфекции в отделениях реанимации многопрофильного стационара. *Вестн Нац мед-хирург центра им. Н.И. Пирогова* 2010;(3):127–33.