

Клиническая медицина

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.36+616.61]-089.843-06:616.9-022]-07

Габриэлян Н.И.¹, Горская Е.М.¹, Савостьянова О.А.¹, Спирина Т.С.¹, Корнилов М.Н.¹,
Ахаладзе Д.Г.¹, Цирульников И.Е.¹, Столярова Л.Г.², Сафонова Т.Б.²

ЭТИОЛОГИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК И ИХ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. Шумакова» Минздрава РФ, 123182, Москва;

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», 125993, Москва, Россия

♦ Цель данной работы — изучить этиологию и частоту распространения нозокомиальных штаммов микробов в биосубстратах пациентов при возникновении инфекционных осложнений и уровень их резистентности к различным группам антибиотиков. Проведен ретроспективный анализ возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений и их чувствительности к антибиотикам у 99 больных после операций по трансплантации печени и почек в 2013 г. Пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа — больные, находящиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после указанных операций (17 человек); 2-я группа (42 человека) — после ортотопической трансплантации печени (19 больных) и ортотопической трансплантации почек (23 человека); 3-я группа (57 пациентов) — после родственной трансплантации доли печени от живого родственного донора.

Ретроспективный анализ возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию печени и почек, показал, что из 1285 идентифицированных штаммов микробов 60,8% составила грамположительная микрофлора с преобладанием коагулазоотрицательных стафилококков и энтерококков. Среди грамотрицательной микрофлоры наибольшая часть (61%) приходилась на энтеробактерии. При анализе антибиотикограмм возбудителей инфекционных осложнений отмечен низкий уровень чувствительности штаммов как грамположительных, так и грамотрицательных микробов, выделенных от пациентов в ОРИТ и отделениях, к карбапенемам, средний уровень чувствительности — к тигацилу. В целом отмечена полирезистентность штаммов. Выявлены различия в антибиотикочувствительности для штаммов патогенов, выделенных в ОРИТ и специализированных отделениях. Полученные данные могут быть использованы для коррекции применения антибиотиков в профилактике и терапии послеоперационных инфекционных осложнений.

Ключевые слова: трансплантация печени; трансплантация почки; инфекционные осложнения; нозокомиальные инфекции; полирезистентность.

Для цитирования: Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Савостьянова О.А., Спирина Т.С., Корнилов М.Н., Ахаладзе Д.Г., Цирульников И.Е., Столярова Л.Г., Сафонова Т.Б. Этиология возбудителей инфекционных осложнений после трансплантации печени и почек и их резистентность к антибиотикам. *Российский медицинский журнал*, 2016; 22(5): 232—237. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-232-237

Для корреспонденции: Габриэлян Нина Индаровна, доктор мед. наук, руководитель отдела эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. Шумакова», 123182, Москва, E-mail: Labgso@mail.ru

Gabrielyan N.I.¹, Gorskaya E.M.¹, Savostyanova O.A.¹, Spirina T.S.¹, Kornilov M.N.¹, Akhaladze D.G.¹,
Tsurulnikova I.E.¹, Stolyarova L.G.², Safonova T.B.²

THE ETIOLOGY OF AGENTS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER TRANSPLANTATION OF LIVER AND KIDNEYS AND THEIR RESISTANCE TO ANTIBIOTICS

¹The academician Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, 123182, Moscow, Russia;

²The Russian medical academy of post-graduate training, 125993, Moscow, Russia

♦ The study was carried out to investigate etiology and rate of prevalence of nosocomial strains of microbes in biosubstrates of patients in case of development of infectious complications and level of their resistance to various groups of antibiotics. The retrospective analysis of agents of post-operational infectious complications and their sensitivity to antibiotics in 99 patients after operations of transplantation of liver and kidneys in 2013. The patients were allocated on three groups: group I — patients of department of reanimation and intensive therapy after mentioned operations (17 individuals); group II (42 individuals) — after orthotopic transplantation of liver (19 patients) and orthotopic transplantation of kidneys (23 patients); group III (57 patients) — after kindred transplantation of hepatic lobe from living relative donor.

The retrospective analysis of agents of post-operational infectious complications in patients underwent transplantation of liver and kidneys demonstrated that out of 1285 identified strains of microbes, 60.8% were presented by Gram-positive microflora with predominance of coagulase-negative staphylococci and enterococci. Among Gram-negative microflora, enterobacteria comprised the largest percentage (61%). The analysis of antibioticograms of agents of infectious complications established low level of sensitivity of strains of both Gram-positive and Gram-negative microbes isolated from patients of department of reanimation and intensive therapy and to carbapenems and average level of sensitivity to Tigacil. In overall, poly-resistance of strains was established. The differences in antibiotics resistance for strains of pathogens isolated in department of reanimation and intensive therapy and specialized departments were established. The received data can be used for correction of application of antibiotics in prevention and therapy of post-operational infectious complications.

Keywords: transplantation of liver; transplantation of kidneys; infectious complications; nosocomial infections; poly-resistance.

For citation: Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Savostyanova O.A., Spirina T.S., Kornilov M.N., Akhaladze D.G., Tsurulnikova I.E., Stolyarova L.G., Safonova T.B. The etiology of agents of infectious complications after transplantation of liver and kidneys and their resistance to antibiotics. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2016; 22(5): 232—237 (In Russ.). DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-232-237

For correspondence: Nina I. Gabrielian, doctor of medical sciences, head of the department of endotoxycosis and pyoseptic complications The academician Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, 123182, Moscow, Russia.
E-mail: Labgso@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 10.05.16

Accepted 26. 05.16

Введение

Инфекционные осложнения после трансплантации органов, в том числе у реципиентов после трансплантации печени и почек, ставят под угрозу выживаемость трансплантатов и являются одной из причин смерти реципиентов. У части пациентов развиваются инфекции, вызванные полирезистентными бактериями, такими как энтеробактерии, неферментирующие бактерии, энтерококки и золотистый стафилококк [1—3]. Это связано с особым контингентом больных (иммунокомпрометированных) и использованием инвазивных высокотехнологичных устройств и аппаратов.

Источником нозокомиальных инфекций послеоперационного периода может быть как эндогенная микрофлора пациентов (как правило, имеющих дисбактериозы желудочно-кишечного тракта), так и экзогенная микрофлора из окружающей среды. Трансмиссия микрофлоры осуществляется через различные объекты: руки и одежду медицинского персонала, аппараты искусственной вентиляции легких, всевозможные устройства и др. Среди грамположительных микроорганизмов в патогенетическом аспекте наиболее опасны метициллинрезистентные стафилококки, а среди грамотрицательных — патогены, вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [4—6].

Антибиотикорезистентность микробов-возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений приобретает с каждым годом все большее значение из-за трудностей подбора препаратов для антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии [7, 8]. Резистентность к антимикробным препаратам может изменяться в реальном периоде времени в зависимости от пейзажа микрофлоры и частоты использования антибиотиков.

В Федеральном научном центре трансплантологии выполняют операции по трансплантации многих солидных органов, в том числе печени, доли печени от родственного донора у детей, почек от трупного и родственного донора. Поэтому успешность антибактериальной терапии у таких больных зависит от оценки частоты распространения резистентных штаммов и подбора чувствительных к возбудителям препаратов.

Цель данной работы — изучить этиологию и частоту распространения нозокомиальных штаммов микробов в биосубстратах пациентов при возникновении инфекционных осложнений и уровень их резистентности к различным группам антибиотиков.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений и их чувствительности к антибиотикам у 99 больных после операций по трансплантации печени и почек за 2013 г. Выделены 3 группы пациентов: 1-я группа — больные, находящиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после указанных операций (17 человек), 2-я группа находилась в специализированном отделении

и состояла из 19 больных после ортотопической трансплантации печени и 23 человек после ортотопической трансплантации почек; 3-я группа (57 пациентов) — в отделении для больных после родственной трансплантации доли печени от живого родственного донора. Материалом для выделения микробов служили кровь, внутрисосудистые катетеры, отделяемое трахеи или бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), жидкость брюшной полости (из дренажей), моча. Биоматериал получали при инфекционных осложнениях от пациентов указанных групп и засеивали на кровяной агар, дифференциально-диагностические и селективные среды. Использовали среды Pronadisa (Испания). Идентификация проводилась на биохимических панелях автоматического бактериального анализатора Micro ScanWalkAway 96 plusSystem (Simens, США) и на панелях полуавтоматического бактериального анализатора BBLCrystalTMAutoreaderBectonDinkinson (США—Германия). Чувствительность выделенных штаммов условно-патогенных бактерий к антибиотикам определяли на комбинированных панелях бактериального анализатора MicroScanWalkAway 96 plusSystem, а также диско-диффузионным методом с использованием дисков BBL (США) в соответствии со стандартами CLSI. Диско-диффузионный метод учитывали на анализаторе Osiris (BioRad, Франция). Результаты чувствительности к антибиотикам выдавали с учетом интерпретации экспертных программ приборов, которые соответствуют стандартам CLSI. Бета-лактамазную активность — маркер множественной резистентности грамотрицательных бактерий и метициллинрезистентности стафилококков определяли экспертные программы анализаторов. Гемокультуры инкубировали в аппаратах BactAlert и Bactec с высевом при положительном результате на элективные питательные среды с последующей идентификацией. Результаты получали в интерпретации программ приборов в соответствии со стандартами CLSI.

Результаты и обсуждение

Пейзаж выделенных микробов обследованных групп пациентов из разных биосубстратов представлен в табл. 1 и 2.

Как видно из табл. 1, грамположительная микрофлора возбудителей послеоперационных осложнений, выделенная из биосубстратов, составила 60,8% (761 из 1285 штаммов), причем преобладали коагулазоотрицательные стафилококки (CNS) — 63,2%, составив 38,4% от пула всех патогенов. Энтерококки занимали второе место (28,7 и 17,4% соответственно.). *S.aureus* среди этого вида микроорганизмов изолировали всего в 8,1% случаев. Из биологических жидкостей CNS примерно с одинаковой частотой выделяли из крови, внутрисосудистых катетеров, жидкости брюшной полости (из дренажей), трахеальных катетеров и БАЛ (67, 73,1, 60,8 и 59,2% соответственно) и с меньшей частотой — из мочи. В тоже время из мочи изолировано больше энтерококков (54,9%), а *S.aureus* — из крови (10,3%) по сравнению с выделением из других биосубстратов.

Таблица 1
Спектр грамположительных микроорганизмов, выделенных из биологических субстратов

Биологические субстраты	Грамположительные			
	грамположительные микробы, количество	коагулазо-отрицательные стафилококки, количество	<i>S. aureus</i> количество	<i>Enterococcus</i> spp. количество
Кровь	233 66,2%	156 67,0%	24 10,3%	53 22,7%
Внутрисосудистые катетеры	193 71,2%	141 73,1%	13 6,7%	39 20,2%
Моча	82 49,4%	33 40,2%	4 4,9%	45 54,9%
Жидкость брюшной полости	148 57,8%	90 60,8%	12 8,1%	46 31,1%
Трахеальный катетер и бронхоальвеолярный лаваж	125 52,1%	74 59,2%	10 8,0%	41 32,8%
Всего...	781 60,8%	494 63,3%	63 8,1%	224 28,7%

Выделены 504 штамма грамотрицательных нозокомиальных микроорганизмов, что составило 39,2% всей микрофлоры. Особенности спектра грамотрицательной микрофлоры видны из табл. 2.

Среди грамотрицательной микрофлоры наибольшая часть приходилась на энтеробактерии (61%). Неферментирующие грамотрицательные бактерии составили 39%. Преобладающее число штаммов грамотрицательных бактерий выделено из трахеальных катетеров и бронхоальвеолярного лаважа, крови и внутрисосудистых катетеров (соответственно 47,9, 33,8 и 28,8%). Из всех грамотрицательных микробов доминирующими были *Klebsiella* spp. (29,8%) и *Acinetobacter* spp. (24,2%). С наибольшей частотой клебсиеллы изолировали из мочи (46,4%), ацинетобактерии — из внутрисосудистых катетеров и крови (35,9 и 30,3%). Значительную часть энтеробактерий, помимо клебсиелл, составили энтеробактерии (13,9%), причем с большей частотой они выделялись из мочи (23,8%). Из неферментирующих грамотрицательных бактерий *Ps.aeruginosa* найдены в 12,2%

случаев, с наибольшим содержанием в трахеальном секрете, энтеробактерии — в 13,9%.

Проанализирована антибиотикочувствительность основных представителей грамположительной микрофлоры — *CNS* и *Enterococcus* spp., выделенных от пациентов трех групп, к имипенему, меропенему, тигацилу, ванкомицину и линезолиду. Результаты показаны в табл. 3.

Оценка антибиотикочувствительности: высокая 70—100% штаммов, средняя 40—69%, низкая <40%.

Из таблицы 3 видно, что из 28 штаммов коагулазоотрицательных стафилококков, выделенных от больных ОРИТ (1-я группа), только 25% были чувствительны к меропенему и имипенему; 92,9% — линезолиду; 82,1% — ванкомицину, тигацилу — 64,3%. У штаммов стафилококков из отделения с трансплантацией печени и почек (2-я группа) также прослеживается низкая чувствительность *CNS* (28 штаммов) к карбапенемам — 21,4%, средняя — к тигацилу и высокая — к ванкомицину и линезолиду. Самая низкая чувствительность к меропенему и имипенему имела у штаммов коагулазоотрицательных стафилококков (48 штаммов) в 3-й группе больных (14,6%). Для энтерококков лучше проявил себя в ОРИТ линезолид и ванкомицин (100 и 60% соответственно) и рифампин (80%). К энтерококкам, выделенным из отделений, высокая антибиотикочувствительность отмечена у ванкомицина, средняя — у имипенема и тигацила у штаммов от пациентов 2-й группы (13 штаммов) и у ванкомицина, линезолида и тигацила (15 штаммов) — 3-й группы. При этом к карбапенемам имела низкая чувствительность, за исключением имипенема.

В целом можно отметить низкий процент чувствительных к меропенему и имипенему у штаммов коагулазоотрицательных стафилококков, высокий — к линезолиду и ванкомицину, средний — к тигацилу. Но уже ванкомицину стойчивые штаммы составляют 3,6—6,2%

Таблица 2
Спектр грамотрицательных микроорганизмов, выделенных из биологических субстратов

Биологический материал	Микрофлора (общее количество гр ⁺ и гр ⁻ штаммов)	Грамотрицательные						
		граммотрицательные микробы количество	<i>Ps. aeruginosa</i> , количество	<i>Acinetobacter</i> spp., количество	прочие неферментирующие грамотрицательные бактерии, количество	<i>Klebsiella</i> spp., количество	<i>Enterobacter</i> spp., количество	прочие <i>Enterobacteriaceae</i> , количество
Кровь	352	119 33,8%	8 6,7%	36 30,3%	12 10,1%	32 26,9%	19 16,0%	12 10,1%
Внутрисосудистые катетеры	271	78 28,8%	4 5,1%	28 35,9%	8 10,3%	17 21,8%	14 17,9%	7 9,0%
Моча	166	84 50,6%	4 4,8%	2 2,4%	0 0,0%	39 46,4%	20 23,8%	19 22,6%
Жидкость брюшной полости	256	108 42,2%	4 3,7%	25 23,1%	5 4,6%	36 33,3%	9 8,3%	29 26,9%
Трахеальный катетер и бронхоальвеолярный лаваж	240	115 47,9%	14 12,2%	31 27,0%	16 13,9%	26 22,6%	16 13,9%	12 10,4%
Всего...	1285	504 39,2%	34 6,7%	122 24,2%	41 8,1%	150 29,8%	78 15,5%	79 15,7%

Таблица 3

Чувствительность стафилококков и энтерококков к карбапенемам, линезолиду, ванкомицину, тигацилу

Группа	Меропенем	Имипенем	Линезолид	Ванкомицин	Тигацил
1-я группа:					
CNS	7/28 25%	7/28 25%	26/28 92,9%	23/28 82,1%	18/28 64,3%
<i>Enterococcus</i> spp.	1/5 20%	2/5 40%	5/5 100%	3/5 60%	2/5 40%
2-я группа:					
CNS	6/28 21,4%	6/28 21,4%	25/28 89,3%	27/28 96,4%	19/28 67,9%
<i>Enterococcus</i> spp.	5/13 38,5%	9/13 69,2%	11/13 84,6%	10/13 76,9%	7/13 53,8%
3-я группа:					
CNS	7/48 14,6%	7/48 14,6%	44/48 91,6%	45/48 93,8%	34/48 70,8%
<i>Enterococcus</i> spp.	6/15 40%	7/15 46,7%	14/15 93,3%	15/15 100%	12/15 80%

Примечание: в числителе — количество чувствительных штаммов, в знаменателе — общее число тестируемых штаммов.

штаммов, выделенных в отделениях, и 17,9% — в ОРИТ. К энтерококкам из карбапенемов только имипенем проявил среднюю чувствительность к штаммам, выделенным от больных в отделениях. Линезолид-резистентные штаммы среди штаммов CNS из ОРИТ составили 7,1%, а у пациентов 2 группы — 20,7%.

Из других групп антибиотиков штаммы CNS в ОРИТ были чувствительны к аминогликозидам — амикацину, нетилимицину — 78,6%, левофлоксацину — 64,3%, а также доксициклину, рифампину, фузидиевой кислоте. К остальным 18 антибиотикам разных групп отмечена множественная резистентность. Метициллин-резистентные штаммы CNS от больных 1-й группы составили 75%, 2-й группы — 78,6%, 3-й — 85,4%.

Во 2-й группе 68—78% (28 штаммов CNS) были чувствительны к доксициклину, рифампину, фосфомицину, амикацину, нетилимицину, левофлоксацину. Энтерококки характеризовались низкой чувствительностью к антибиотикам.

В 3-й группе в отношении CNS активным, помимо вышеуказанных, оказался цефотаксим, к которому были чувствительны 79,2% штаммов ($n = 48$); в отношении энтерококков чувствителен рифампин и амоксилав/клавулановая кислота (86,7 и 60% соответственно, $n = 15$).

Чувствительность грамотрицательных микробов к имипенему, меропенему и тигацилу показана в табл. 4.

Анализ показал, что к антибиотикам первого ряда, наиболее часто применяемым в ОРИТ, из 14 штаммов грамотрицательных бактерий были чувствительны к меропенему 21,4%, имипенему — 28,6%, а к тигацилу — 50%. Энтеробактеры чувствительны в 66,7% к меропенему и имипенему и в 100% — к тигацилу. В отделениях к меропенему и имипенему были чувствительны менее 50% штаммов *Ps.aeruginosa*. Из 27 протестированных штаммов энтеробактеров к имипенему чувствительны 70—85%, к меропенему — 43—55%, к тигацилу — 41,3%. Зарегистрирована полирезистентность в ОРИТ штаммов грамотрицательных бактерий, кроме полимик-

сина.

Энтеробактеров подавлял нетилимицин и амикацин (66,7% чувствительных штаммов). В отделениях «работающими» антибиотиками были для некоторых штаммов псевдомонад сульперазон, аминогликозиды и фторхинолоны — моксифлоксацин и левофлоксацин, полимиксин.

Представленные в табл. 5 результаты свидетельствуют о снижении чувствительности штаммов *Kl.pneumoniae* к карбапенемам, ранее считавшимся антибиотикам резерва и применявшимся чаще для лечения тяжелых пациентов, а не для стартовой терапии.

Наиболее низкая чувствительность наблюдалась к меропенему для штаммов, выделенных из крови, — всего 33,3%, и к имипенему — 53,3%. Достаточно высокая чувствительность имела у штаммов, изолированных из гемокультур и отделяемого трахеи, к тигацилу — 73,3 и 100% соответственно. Источником нозокомиальных клебсиелл является микробиота кишечника, что показано в нашей работе [9]. Клебсиеллы выделялись в 6—8 Ig/КОЕ/г у детей до операции трансплантации доли печени от родственного донора и, конечно,

они служили источником экзогенного инфицирования. Представляло интерес рассмотреть чувствительность эндогенных штаммов клебсиелл к меропенему, имипенему, тигацилу. Результаты исследования показали, что *Kl.pneumoniae* были чувствительны к имипенему в 80% (8/10), меропенему — в 70% (7/10), к дорипенему в 80% (8/10)). Сравнительные исследования антибиотикочувствительности одного из главных патогенов

Таблица 4

Чувствительность грамотрицательных бактерий к имипенему, меропенему и тигацилу в ОРИТ и отделениях

Антибиотики	Меропенем	Имипенем	Тигацил
1-я группа (ОРИТ):			
<i>Enterobacter</i> spp.	2/3 66,7%	2/3 66,7%	3/3 100%
<i>Kl.pneumoniae</i>	1/3 33,3%	2/3 66,7%	26/28 92,8%
<i>Burkholderia</i> spp.	0/1 0%	0/1 0%	1/1 100%
<i>Ps. aeruginosa</i>	1/3 33,3%	1/3 33,3%	0/3 0%
2-я группа:			
<i>Enterobacter</i> spp.	3/7 42,9%	6/7 85,7%	2/7 28,6%
<i>Burkholderia</i> spp.	0/1 0%	0/1 0%	1/1 100%
<i>Ps. aeruginosa</i>	1/3 33,3%	1/3 33,3%	0/3 0%
3-я группа:			
<i>Enterobacter</i> spp.	11/20 55%	14/20 70%	11/20 55%
<i>Ps. aeruginosa</i>	2/4 50%	2/4 50%	4/4 100%
<i>Acinetobacter</i> spp.	0/1 0%	0/1 0%	1/1 100%

Таблица 5

Чувствительность штаммов клебсиелл, выделенных из крови, мочи и трахеи больных в отделениях, к меропенему, имипенему, тигециклину

Биосубстрат	Антибиотики		
	меропенем	имипенем	тигацил
Кровь	5/15 33,3%	8/15 53,3%	11/15 73,3%
Отдел трахеи	4/5 80%	4/5 80%	5/5 100%
Моча	1/1 100%	7/9 77,7%	4/8 50%
Всего...	10/21 46,6%	19/29 65,5%	20/28 71,4%

нозокомиальных бактерий — клебсиелл, выделенных из крови, трахеи и мочи 2-й и 3-й групп показали, что клебсиеллы, изолированные из мочи ($n = 9$), обладают высокой чувствительностью к полимиксину (100% штаммов), нитроксолину (87,5%), к фосфомицину чувствительность составила 66,6%, а к тигацилу — 50%. К антибиотикам других групп имела низкая чувствительность. Антибиотикограммы клебсиелл из трахеи дали следующие результаты. К имипенему, меропенему чувствительность составила 80%, к полимиксину, тигацилу — 100%, к дорипенему — 40%, цефоперазон/сульбактаму — 33,3%. К антибиотикам других групп наблюдалась полирезистентность. Штаммы, вырабатывающие БЛРС, составили 74%.

Таким образом, основными возбудителями послеоперационных инфекционных осложнений в трансплантологическом стационаре являются грамположительные микробы (60,8% всех микроорганизмов), причем лидируют коагулазоотрицательные стафилококки (63,3%). Эти микробы с небольшими колебаниями одинаково часто выделялись из крови, внутрисосудистых катетеров, трахеальных катетеров, жидкости брюшной полости. Среди грамотрицательной микрофлоры наибольший удельный вес имели ацинетобактеры и клебсиеллы (24,2 и 29,8% соответственно). Ацинетобактеры по частоте изоляции из биосубстратов располагались следующим образом: внутрисосудистые катетеры, кровь, трахеальные катетеры. Наибольшее количество изолятов клебсиелл найдено в моче — 46,4%; энтеробактеров — в моче; внутрисосудистых катетерах и крови — 23,6, 17,9 и 16%; *Ps.aeruginosa* — в трахеальных катетерах и крови — 12,2 и 6,7%.

Анализ антибиотикочувствительности штаммов грамположительных патогенов в ОРИТ показал высокую резистентность *CNS* — 75% к меропенему и имипенему, в отделениях — 78,65—85,4%. Высокая чувствительность остается к линезолиду и ванкомицину, средняя — к тигацилу. У энтерококков отмечено 60% штаммов, резистентных к имипенему, и 80% — к меропенему. Линезолидрезистентные штаммы среди *CNS* из ОРИТ составили 7,1%. Высокая чувствительность *CNS* наблюдалась в ОРИТ к аминогликозидам (амикацину, нетилмицину — 78,6%), левофлоксацину — 64,3%, а также к доксициклину, рифампину. К остальным 18 антибиотикам разных групп отмечена множественная резистентность.

В ОРИТ зарегистрирована полирезистентность штаммов грамотрицательных бактерий, кроме полимиксина, включая цефалоспорины и фторхинолоны.

К меропенему и имипенему резистентны 78,6—71,4% штаммов соответственно, к тигацилу — 50%. Почти все изученные штаммы грамотрицательных бактерий вырабатывали БЛРС.

Известно, что инфекции, вызванные *Enterobacteriaceae* с БЛРС (БЛРС-Е), отягощают состояние пациентов после хирургических операций, обуславливая резистентность к цефалоспорином I—IV поколений и азтреонаму [7, 8, 10, 11]. Имеется ограниченное количество данных по влиянию этих осложнений на трансплантированных пациентов. В работе Е.В. Aquiar и соавт. наблюдали 759 реципиентов почек и 238 реципиентов печени, прооперированных с января 2000 г. по сентябрь 2008 г. в университетской клинике Рио-де-Жанейро, Бразилия [12]. Диагностированы 54 эпизода бактериемии, вызванной БЛРС-Е, у 39 (4%) пациентов. Смертность после первого эпизода бактериемии составила 26% и была связана с периодом нахождения пациентов на аппарате искусственной вентиляции легких; 13 эпизодов повторной бактериемии происходили у 8 (28%) из 29 пациентов, переживших первый эпизод; 2 (25%) пациента умерли в течение рецидива. Таким образом, БЛРС энтеробактерий отнесены к факторам тяжести и предикторам смертности у трансплантированных больных.

Из энтеробактерий клебсиеллы — наиболее частые возбудители инфекционных осложнений. Ввиду широкого применения меропенема и имипенема в лечении инфекционно-воспалительных осложнений, особенно в ОРИТ, клебсиеллы приобрели устойчивость к карбапенемам в результате выработки карбапенемаз. В силу этого формируются клоны панрезистентных штаммов, способные вызывать тяжелые инфекции и быстро распространяться. Так, при инфекциях верхних дыхательных путей у детей с тяжелой травмой, находящихся на аппарате искусственного кровообращения, из аспирата наиболее часто выделяли *Kl.pneumoniae* (45%) и *Acinetobacter baumannii* (27—37%) [13]. В этой клинике чувствительность к меропенему составила у *Ps.aeruginosa* 39,2%, *Acinetobacter baumannii* — 21,6%, *Kl.pneumoniae* — 82,6%. Уровень резистентности к меропенему у *Ps.aeruginosa*, *A.baumannii* и *Kl.pneumoniae* достигал 61, 25 и 78% соответственно. У штаммов *Kl.pneumoniae* выявлена карбапеназа ОХА — 48%.

Карбапенемы — основные антибиотики против внутрибрюшинных патогенов, но их эффект резко падает в связи с ростом устойчивости к данной группе препаратов, вырабатке карбапенемаз [14, 15]. *Kl.pneumoniae*, наряду с *Enterobacter spp.* обладают способностью к формированию вторичной резистентности к антибиотикам разных классов и входят в группу ESKAPE [16]. Наши результаты согласуются с приведенными данными. Достаточная чувствительность сохраняется к фторхинолонам и тигециклину, но известны возрастные ограничения в применении этих препаратов. Полученные данные указывают на низкую чувствительность основных патогенов к карбапенемам и, следовательно, на невозможность их использования в стартовой терапии.

Антибиотикотерапия должна быть строго индивидуальной для каждого пациента.

Заключение

Ретроспективный анализ возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию печени и почек, показал, что из 1285 идентифицированных штаммов микробов 60,8%

составила грамположительная микрофлора с преобладанием коагулазоотрицательных стафилококков и энтерококков. Установлена различная частота выделения условно-патогенных бактерий из различных биосубстратов. Из пула грамотрицательных микроорганизмов (504 штамма, или 39,2%) наибольшую часть представляли энтеробактерии (61%). Среди энтеробактерий доминировали клебсиеллы; среди неферментирующих грамотрицательных бактерий — ацинетобактеры. Клебсиеллы с наибольшей частотой выделялись из мочи (46,4%), ацинетобактеры — из внутрисосудистых катетеров и крови (35,9 и 30,3%).

При анализе антибиотикограмм возбудителей инфекционных осложнений отмечен низкий уровень чувствительности штаммов как грамположительных, так и грамотрицательных микробов, выделенных от пациентов в ОРИТ и отделениях, к карбапенемам, средний уровень чувствительности — к тигацилу высокий у грамположительных бактерий — к линезолиду и ванкомицину. В целом отмечена полирезистентность штаммов. Выявлены различия в антибиотикочувствительности для штаммов патогенов, выделенных в ОРИТ и специализированных отделениях. Полученные данные могут быть использованы для коррекции применения антибиотиков в профилактике и терапии послеоперационных инфекционных осложнений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 3—6, 8—16 см. References)

1. Готье С.В., ред. *Инфекции в трансплантологии*. Москва-Тверь: Издательство «Триада»; 2010.
2. Габриэлян Н.И. Гнойно-септические осложнения в трансплантологии и кардиохирургии: эпидемиология и профилактика. В кн.: Готье С.В., ред. *Трансплантология: итоги и перспективы*. 2011 год. Том III. М.; 2012: 68—114.
7. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Драбкина И.В., Спирина Т.С., Цирульников О.М. Возбудители бактериемий и микробиота толстого кишечника у реципиентов донорской печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; (4): 20—4.

REFERENCES

1. Got'e S.V., ed. *Infections in Transplantology [Infektsii v transplantologii]*. Moskva-Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2010. (in Russian)
2. Gabrielyan N.I. Septic complications in transplantation and cardiac surgery: epidemiology and prevention. In: Got'e S.V., ed. *Transplantation: Results and Prospects*. 2011. Volume III [Transplantologiya: itogi i perspektivy. 2011 god. Tom III]. Moscow; 2012: 68—114. (in Russian)
3. Narciso-Schiavon J.L., Borgonovo A., Marques P.C., Tonon D., Ban-sho E.T., Maggi D.C. et al. Enterococcus casseliflavus and Entero-

- coccus gallinarum as causative agents of spontaneous bacterial peritonitis. *Ann. Hepatol.* 2015; 14(2): 270—2.
4. Martin-Gandul C., Mueller N.J., Pascual M., Manuel O. The Impact of Infection on Chronic Allograft Dysfunction and Allograft Survival After Solid Organ Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2015; 15(12): 3024—40.
5. Aguiar E.B., Maciel L.C., Halpern M., de Lemos A.S., Ferreira A.L., Basto S.T. et al. Outcome bacteremia caused by extended — spectrum β — lactamase-producing Enterobacteriaceae after solid organ transplantation. *Transplant. Proc.* 2014; 45(6): 1753—6.
6. Gallagher L.A., Ramage E., Weiss E.J., Radey M., Hayden H.S., Held K.G. et al. Resources for Genetic and Genomic Analysis of Emerging Pathogen *Acinetobacter baumannii*. *J. Bacteriol.* 2015; 197(12): 2027—35.
7. Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Drabkina I.V., Spirina T.S., Tsurul'nikova O.M. The causative agents of bacteremia and microbiota of the large intestine in recipients of donor liver. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2014; (4): 20—4. (in Russian)
8. Lee C.S., Vasoo S., Hu F., Patel R., Doi Y. Klebsiella pneumoniae ST147 coproducing NDM-7 carbapenemase and RmtF 16S rRNA-methyltransferase in Minnesota. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(11): 4109—10.
9. Lanini S., Costa A.N., Puro V., Procaccio F., Grossi P.A., Vespasiano F. et al. Incidence of carbapenem-resistant gram negatives in Italian transplant recipients: a nationwide surveillance study. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0123706.
10. Linares L., Cervera C., Cofan F., Ricart M.J., Esforzado N., Torregrosa V. et al. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2007; 39(7): 2222—4.
11. Linares L., Cervera C., Hoyo I., Sanclemente G., Marco F., Cofan F. et al. Klebsiella pneumoniae infection in solid organ transplant recipients: epidemiology and antibiotic resistance. *Transplant. Proc.* 2010; 42(8): 2941—3.
12. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18(3): 268—81.
13. Hamandi B., Holbrook A.M., Humar A., Brunton J., Papadimitropoulos E.A., Wong G.G. et al. Delay of adequate empiric antibiotic therapy is associated with increased mortality among solid-organ transplant patients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9(7): 1657—65.
14. Li H., Liu F., Zhang Y., Wang X., Zhao C., Chen H. et al. Evolution of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* revealed through whole-genome sequencing and comparative genomic analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(2): 1168—76.
15. Levesque E., Suet G., Merle J.C., Compagnon P., Amathieu R., Feray C. et al. Candida vascular complication in a liver transplant recipient due to yeast contamination of preservation solution. *Transpl. Infect. Dis.* 2014; 16(5): 827—9.
16. Kawecki D., Pacholczyk M., Lagiewska B., Sawicka-Grzelak A., Durlak M., Mlynarczyk G. et al. Bacterial and fungal infections in the early post-transplantation period after liver transplantation: etiologic agents and their susceptibility. *Transplant. Proc.* 2014; 46(8): 2777—81.