

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПЕЙЗАЖ ОТДЕЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

[А. Б. Зилькарнаев, А. В. Ватазин, М. Крстич](#)

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва)

Цель исследования: изучить микробиологический спектр и резистентность к антибиотикам возбудителей гнойно-септических осложнений после трансплантации почки. *Материалы и методы исследования.* Были проанализированы результаты исследований 142-х пациентов после трансплантации почки с подтвержденной инфекцией. *Результаты исследования.* В моче и раневом отделяемом грам «+» и грам «-» флора отмечена с равной частотой. В мокроте основными микроорганизмами были грибы рода *Candida*, а также грамположительные кокки. В крови отмечена только грамположительная флора. Выявленная флора обладала выраженной чувствительностью к цефалоспорином. Грам «+» бактерии — с высокой чувствительностью к ванкомицину и линезолиду. К большинству цефалоспоринов были устойчивы большинство бактерий. *Заключение.* Грамположительные и грамотрицательные бактерии встречаются примерно в равных соотношениях с незначительным преобладанием грамположительной флоры. Выделенные бактерии в большинстве случаев обладают выраженной поливалентной резистентностью к антибиотикам, что необходимо учитывать при проведении эмпирической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: трансплантация почки, бактериальные инфекции, чувствительность к антибиотикам, резистентность к антибиотикам.

Алексей Батыргараевич Зилькарнаев — кандидат медицинских наук, доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», рабочий телефон: 8 (495) 684-57-91, e-mail: 7059899@gmail.com

Андрей Владимирович Ватазин — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», рабочий телефон: 8 (495) 684-54-53

Крстич Миролуб — младший научный сотрудник хирургического отделения органного донорства ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», рабочий телефон: 8 (495) 684-57-91

У больных, получающих иммуносупрессию, инфекционные осложнения — очень сложная и пока нерешенная проблема. Известно, что различные применяемые протоколы иммуносупрессии по-разному влияют на частоту возникновения, течение и клинические проявления различных инфекций. На данный момент не существует «идеальных» иммуносупрессантов, способных обеспечить длительную функциональную состоятельность трансплантата при отсутствии тяжелых инфекционных осложнений. По данным Н. П. Домниковой, высеваемая у пациентов со стойким иммунодефицитом флора очень часто имеет множественную антибиотикорезистентность [2]. Так L. Linages et al. проанализировали распространенность антибиотикорезистентности у возбудителей бактериальных инфекций у реципиентов трансплантатов и ее влияние на исход. Авторы установили, что полирезистентная бактериальная флора наблюдалась у 14 % пациентов. Наиболее часто полирезистентность выявлялась у *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii spp.*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus spp.* и метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*. Развитие инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, достоверно ухудшало прогноз течения заболевания [4].

Эффективное лечение инфекции возможно лишь при адекватной антибактериальной терапии. Мы посвятили свое исследование анализу спектра микрофлоры в различных биологических средах у больных после трансплантации почки, а также изучению чувствительности флоры к антибиотикам.

Цель: проанализировать микрофлору, выделенную из различных видов биоматериала у реципиентов почечного трансплантата, а также на основании чувствительности к антибиотикам обосновать рекомендации по рациональной антибиотикотерапии.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты микробиологического исследования 153-х пациентов после трансплантации почки с подозрением на инфекцию на основании клинических и лабораторных данных. Обследованы пациенты с различными бактериальными инфекциями: пиелонефритом почечного трансплантата (в ряде случаев с формированием апостем), бактериальной или грибково-бактериальной пневмонией, катетер-ассоциированным ангиосепсисом, инфекциями ложа трансплантата и послеоперационной раны и др. Материалом для анализа служили результаты посевов: мочи (714 проб), крови на стерильность (104 пробы), раневого отделяемого (103 пробы), мокроты (50 проб).

Взятие проб, первичный посев клинического материала и идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялись согласно утвержденным нормативным документам [1, 3]. Первичный посев мочи, раневого отделяемого и мокроты осуществляли количественным методом на плотные питательные среды: агар с 5 % кровью барана, ЖСА по Чистовичу, Эндо, Сабуро, тиогликолиевую. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами. Результаты выражали в колониеобразующих единицах на мл. Исследование крови проводили качественным методом с использованием аппарата Bactec с прилагающимися к нему стандартизированными питательными средами (фирма Bacton Dickinson, США). Антибиотикочувствительность определяли дискодиффузионным методом. Чувствительность к ряду антибиотиков — линезолиду, ванкомицину, линкомицину определялась только у грамположительных бактерий.

Полученные результаты и обсуждение. В 379-ти образцах (39 %) роста микрофлоры не отмечено. В 593-х образцах (61,1 % всех образцов) были обнаружены бактерии или грибы.

Анализ результатов посевов мочи показал, что рост микрофлоры наблюдался в 70 % случаев. В 14 % случаев выделялась ассоциативная флора. Среди ассоциаций в 62 % случаев это были ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в 23 % — грамотрицательных и грибов, в 15 % — грамположительных и грибов.

Доли встречаемости в монокультуре составили 47 % для грамотрицательных и 43 % для грамположительных микроорганизмов, 10 % для грибов рода *Candida*. Среди грамположительных бактерий преобладали энтерококки — 35 %, а из грамотрицательных — энтеробактерии, которые составили 36 %. Энтеробактерии были представлены тремя видами: *Klebsiella spp.* — 21 %, *E. coli* — 10 %, *Enterobacter spp.* — 5 %. Неферментирующие грамотрицательные бактерии высевались в 7 % случаев, из которых доля *P. aeruginosa* составила 4 %. Среди идентифицированных до вида грибов рода *Candida* в равных соотношениях выделялись *C. albicans* и *C. glabrata*, составившие 17 и 19 % соответственно.

У ряда больных в результате хирургических и урологических осложнений, таких как лимфоцеле, абсцесс, экстравазация мочи вследствие дефекта неоуретероцистоанастомоза или некроза мочеточника, наблюдалось инфицирование послеоперационной раны или ложа трансплантата (забрюшинной клетчатки). Было проанализировано 103 пробы раневого отделяемого, из которых рост наблюдался в 42 % случаев. В пробах с ростом 88 % составили монокультуры, из которых в половине случаев высевались грамположительные, в 45 % грамотрицательные микроорганизмы, а грибы составили 5 %. Ассоциации были только грамположительные + грамотрицательные бактерии. Анализ видового состава раневого отделяемого показал, что среди грамположительных кокков преобладали стафилококки, половина из которых приходилась на *S. haemolyticus*. Ведущими среди энтеробактерий были *Klebsiellapneumoniae* (20 %), а среди неферментирующих грамотрицательных бактерий — *Acinetobacterspp.* (8 %).

Микробиологическое исследование крови проводилось в случае наличия четких признаков генерализованной инфекции. Высеваемость патогенов в крови составила 5 %, которые были выделены в монокультуре и были представлены в 40 % случаев коагулазонегативными стафилококками и в 60 % энтерококками (*E. faecium* и *E. faecalis*).

Показанием для микробиологического исследования мокроты служило подозрение на развитие респираторной инфекции. Было исследовано 50 проб мокроты. Во всех исследуемых образцах был рост, при этом 20 % проб были обсеменены монокультурами, представленными в 6 % грамотрицательной флорой, в 10 % грамположительной и в 4 % грибами рода *Candida*. Среди ассоциаций 39 % составили 3-компонентные, сформированные грамотрицательными, грамположительными бактериями и грибами. Далее по частоте встречаемости следуют грамположительные микроорганизмы в ассоциации с грибами — 34 % и грамотрицательные с грамположительными бактериями, составившие 19 %. В единичных пробах определялись грамотрицательные микроорганизмы в ассоциации с грибами. Анализируя частоту встречаемости отдельных видов, следует отметить, что наибольший процент выделения приходится на грибы рода *Candida* — 62 % с преобладанием вида *C. albicans*. Стафилококки встречались в 54 % случаев и немного реже стрептококки 38 %, а также энтерококки (22 %). Энтеробактерии в 20 % случаев были представлены клебсиеллами, в 8 % кишечной палочкой и в 6 % энтеробактером. Неферментирующие грамотрицательные бактерии составили 10 %.

Таким образом, при анализе микрофлоры, выделенной из различных видов материала у пациентов после трансплантации почки, было определено, что в моче и в раневом

отделяемом грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы выделялись примерно с равной частотой с небольшим преобладанием грамположительных микроорганизмов. Полученные данные расходятся с научными публикациями ряда авторов, по мнению которых основной причиной инфекций мочевой системы являются грамотрицательные бактерии [5, 6]. Как в моче, так и в раневом отделяемом в основном выделялись монокультуры возбудителей. Ведущими возбудителями среди грамположительной флоры в моче были энтерококки, в ране — стафилококки. Частота встречаемости основного грамотрицательного возбудителя — *Klebsiella spp.* в моче и в раневом отделяемом была примерно одинаковой — 20–21 %.

В мокроте основными микроорганизмами были грибы рода *Candida*, а также грамположительные кокки. Грамотрицательные бактерии встречались значительно реже, чем грамположительные. В подавляющем большинстве случаев флора в мокроте носила смешанный характер. При этом в мокроте во всех образцах были выявлены возбудители.

В крови, напротив, частота встречаемости возбудителей оказалась невысока — 5 %. Выявленная микрофлора была представлена 2-мя видами грамположительных бактерий — энтеро- и стафилококками.

Следующим этапом работы явился анализ чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам. Наиболее часто встречаемая грамположительная флора, а именно *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, обладала высокой чувствительностью к ванкомицину, линезолиду, доксициклину и умеренной — к амоксиклаву. В целом, стафилококки обладали более высокой чувствительностью к антибиотикам, чем другие часто встречаемые в нашем исследовании микроорганизмы. *Klebsiella spp.* и *E. coli spp.* обладали высокой чувствительностью к имипенему, эртапенему, умеренной чувствительностью к амоксиклаву, офлоксацину и кларитромицину. К большинству цефалоспоринов с разной степенью выраженности была устойчива вся флора.

Подбор эмпирической антибактериальной терапии, как правило, основывается на выявлении предполагаемого первичного очага инфекции. В этой связи для практического применения может быть полезным анализ чувствительности не конкретных возбудителей, а микрофлоры в целом в различных биологических средах. Нами был проведен такой анализ.

Грамположительная флора, выявленная в крови, была устойчива ко всем поколениям цефалоспоринов, высокочувствительна к эртапенему и доксициклину, а все грамположительные бактерии — к ванкомицину и линезолиду. Примерно половина возбудителей в крови была чувствительна к амоксиклаву и кларитромицину, меропенему и имипенему. В лечении раневой инфекции весьма эффективными препаратами были карбапенемы и доксициклин, офлоксацин и кларитромицин. Грамположительная флора имела умеренную чувствительность к ванкомицину и высокую к линкомицину, а половина возбудителей была чувствительна к линкомицину. При анализе чувствительности возбудителей при лечении респираторных бактериальных инфекций выявляемая флора была наиболее чувствительна к антибиотикам по сравнению с микроорганизмами в моче, крови и раневом отделяемом. В том числе — чувствительность к цефалоспорином была выше, чем при инфекциях других локализаций. Высокая чувствительность возбудителей наблюдалась к карбапенемам, фторхинолонам, защищенному пенициллину — амоксиклаву. Грамположительные бактерии были высокочувствительны к линезолиду и ванкомицину, а менее половины из них — к линкомицину.

В лечении урологических инфекций после трансплантации почки цефалоспорины обладали невысокой эффективностью. Примерно половина возбудителей была чувствительна к карбапенемам, а также офлоксацину, амоксиклаву и доксициклину. Грамположительная флора обладала чувствительностью к ванкомицину и линезолиду. Большая часть грамположительных бактерий была устойчива к линкомицину.

При анализе всего биоматериала можно сказать следующее: к цефалоспорином и ципрофлоксацину, самым часто применяемым антибиотикам для эмпирической терапии, чувствительны не более 20 % всех выделенных микроорганизмов. Практически все грамположительные бактерии были высокочувствительны к ванкомицину и линезолиду. К карбапенемам чувствительны не более 50 % возбудителей. Умеренную чувствительность возбудители имеют к офлоксацину, амоксиклаву и доксициклину.

Таким образом, мы можем заключить, что, несмотря на данные литературы, грамотрицательная флора не всегда является основным возбудителем инфекций (в том числе и инфекций мочевой системы) у реципиентов почечного трансплантата. По нашим данным, грамположительная и грамотрицательная флора встречается примерно в равных долях.

Эмпирическая антибиотикотерапия наиболее часто используемыми антибиотиками — цефалоспорином и фторхинолоном, по нашим данным, оправдана лишь при респираторных инфекциях. При этом чувствительность к карбапенемам лишь незначительно превосходит чувствительность к офлоксацину, амоксиклаву, доксициклину и кларитромицину. При подозрении на наличие ангиогенного сепсиса оправданной является терапия антибиотиками, воздействующими преимущественно на грамположительную флору. При раневой инфекции и инфекции мочевой системы высокой эффективностью обладают карбапенемы, а также офлоксацин, кларитромицин и амоксилав. Положительным обстоятельством является тот факт, что грамположительная флора остается высокочувствительной к ванкомицину и линезолиду.

Выводы. В нашем трансплантологическом центре грамположительные бактерии встречаются несколько чаще, чем грамотрицательные. В связи с высокой степенью поливалентной резистентности возбудителей бактериальных инфекций даже к современным антибиотикам принципы эмпирической антибактериальной терапии требуют частичного пересмотра. Ежегодный мониторинг и анализ спектра бактериальной микрофлоры в трансплантологическом центре может способствовать улучшению результатов трансплантаций почек.

Список литературы

1. Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора : методические документы. — Т. 2, № 24.
2. Структура и антибиотикорезистентность возбудителей бактериемии у иммунокомпрометированных больных / Н. П. Домникова, Л. Е. Крайнева, Е. В. Брякотнина, Г. А. Дюбанова // Гематология и трансфузиология. — 2008. — Т. 53, № 4. — С. 6–9.
3. Приказ № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». — М., 1985.
4. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation / L. Linares, C. Cervera, F. Cof?n [et al.] // Transplant. Proc. — 2007. — Vol. 39, N 7. — P. 2222–2224.

5. *Klebsiella pneumoniae* infection in solid organ transplant recipients: epidemiology and antibiotic resistance. / L. Linares, C. Cervera, I. Hoyo [et al.] // *Transplant. Proc.* — 2010. — Vol. 42, N 8. — P. 2941–2943.
6. Bloodstream infection after kidney transplantation : epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome / M. Silva Jr., A. R. Marra, C. A. Pereira [et al.] // *Transplantation.* — 2010. — Vol. 90, N 5. — P. 581–587.

MICROBIOLOGICAL SCENERY OF KIDNEY TRANSPLANTATION UNIT

A. B. Zulkarnayev, A. V. Vatazin, M. Krstich

SBHE MR «Moscow regional scientific research clinical institute n. a. M. F. Vladimirsky»
(Moscow c.)

The objective of research is to study a microbiological spectrum and resistance to antibiotics of originators of purulent — septic complications after kidney transplantation. *Materials and research methods.* Results of researches of 142 patients after kidney transplantation with the confirmed infection were analyzed. *Results of research.* In urine and wound separated gram «+» and gram «-» flora is registered with an equal frequency. *Candida* fungi and also Gram-positive coccuses were the main microorganisms in a sputum. Only Gram-positive flora is registered in blood. The revealed flora possessed the expressed sensitivity to cephalosporins. Gram «+» bacteria — with high sensitivity to Vancomycinum and linezolid. The majority of bacteria were steady against the majority of cephalosporins. *Conclusion.* Gram-positive and Gram-negative bacteria meet approximately in equal ratios with insignificant prevalence of Gram-positive flora. The allocated bacteria in most cases possess the expressed polyvalent resistance to antibiotics that is necessary to consider when carrying out empirical antibacterial therapy.

Keywords: kidney transplantation, bacterial infections, sensitivity to antibiotics, resistance to antibiotics.

About authors:

Alexey Batyrgarayevich Zulkarnayev — candidate of medical sciences, assistant professor of transplantology, nephrology and artificial organs chair of FAT at SBHE MR «Moscow regional scientific research clinical institute n. a. M. F. Vladimirsky», office phone: 8 (495) 684-57-91, e-mail: 7059899@gmail.com

Andrey Vladimirovich Vatazin — doctor of medical sciences, professor, honored scientist of the Russian Federation, principal of transplantology, nephrology and surgical haemocorrection at SBHE MR «Moscow regional scientific research clinical institute n. a. M. F. Vladimirsky», office phone: 8 (495) 684-54-53

Krstich Mirolyub — junior research associate of surgical unit of organ donorship at SBHE MR «Moscow regional scientific research clinical institute n. a. M. F. Vladimirsky», an office number: 8 (495) 684-57-91

List of the Literature:

1. Bulletin of normative and methodical documents of State Committee for Sanitary and Epidemiological Oversight: methodical documents. — T. 2, № 24.
2. Structure and antibiotic resistance of originators of a bacteriemia at immunocompromised patients / N. P. Domnikova, L. E. Kraynev, E. V. Bryakotnina, G. A. Dyubanova // Hematology and transfusiology. — 2008. — V. 53, № 4. — P. 6-9.
3. The order № 535 «About unification of microbiological (bacteriological) methods of the research applied in clinicodiagnostic laboratories of treatment-and-prophylactic establishments». — M, 1985.
4. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation / L. Linares, C. Cervera, F. Cofán [et al.] // Transplant. Proc. — 2007. — Vol. 39, N 7. — P. 2222–2224.
5. Klebsiella pneumoniae infection in solid organ transplant recipients: epidemiology and antibiotic resistance. / L. Linares, C. Cervera, I. Hoyo [et al.] // Transplant. Proc. — 2010. — Vol. 42, N 8. — P. 2941–2943.
6. Bloodstream infection after kidney transplantation : epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome / M. Silva Jr., A. R. Marra, C. A. Pereira [et al.] // Transplantation. — 2010. — Vol. 90, N 5. — P. 581–587.