

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-56-64

ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИЙ В ЦЕНТРЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ДИАЛИЗА. АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЗА ВОСЕМНАДЦАТЬ ЛЕТ (1998–2015)

А.В. Ватазин¹, А.Б. Зулкарнаев¹, Е.В. Русанова², Н.Е. Будникова¹

¹ Хирургическое отделение трансплантологии и диализа ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

² Лаборатория клинической микробиологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Цель: проанализировать динамику микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам у пациентов центра трансплантологии и диализа. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты посевов 1282 пациентов с 5-й стадией хронической болезни почек (реципиенты почечного трансплантата и диализные пациенты) за 1998–2015 годы: 1998–2003 («2003» период), 2008–2011 («2011» период) и 2012–2015 («2015» период). Биоматериал: моча, кровь, раневое отделяемое, мокрота. **Результаты.** Частота встречаемости (доля от общего числа посевов) грамотрицательных, грамположительных бактерий и грибов составила в «2003»: 38, 56, 7% соответственно; в «2011»: 48, 69, 13%; в «2015»: 61, 54, 18%. Значительно повысилась встречаемость грамотрицательных бактерий в крови: «2003» – 22%, «2011» – 13%, «2015» – 45%. Частота встречаемости грибов рода *Candida* растет в мокроте (15, 33, 41%) и моче (8, 14, 18%) за 2003, 2011, 2015-й периоды соответственно. Видовой состав флоры также значительно изменился. В «2003» доли *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* были 50 и 33%, в «2015» – 34 и 53% соответственно. Доли *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* были в «2003» 32, 21, 15, 11% соответственно, а в «2015» – 17, 32, 9, 22% соответственно. Выросла доля «проблемных» родов грибов рода *Candida*: *C. glabrata* и *C. krusei*. Их общая доля выросла с 26 до 38% (2003–2015). Отмечается значительный рост резистентности к антибиотикам, который наиболее выражен у *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter spp.* Все грамположительные бактерии в «2003» были чувствительны к ванкомицину и линезолиду, а в «2015» уже 6% *Enterococcus* были резистентны к ванкомицину. **Заключение.** Микробный пейзаж подвержен значительным изменениям. Этот факт, а также растущая резистентность к антибактериальным препаратам диктуют необходимость периодического анализа бактериальной микрофлоры.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, бактерии, инфекция, резистентность к антибиотикам, бактериальная флора, кандида.

BACTERIAL AND FUNGAL PATHOGENS IN THE TRANSPLANTATION AND DIALYSIS CENTER. ANALYSIS FOR EIGHTEEN YEARS (1998–2015)

A.V. Vatazin¹, A.B. Zulkarnaev¹, E.V. Rusanova², N.E. Budnikova¹

¹Surgical Division of Transplantation and Dialysis of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Russian Federation

²Laboratory of Clinical Microbiology of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Russian Federation

Aim: to analyze the dynamics of the microflora and its sensitivity to antibiotics in patients of dialysis and transplantation center. **Materials and methods.** We have examined the bacteriological test results of 1282 patients with chronic kidney disease, stage 5 (renal transplant recipients and dialysis patients) in 1998–2015: 1998–2003

Для корреспонденции: Зулкарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 6. Тел.: (916) 705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

For correspondence: Zulkarnaev Aleksey Batyrgaraevich. Address: Building 6, 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: (916) 705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

(«2003» period), 2008–2011 («2011» period) and 2012–2015 («2015» period). Biomaterial: urine, blood, wound effluent, sputum. **Results.** The incidence (share of all samples) of gram «-», gram «+» and fungi was 38, 56, 7% for «2003» period; 48, 69, 13% for «2011» period; 61, 54, 18% for «2015» period. The incidence of gram «-» in blood has significantly increased: 22% in «2003», 13% in «2011», and 45% in «2015», respectively. The incidence of *Candida* fungi is growing in sputum and urine: 15, 33, 41% and 8, 14, 18% (in 2003, 2011, 2015 respectively). The species composition of the flora has also significantly changed. In «2003» the shares of *Staphylococcus spp.* and *Enterococcus spp.* were 50 and 33%, in «2015» – 34 and 53% respectively. The shares of *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* were in «2003» 32, 21, 15, 11% respectively, and in «2015» – 17, 32, 9, 22%, respectively. The share of a «problem» genus of *Candida*: *C. glabrata* and *C. krusei* has significantly increased. Their combined share increased from 26 to 38% (2003–2015). There was a significant increase in antibiotic resistance, which is mostly pronounced in *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* and *Acinetobacter spp.* All gram «+» bacteria in «2003» were susceptible to vancomycin and linezolid, but in «2015» 6% of *Enterococcus* were resistant to vancomycin. **Conclusion.** Bacterial profile has significantly changed. Regular analysis of the bacterial flora is necessary due to the growing antibiotic resistance.

Key words: chronic kidney disease, bacteria, infection, antibiotic resistance, bacterial flora, *Candida*.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема эффективного лечения инфекций, вызванных госпитальными штаммами бактерий, а также грибами, стоит очень остро. При этом пациенты со стойкими нарушениями иммунитета – наиболее проблемная в этом отношении группа. К таким больным могут быть отнесены пациенты, получающие диализ, а также реципиенты почечного трансплантата [1, 2].

Причиной являются стойкие нарушения иммунного гомеостаза, дистрофия и снижение регенеративной способности тканей, длительное состояние анурии, терапия глюкокортикостероидами, а также большой «стаж» антибактериальной терапии в прошлом и частые госпитализации в хирургические и урологические стационары и др. [3–5].

Инфекции остаются одной из основных причин смерти пациентов, получающих различные виды заместительной почечной терапии – гемодиализ, перитонеальный диализ, а также после трансплантации почки [6, 7]. При этом наиболее часто возбудителем инфекции выступают бактерии [8].

Инфекции мочевых путей являются одним из самых частых инфекционных осложнений у больных с хронической болезнью почек. Как правило, возбудителями являются кишечная палочка, клебсиелла и стафилококки [9–11]. Однако проведенный нами ранее анализ показал несколько иные результаты [12].

При этом у бактерий достаточно часто наблюдается множественная антибактериальная устойчивость. Это значительно ухудшает результаты лечения и накладывает на здравоохранение значительное финансовое бремя. Растущая резистентность возбудителей инфекций требует постоянного анализа состава и чувствительности микрофлоры.

Проанализировав подобные работы, мы можем заключить, что динамика микрофлоры в большинстве урологических центров, занимающихся лечением таких пациентов, пусть и не совсем синхронна, но

в значительной мере следует одной тенденции. Наблюдается постепенный, но монотонный рост резистентности к антибиотикам, увеличение доли грамотрицательных бактерий среди возбудителей и др. [13]. Среди таких работ наиболее интересны исследования, описывающие длительный период наблюдения и включающие большое количество пациентов [14, 15]. Таким образом, периодический анализ особенностей микробного пейзажа может дать объективное представление о современном состоянии проблемы и способствовать улучшению результатов лечения.

Цель: проанализировать динамику видового состава и чувствительности к антибиотикам микрофлоры у пациентов центра трансплантологии и диализа за восемнадцатилетний период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты микробиологического исследования 1282 пациентов с 5-й стадией хронической болезни почек (реципиенты почечного трансплантата и диализные пациенты), которые находились на стационарном лечении в 1998–2015 гг. Исследования биоматериала были выполнены в связи с подозрением на инфекцию на основании клинических и лабораторных данных. Были диагностированы пиелонефрит, бактериальная пневмония или пневмония смешанной природы, катетер-ассоциированный ангиосепсис, инфекции послеоперационной раны и ложа трансплантата, неспецифические воспалительные хирургические заболевания и др. Материалом для анализа служили: моча (6501 проба), кровь (1081 проба), раневое отделяемое и отделяемое из дренажей (912 проб – далее «рана»), мокрота и материал, полученный в результате бронхо-альвеолярного лаважа (501 проба – далее «мокрота»).

Мы выделили 3 временных интервала: 1998–2003 гг. (далее – 2003), 2008–2011 гг. (далее – 2011), 2012–2015 гг. (далее – 2015).

Взятие проб, первичный посев клинического материала и идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялись согласно утвержденным нормативным документам. Первичный посев мочи, раневого отделяемого и мокроты осуществляли количественным методом на плотные питательные среды: агар с 5% кровью барана, желточно-солевой агар по Чистовичу, Эндо, Сабуро, тиогликолиевая среды. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами. Исследование крови проводили качественным методом с использованием аппарата «Bactec» с прилагающимися к нему стандартизированными питательными средами («Bacton Dickinson», США). Антибиотикочувствительность определяли диско-диффузионным методом.

Исследовали эффективность цефалоспоринов первого (цефазолин и цефалексин), второго (цефаклор, цефуроксим и цефамандол), третьего (цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим и цефтриаксон) и четвертого поколений (цефепим); карбапенемов – имипенема, меропенема, а в поздние периоды – эртапенема и дорипенема; аминогликозидов второго (гентамицин и тобрамицин) и третьего (амикацин) поколений; тетрациклинов (доксициклин и тигециклин); 14-членных макролидов (кларитромицин и эритромицин); фторхинолонов первого (пемфлоксацин, офлоксацин и ципрофлоксацин) и третьего (левофлоксацин) поколений; комбинированных препаратов (амоксциллин + клавулановая кислота, пиперациллин + тазобактам, цефоперазон + сульбактам); ванкомицина, линезолида, рифампицина и линкомицина. Чувствительность к ряду антибиотиков – линезолиду, ванкомицину, линкомицину, 14-членным макролидам определяли только у грамположительных бактерий.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика микрофлоры

Доля положительных посевов постепенно снижается с 75 до 61 и 57% (2003, 2011, 2015). Это, вероятно, вызвано расширением показаний к проведению бактериологического исследования, поскольку общая частота развития инфекций, а также летальности, связанной с инфекционными осложнениями, остается относительно стабильной. Доля образцов крови с ростом бактерий или грибов в крови значительно выросла к 2015 г.: 6% в период 2003, 5% – 2011 и 11% – 2015. Главным образом мы связываем это с более активным использованием центральных венозных катетеров в прошлые годы, в том числе катетеров длительного стояния. Доля положительных результатов посевов мокроты несколько снизилась, после чего оставалась на прежнем уровне: 100, 88, 84%; а раневого отделяемого и мочи – имеет достаточно монотонную тенденцию к постепенному снижению: 48, 46, 43% и 77, 75, 71% (2003, 2011, 2015 соответственно).

Общая характеристика характера микрофлоры приведена на рис. 1, где столбцами показана относительная доля (соотношение) грамотрицательных, грамположительных бактерий и грибов, а в таблице приведены абсолютные доли посевов, где встречается данный возбудитель. Поскольку часто флора имела смешанный характер, сумма в столбцах таблицы может превышать 100%.

За анализируемый период времени прослеживается монотонный рост доли грибов (около 98% из которых составили грибы рода *Candida*). В период с 2003-го по 2015 г. их доля увеличилась более чем в два раза. Помимо этого доминирование грамположительной флоры сменилось доминированием

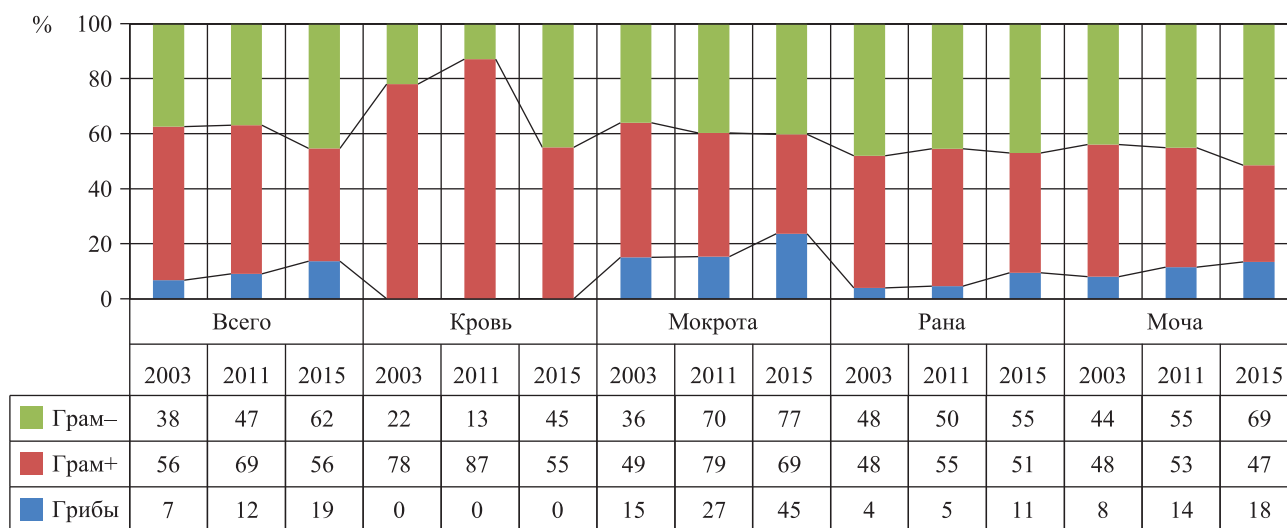


Рис. 1. Общая динамика характера микрофлоры

Fig. 1. The overall dynamics of the microflora character

грамотрицательной. При этом доля грамотрицательных бактерий в крови сначала снизилась, а потом значительно увеличилась: 22, 13, 45%.

В мокроте частота встречаемости грибов была выше, чем в других биологических средах.

Динамика характера микрофлоры представлена на рис. 2, а на рис. 3 детально проанализирована динамика микробных ассоциаций.

Несмотря на рост общей доли грибов в посевах, в монокультуре они встречаются редко (4%).

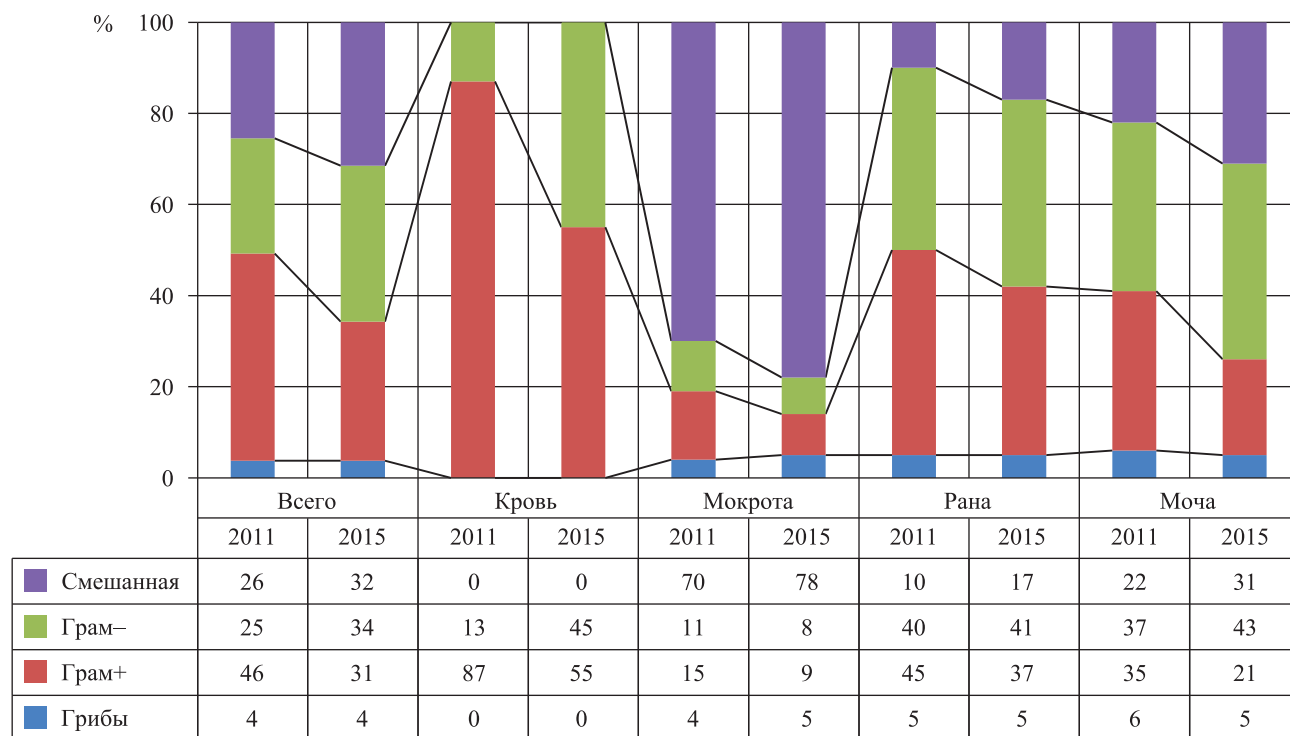


Рис. 2. Динамика характера микрофлоры в различных биологических средах

Fig. 2. The dynamics of character of the microflora in various biomaterials

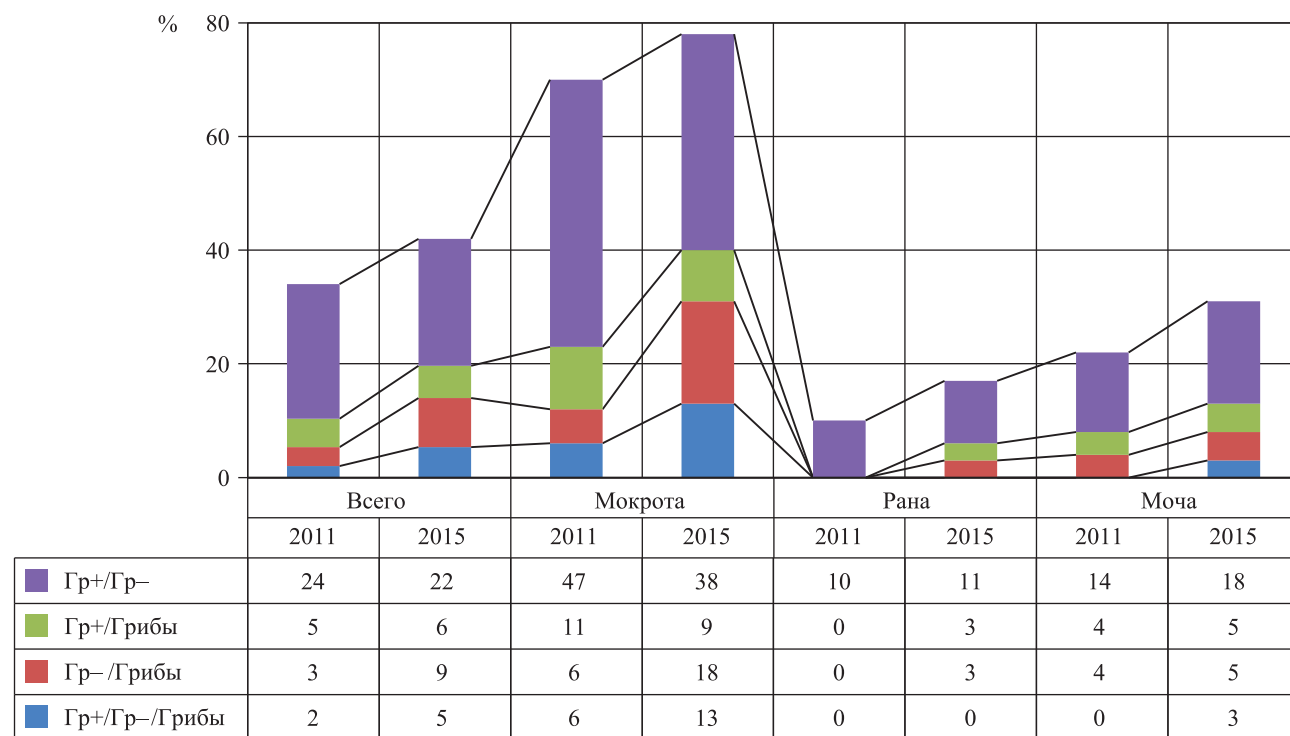


Рис. 3. Динамика характера микробных ассоциаций в различных биологических средах

Fig. 3. The dynamics of character of microbial associations in various biological environments

При этом обращает на себя внимание растущая доля смешанной флоры при респираторных заболеваниях.

Большая часть микробных ассоциаций включала грибы. При этом значительно увеличилась доля ассоциаций с грамотрицательными бактериями.

Видовой состав микрофлоры

Помимо изменения характера микрофлоры значительно изменился ее видовой состав – как грам-

отрицательных (рис. 4) и грамположительных (рис. 5) бактерий, так и грибов (рис. 6).

Общее соотношение неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) и энтеробактерий остается относительно стабильным с небольшим ростом доли последних – 67%/33%, 65%/35%, 62%/38% (2003, 2011 и 2015 соответственно). Однако среди НГОБ доминирование *E. coli* сменилось доминированием *Klebsiella*, а среди энтеробактерий доминирование *P. aeruginosa* сменилось доминиро-

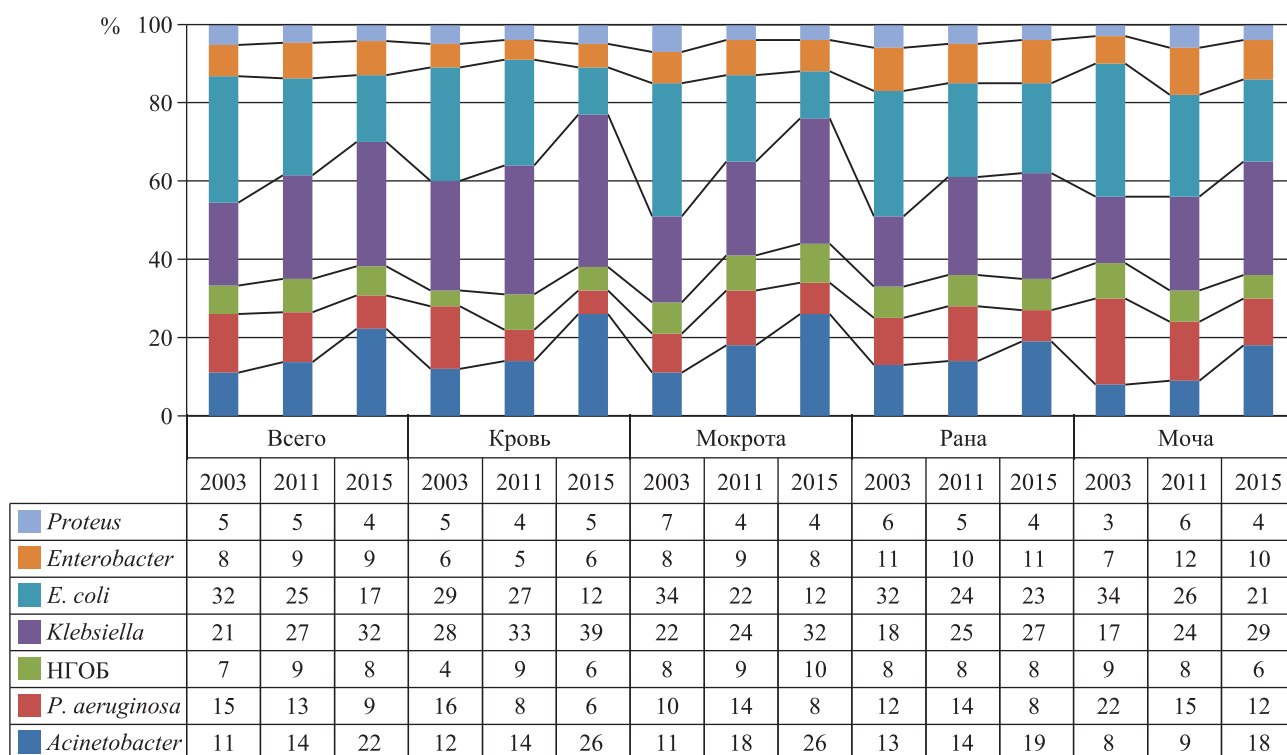


Рис. 4. Видовой состав грамотрицательной флоры

Fig. 4. The species composition of gram-negative flora

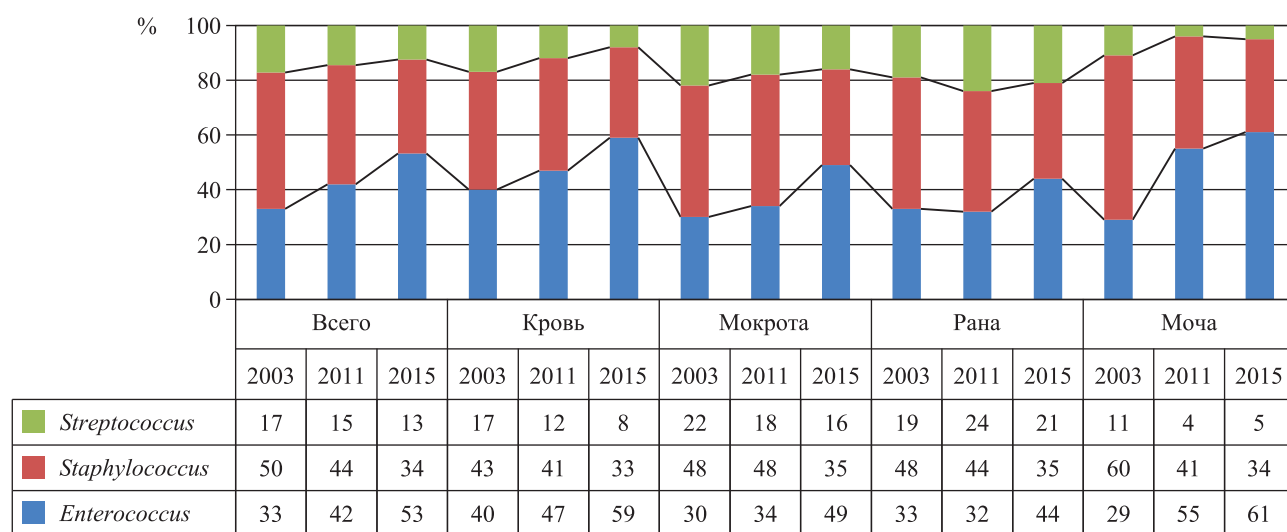


Рис. 5. Видовой состав грамположительной флоры

Fig. 5. The species composition of the gram-positive flora

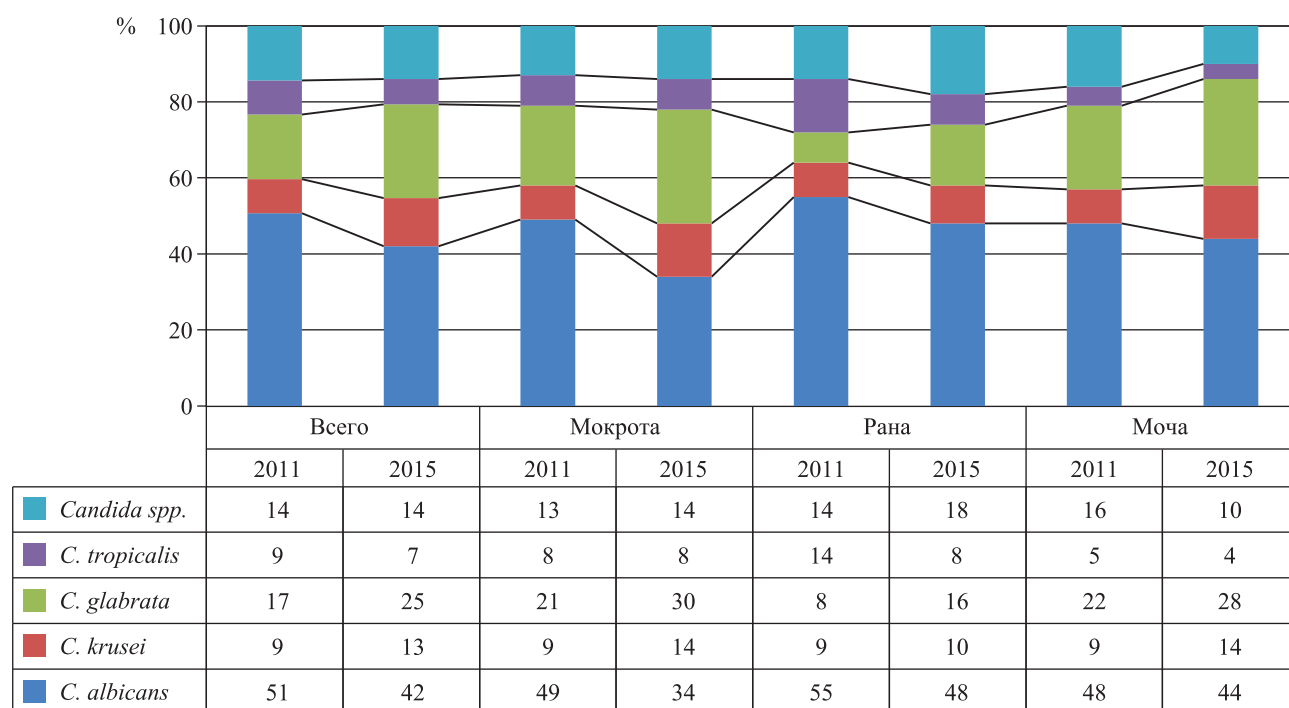

 Рис. 6. Видовой состав грибов рода *Candida*

 Fig. 6. Species of the *Candida*

ванием *Acinetobacter*. Причем эта динамика прослеживается во всех средах.

Нечто подобное произошло и в составе грамположительной флоры: доминирование *Staphylococcus* сменилось доминированием *Enterococcus*.

Среди стафилококков по-прежнему доминируют коагулазонегативные, в то же время доля золотистого стафилококка в период 2011–2015 выросла более чем в два раза – с 7 до 16%.

В период 1998–2003 идентификация грибов рода *Candida* до вида не проводилась, поэтому данные представлены только в более поздние периоды. Проблема кандидоза при лечении госпитальных инфекций стоит очень остро, особенно это касается больных с иммунодепрессией. Обращает на себя внимание рост частоты встречаемости «проблемных» видов – *C. glabrata* и *C. krusei*. Их общая доля выросла в полтора раза (2011–2015).

Чувствительность к антибиотикам

Наблюдается рост устойчивости к большинству антибиотиков.

Все грамположительные бактерии сохраняют высокую чувствительность к ванкомицину и линезолиду. Причем если все грамположительные бактерии в 2003–2011 гг. были в 100% случаев чувствительны к ванкомицину, то к 2015 г. 6% энтерококков были резистентны к этому антибиотику.

Стрептококки остаются самой чувствительной к антибиотикам грамположительной флорой: сохраняется высокая чувствительность к антибиотикам,

причем в настоящее время (по сравнению с периодом 1998–2003) она даже несколько выросла. Практически ко всем антибиотикам чувствительность остается на уровне 85–95%. Исключением являются ципрофлоксацин и доксициклин, чувствительность к которым снизилась с 73 и 71% до 64 и 61% соответственно, а также тетрациклины, чувствительность к которым сохранялась на уровне 25–35%.

Стафилококки к 2003 г. обладали недостаточной чувствительностью к 1–4-му поколениям цефалоспоринов (особенно к поздним поколениям) – 35–45%, и эта тенденция сохранялась и в более поздние сроки (2003–2015: 45–50%, 35–45% соответственно). Чувствительность к карбапенемам была относительно стабильна и составляла ≈ 55–65%. Среди тетрациклинов самым эффективным препаратом был тигециклин (80%). Доксициклин был менее эффективен (45–50%). Такой же эффективностью обладали часть макролидов – кларитромицин и эритромицин (исследование эффективности 15- и 16-членных препаратов не проводилось). Ципрофлоксацин обладал также невысокой эффективностью (30–35% на всем сроке). Другие фторхинолоны (левофлоксацин и офлоксацин) обладали средней эффективностью, которая оставалась стабильной – 45–55%. Высокоэффективными антибиотиками, помимо линезолида и ванкомицина, были сульперазон, тигециклин, тазоцин, амикацин, амоксициклав, чувствительность к которым сохраняется на уровне 75–80%. Таким образом, несмотря на монотонную тенденцию к снижению чувствительности стафи-

лококков к антибиотикам, процесс этот протекает достаточно медленно. Существует множество высокоэффективных препаратов.

Энтерококки были самой неблагоприятной грамположительной флорой и отличались высокой степенью резистентности к большинству антибиотиков. Если к 2003 г. чувствительность к цефалоспорином второго и четвертого поколения была $\approx 70\%$, а к третьему поколению $\approx 45\text{--}50\%$, то в более поздние периоды (2011 и 2015) чувствительность к 1–4-му поколениям значительно снизилась и составляла не более 20%. Карбапенемы также были достаточно эффективным препаратом к 2003 г. (60–70%), но в остальные два периода (2011, 2015) их эффективность снизилась (25–30%). Среди аминогликозидов в период 2003 эффективным препаратом был амикацин (45%), но не гентамицин и торбамицин (10–15%). К периоду 2011 эффективность амикацина составила уже 37%, к 2015 – 20%. Эффективность к тетрациклину была невысока ($\approx 15\%$ во всех трех периодах). В то же время к доксициклину (в отличие от тетрациклина) чувствительность возросла и составила к 2011 г. 55%, к 2015 г. – 40%. Чувствительность к 14-членным макролидам остается стабильно низкой (15–20%). К 2003 г. из фторхинолонов эффективным препаратом был офлоксацин ($\approx 60\%$), но не пefлоксацин и ципрофлоксацин ($\approx 30\%$). В более поздние периоды чувствительность ко всем фторхинолонам резко снизилась и составила $\approx 20\%$. Помимо линезолида и ванкомицина эффективными антибиотиками остаются тигециклин, амоксицилин, сульперазон, чувствительность к которым остается на уровне 70–80%, а также доксициклин и рифампицин ($\approx 40\%$). Таким образом, энтерококки приобрели за прошлые годы значительную резистентность к большинству антибиотиков. Лечение инфекций, вызванных этими бактериями, представляет собой серьезную проблему и значительно сужает круг препаратов «резерва».

Чувствительность НГОБ значительно различалась. Синегнойная палочка к 2003 г. была практически во всех случаях устойчива к 1-му и 2-му поколениям цефалоспоринов, умеренно чувствительна к 3-му поколению ($\approx 50\text{--}55\%$) и высоко чувствительна к 4-му поколению ($\approx 75\text{--}80\%$). Такая же картина наблюдалась и к 2011 г., и к 2015 г. Из карбапенемов эффективным препаратом был меропенем (82%), эффективность имипенема была ниже (48%). В 2011 г. эффективность меропенема снизилась (71%), а к 2015 г. оба эти препарата, а также эртапенем обладали средней эффективностью (не более 45%). Эффективность дорипенема была несколько выше (65%). К 2003 г. среди аминогликозидов с большим отрывом по чувствительности лидировал амикацин (73%), эффективность

препаратов 2-го поколения была значительно ниже (не более 20%). Амикацин и сейчас остается высокоэффективным препаратом ($\approx 80\%$). К тетрациклинам (доксициклин и тигециклин) синегнойная палочка была устойчива практически во всех случаях. К 2003 г. чувствительность синегнойной палочки к фторхинолонам была высокой – 75–85%. К 2011 г. она снизилась до 55–60%, а к 2015-му не превышала 45%. Таким образом, эффективными препаратами остаются цефалоспорины 4-го поколения, амикацин, сульперазон и тазоцин, а также, в меньшей степени, цефалоспорины 3-го поколения, дорипенем, фторхинолоны. Таким образом, несмотря на то что еще остаются высокоэффективные препараты для борьбы с синегнойной палочкой, наблюдается рост резистентности к наиболее часто применяемым антибиотикам.

Динамика чувствительности другой НГОБ – ацинетобактера – была схожа с динамикой синегнойной палочки, но имела свои особенности. В частности, к 2003 г. чувствительность к цефалоспорином 1–2-го поколения была не более 10%, к 3-му и 4-му поколению – 55–60%. Однако в более поздние периоды мы наблюдали снижение чувствительности. Так, к 2015 г. чувствительность ацинетобактера к цефалоспорином 1–2-го поколений также была крайне низкой (не более 10%), а к 3-му и 4-му поколению – не более 45%, что значительно ниже, чем в случае синегнойной палочки. Чувствительность к карбапенемам к периодам 2003 и 2011 была схожа с чувствительностью синегнойной палочки. Однако к 2015 г. чувствительность к меропенему и эртапенему была меньше 45%, к дорипенему – меньше 20%. Самым эффективным карбапенемом был имипенем, но и к нему чувствительность была ниже 60%. Как и синегнойная палочка, ацинетобактер был высокочувствителен к амикацину (76%). Однако эффективность этого препарата снизилась: 67% к 2011 г., 61% к 2015 г. Чувствительность к доксициклину была стабильно невысокой – не более 15%. В то же время тигециклин остается эффективным препаратом (82%). Динамика чувствительности к фторхинолонам практически полностью повторяла динамику синегнойной палочки. Таким образом, самым эффективным препаратом против ацинетобактера в настоящее время остается тигециклин (82%). Эффективность сульперазона, амикацина, имипенема и фторхинолонов значительно меньше ($\leq 61\%$). В целом среди НГОБ ацинетобактер был более резистентен к антибиотикам, чем синегнойная палочка, поскольку последняя сохраняет высокую чувствительность к некоторым антибиотикам (амикацин, карбапенемы, тазоцин). Чувствительность же ацинетобактера к наиболее эффективным антибиотикам не превышает 61%. Только к тигециклину наблюдается высокая чувствительность – 82%.

Среди энтеробактерий самой низкой чувствительностью к антибиотикам обладала клебсиелла. К 2003 г. она обладала устойчивостью к первым трем поколениям цефалоспоринов. Чувствительность к 4-му поколению не превышала 40%. Уже к 2011 г. клебсиелла обладала крайне низкой чувствительностью к 1–4-му поколениям цефалоспоринов (менее 10%), и эта же картина наблюдалась к 2015 г. К 2003 г. карбапенемы (имипенем и меропенем) были эффективными препаратами, чувствительность их составляла 85–95%. Такая же чувствительность сохранялась и к 2011 году. К 2015 г. эффективность большинства карбапенемов значительно снизилась: меропенем – 38%, дорипенем – 36%, эртапенем и имипенем были более эффективными препаратами, 56 и 68% соответственно. Среди аминогликозидов эффективным препаратом был только амикацин – чувствительность к 2003, 2011 и 2015 гг. сохранялась на уровне 55–65%. Чувствительность к доксициклину была недостаточной на протяжении всего анализируемого периода – менее 15%. Чувствительность к 1-му и 3-му поколению фторхинолонов в 2003 г. составляла 55–65%. К 2011 г. такая чувствительность была только к офлоксацину (~55%), а чувствительность к пefлоксацину, цiproфлоксацину и левофлоксацину снизилась до ~35%. К 2015 г. эффективность офлоксацина была 24%, других фторхинолонов не более 15%. Высокой эффективностью обладали сульперазон и тигециклин, чувствительность к которым сохраняется 65–75%. Таким образом, отмечается значительный рост этого возбудителя к большинству антибиотиков.

Второй по частоте встречаемости энтеробактерией была кишечная палочка. Чувствительность у нее была значительно выше, чем у клебсиеллы. К 2003 г. кишечная палочка имела среднюю чувствительность к цефалоспорином 1–2-го поколений (~45%) и достаточно высокую к 3–4-му поколениям (~65–70%). В последующие годы чувствительность несколько снизилась и к 2011–2015 гг. составила 35–50% и имела прямую связь с поколением препаратов. Ко всем карбапенемам, а также амикацину сохраняется высокая эффективность (более 75%). Эффективность доксициклина была стабильно невысокой (~35–40%). Эффективность фторхинолонов составила к 2003 г. 55–65%, к 2011 и 2015 гг. – 40–45%. Тазоцин был эффективен в 56%, амоксиклав – 58%. К сульперазону и тигециклину чувствительность сохранялась на уровне 90–95%. Таким образом, к большинству антибиотиков сохраняется умеренная или высокая чувствительность. Помимо этого существует достаточный спектр высокоэффективных препаратов запаса.

ОБСУЖДЕНИЕ

За анализируемый период времени мы наблюдаем достаточно монотонную тенденцию к росту доли грамотрицательных бактерий. Их доля уверенно превысила долю грамположительных бактерий. Причем это касается как монокультур или сочетаний грамотрицательных бактерий, так и различных микробных ассоциаций. При этом если в большинстве видов биоматериала соотношение грамотрицательных и грамположительных бактерий меняется постепенно, то в крови отмечен рост доли грамотрицательных бактерий за прошлый период (2011–2015) в три раза. В других биосредах сокращение доли грамположительных бактерий наблюдается главным образом за счет роста доли микробных ассоциаций: грамотрицательных бактерий и грибов, а также трехкомпонентных ассоциаций. Также обращает на себя внимание значительный рост частоты встречаемости грибов рода *Candida*, среди которых, в свою очередь, растет доля «проблемных» видов.

Анализировать чувствительность к антибиотикам в течение такого длительного периода времени достаточно трудно, поскольку меняются лабораторные параметры исследований, доли оригинальных препаратов и дженериков, а также применяются антибиотики разных производителей. Тем не менее прослеживаются отчетливые тенденции.

Постепенное снижение доли грамположительных бактерий, по нашему мнению, обусловлено сохраняющейся уже несколько лет практически абсолютной чувствительности к линезолиду и ванкомицину. Хотя за последний период отмечено появление энтерококков, устойчивых к ванкомицину. Помимо этого тигециклин, амоксиклав и сульперазон сохранили высокую эффективность против основных грамположительных бактерий. В то же время у основных грамотрицательных бактерий за анализируемый период времени отмечен рост резистентности даже к современным препаратам. Наиболее неблагоприятной флорой при этом является *Klebsiella*.

Обращает на себя внимание высокая резистентность к большинству антибиотиков наиболее распространенных бактерий – *Enterococcus spp.* и *Klebsiella pneumoniae*, которая в нашем исследовании значительно превосходит зарубежные показатели.

В значительной мере осложняет выбор антибактериальной терапии большая доля посевов со смешанным характером микрофлоры. При этом перекрестная чувствительность к антибиотикам у самых устойчивых бактерий невысокая, что делает монотерапию недостаточно эффективной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характер, родовой состав, а также чувствительность микрофлоры к антибиотикам сильно зависят от локализации и склонны к значительным изменениям со временем, что отчетливо видно при анализе продолжительного временного интервала.

Мы отметили значительный рост резистентности к антибиотикам, а также изменение состава микрофлоры: доминирование грамположительных бактерий сменилось доминированием грамотрицательных. Этот факт представляется нам крайне важным, поскольку сдающие свои позиции грамположительные бактерии сохраняют высокую (практически абсолютную) чувствительность к ряду антибиотиков. Резистентность же грамотрицательных бактерий значительно выросла.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Shakya R, Amatya R, Karki BM, Mandal PK, Shrestha KK.* Spectrum of bacterial pathogens and their antibiogram from cases of urinary tract infection among renal disorder patients. *Nepal Med Coll J.* 2014; 16 (1): 75–79.
2. *Wu YJ, Veale JL, Gritsch HA.* Urological complications of renal transplant in patients with prolonged anuria. *Transplantation.* 2008; 86 (9): 1196–1198. doi: 10.1097/TP.0b013e318187bd37.
3. *Hauser AB, Stingham AE, Gonçalves SM, Buchares S, Pecoits-Filho R.* A gut feeling on endotoxemia: causes and consequences in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2011; 118 (2): c165–172. doi: 10.1159/000321438.
4. *Sackett DD, Singh P, Lallas CD.* Urological involvement in renal transplantation. *Int J Urol.* 2011; 18 (3): 185–193. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02707.x.
5. *Tinelli M, Cataldo MA., Mantengoli E, Cadeddu C, Cunietti E, Luzzaro F et al.* Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67 (12): 2982–2987. doi: 10.1093/jac/dks300.
6. *Bikbov BT, Tomilina NA.* Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998–2011 Report of Russian RRT Registry. Part 1. *Nefrologiya i dializ.* 2014; 16 (1): 11–127 [In Russ].
7. *Bikbov BT, Tomilina NA.* Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998–2011 Report of Russian RRT Registry. Part 2. *Nefrologiya i dializ.* 2014; 16 (2): 192–227 [In Russ].
8. *Prokopenko EI, Vatazin AV, Shcherbakova EO.* Infektsionnye oslozhneniya posle transplantatsii pochki. M.: IPO «U Nikitskikh vorot», 2010: 296 [In Russ].
9. *Shakya R, Amatya R, Karki BM, Mandal PK, Shrestha KK.* Spectrum of bacterial pathogens and their antibiogram from cases of urinary tract infection among renal disorder patients. *Nepal Med Coll J.* 2014; 16 (1): 75–79.
10. *Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13 (5): 269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
11. *Vélez Echeverri C, Serna-Higuaita LM, Serrano AK, Ochoa-García C, Rojas Rosas L, María Bedoya A et al.* Resistance profile for pathogens causing urinary tract infection in a pediatric population, and antibiotic treatment response at a university hospital, 2010–2011. *Colomb Med (Cali).* 2014; 45 (1): 39–44.
12. *Vatazin AV, Rusanova EV, Zul'karnaev AB, Palienko AV, Krstich M.* Bacterial infections in recipients of renal allograft. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2012; 14 (3): 54–59 [In Russ].
13. *Koningstein M, van der Bij AK, de Kraker ME, Monen JC, Muilwijk J, de Greeff SC et al.* Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e86634. doi: 10.1371/journal.pone.0086634.
14. *Zilberberg MD, Shorr AF.* Secular trends in gram-negative resistance among urinary tract infection hospitalizations in the United States, 2000–2009. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34 (9): 940–946. doi: 10.1086/671740.
15. *Cantón R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R.* Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002–2010). *Rev Esp Quimioter.* 2011; 24 (4): 223–232.

Статья поступила в редакцию 10.02.2016 г.
The article was submitted to the journal on 10.02.2016