

## БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Ватазин А.В., Русанова Е.В., Зулкарнаев А.Б., Палиенко А.В., Крстич М.

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

Исследована бактериальная флора в различных биологических средах при инфекционных осложнениях у реципиентов почечного трансплантата. Установлено, что характер флоры сильно зависит от локализации процесса. Грамположительные и грамотрицательные бактерии встречаются примерно в равных соотношениях с незначительным преобладанием грамположительной флоры. Выделенные бактерии в большинстве случаев обладали выраженной поливалентной резистентностью к антибиотикам. В результате проведенного анализа предложены рекомендации по рациональной антибиотикотерапии различных бактериальных инфекций.

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

## BACTERIAL INFECTIONS IN RECIPIENTS OF RENAL ALLOGRAFT

Vatazin A.V., Rusanova E.V., Zulkarnaev A.B., Palienko A.V., Krstich M.

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

The study is devoted to analysis of microflora spectrum in various biological materials in patients after renal transplantation. The character of the flora is strongly dependent on the infectious process localization. Gram-positive and gram-negative bacteria are found in approximately equal proportions with a slight predominance of gram-positive flora. Isolated bacteria in most cases had pronounced polyvalent antibiotic resistance. The performed analysis substantiated recommendations for rational antibiotic therapy of various bacterial infections.

*Key words:* kidney transplantation, bacterial infection, antibiotic sensitivity, resistance to antibiotics.

Известно, что лечение бактериальных инфекций у реципиентов почечного трансплантата представляет собой крайне сложную задачу, что обусловлено постоянным приемом иммуносупрессивной терапии. Своевременность и эффективность лечения гнойно-септических осложнений после трансплантации почки во многом определяет дальнейшую судьбу как трансплантата, так и реципиента. Данная проблема приобретает еще большую актуальность ввиду роста резистентности нозокомиальной микрофлоры в трансплантологических центрах из-за необходимости частого назначения антибиотиков группы резерва у больных на фоне комплексной иммуносупрессии и большего «стажа» применения антибиотиков у больных, ожидающих трансплантацию почки на гемо- или перитонеальном диализе.

Следует отметить, что в отношении длительной антибактериальной терапии у авторов нет одно-

значной позиции. Так, de Souza et al. считают, что улучшение результатов лечения путем пролонгирования антибактериальной терапии является порочным методом, поскольку неизбежно ведет к росту резистентности микрофлоры [4]. Ei Amari et al. считают, что следует ограничить применение антибиотиков при бессимптомной бактериурии у реципиентов почечного трансплантата [5]. При этом Green et al. установили, что длительная антибактериальная профилактика снижает риск послеоперационной бактериурии на 87% [6].

Linares et al. проанализировали распространенность антибиотикорезистентности 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*

Статья поступила в редакцию 21.06.12 г.

**Контакты:** Крстич Миролюбов, м. н. с. хирургического отделения органного донорства.

**Тел.** +7-926-284-04-59, **e-mail:** dolce-vita07@mail.ru

*la spp.*, *Citobacter 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 [7].

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, у пациентов со стойким иммунодефицитом чаще высевается грамположительная флора, имеющая множественную антибиотикорезистентность [2].

Как известно, 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 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 абсцесса), 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, Сабуру, тиогликолевая среда. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами. Результаты выражали в колониеобразующих единицах на миллилитр. 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 образцах (39%) роста микрофлоры не отмечено. В 593 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.

Доля встречаемости в монокультуре составила 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 3 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, экставазация 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 ста-

филококки, половина из которых приходилась на *S. haemolyticus*. Ведущими среди энтеробактерий были *Klebsiella pneumoniae* (20%), а среди неферментирующих грамотрицательных бактерий – *Acinetobacter spp.* (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 ассоциации, 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, анализ микрофлоры, выделенной из различных видов материала у пациентов после трансплантации почки, показал 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 [8, 9]. 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 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 видами грамположительных бактерий – энтерококками и стафилококками.

Следующим этапом работы явился анализ чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам (рис. 1).

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.

Следует отметить, что рис. 1 недостаточно адекватно отражает реальную картину чувствительности к применяемым антибактериальным препаратам, поскольку применяется значительно больше препаратов, а в представленных данных не учитывается клинический эффект на них. Однако эта таблица весьма презентабельно отражает чувствительность микрофлоры к антибиотикам «первого ряда».

Подбор эмпирической антибактериальной терапии основывается, как правило, 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 (рис. 2).

Как следует из графика, 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 были чувствительны к амоксиклаву и кларитромицину, меропенему и имипенему.

В лечении раневой инфекции весьма эффективными препаратами были карбапенемы и доксициклин, офлоксацин и кларитромицин. Грамположи-



Рис. 1. Чувствительность различных бактерий к антибиотикам. А – *Enterococcus*, Б – *Staphylococcus*, В – *Klebsiella*, *E. coli*. Чувствительность к антибиотику: красный – отсутствует, желтый – умеренная, зеленый – высокая

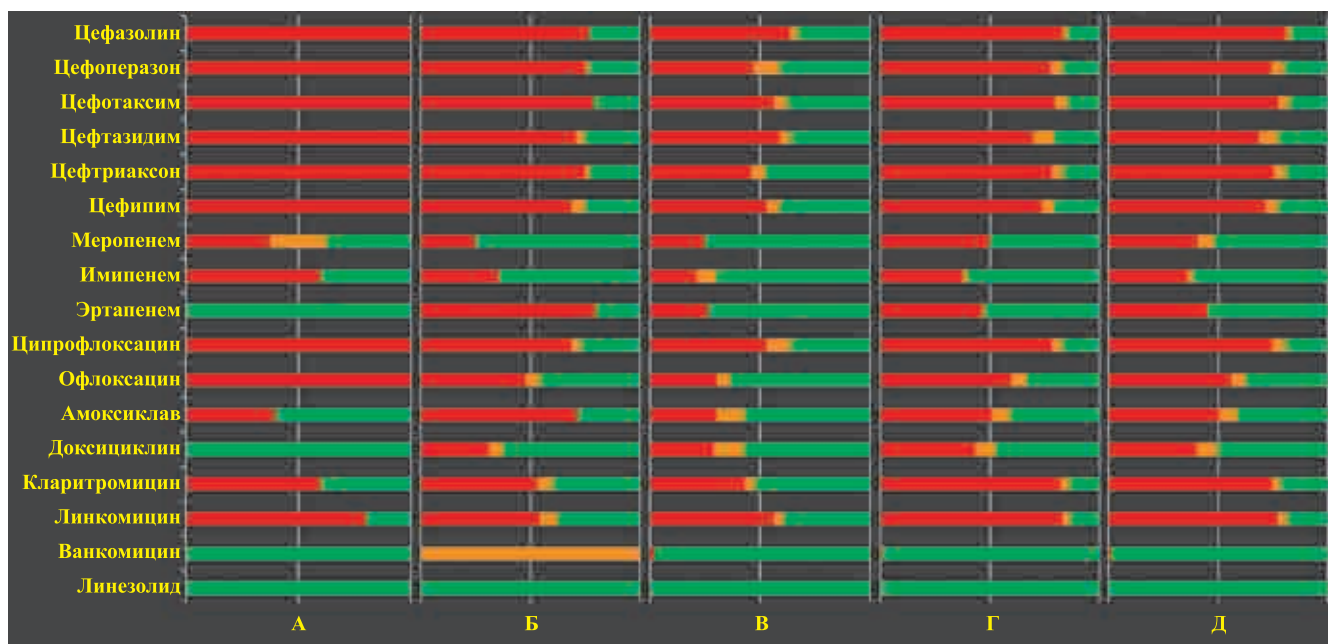


Рис. 2. Чувствительность к антибиотикам микрофлоры (в зависимости от локализации очага). А – кровь, Б – рана, В – мокрота, Г – моча, Д – всего. Чувствительность к антибиотику: красный – отсутствует, желтый – умеренная, зеленый – высокая

тельная флора имела умеренную чувствительность к ванкомицину и высокую к линкомицину, а половина возбудителей были чувствительны к линкомицину.

При анализе чувствительности возбудителей установлено, что выявляемая флора более 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 ненамного превосходит чувствительность к офлоксацину, амоксиклаву, доксициклину и кларитромицину.

При подозрении на наличие ангиогенного сепсиса оправданным 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.

Таким образом, проведенное исследование и клинические наблюдения свидетельствуют о вы-

сокой степени антибиотикорезистентности возбудителей различных бактериальных инфекций у реципиентов почечного трансплантата. В связи с тем что эмпирическая антибактериальная терапия с применением современных антибиотиков не всегда сопровождается клиническим эффектом, часто возникает необходимость в применении методов экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении инфекций. При лечении грамотрицательного сепсиса высокоэффективной является селективная адсорбция эндотоксина. Остановить прогрессирование системной воспалительной реакции можно путем неселективной сорбции цитокинов. Причем данная процедура эффективна при сепсисе, вызванном возбудителем любой этиологии. Различные методы экстракорпоральной гемокоррекции, вмешиваясь в каскад патогенетических реакций и предупреждая прогрессирование системной воспалительной реакции, позволяют значительно улучшить результаты лечения сепсиса у реципиентов почечного аллотрансплантата даже в тех случаях, когда высеваемая флора недостаточно чувствительна к применяемым антибиотикам.

## ВЫВОДЫ

Сделанные в прошлом веке прогнозы относительно появления новых, высокоэффективных антибиотиков сбылись лишь отчасти. Налицо факт того, что развитие бактериальной инфекции после трансплантации почки по-прежнему представляет собой серьезную проблему в связи с развитием резистентности даже к относительно новым антибиотикам. Различная чувствительность возбудителей требует дифференцированного назначения антибиотиков. Принципы эмпирической антибактериальной терапии требуют частичного пересмотра.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора. Методические документы. Т. 2. № 24.
2. Домникова Н.П., Крайнева Л.Е., Брякотнина Е.В., Дюбанова Г.А. Структура и антибиотикорезистентность возбудителей бактериемии у иммунокомпрометированных больных // 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. de Souza R.M., Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient // Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008. Vol. 4. № 5. P. 252–264.

5. *Ei Amari E.B., Hadaya K., Bühler L. et al.* Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26. № 12. P. 4109–4114.
6. *Green H., Rahamimov R., Gafter U. et al.* Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis // *Transpl. Infect. Dis.* 2011. Vol. 13. № 5. P. 441–447.
7. *Linares L., Cervera C., Cofán F. et al.* Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation // *Transplant. Proc.* 2007. Vol. 39. № 7. P. 2222–2224.
8. *Linares L.* 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. № 8. P. 2941–2943.
9. *Silva Jr.M.* 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. № 5. P. 581–587.