

УДК 616.61-089.843-089.168.1-06:616.9

DOI: 10.14427/jipai.2021.3.56

Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний, возникающих после трансплантации почки в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии

В.Ю. Земко¹, В.К. Окулич¹, Д.А. Андрейчик²¹ Витебский государственный медицинский университет² Витебская областная клиническая больница

Etiological structure and antibiotic resistance of pathogens of purulent inflammatory diseases arising after kidney transplantation in the department of surgical hepatology and transplantology

V.Y. Zemko¹, V.K. Okulich¹, D.A. Andreichik²¹ Vitebsk State Medical University, Belarus² Vitebsk Regional Clinical Hospital, Belarus

Аннотация

Цель: проанализировать структуру микрофлоры и ее антибиотикочувствительность в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии и в соответствии с полученными данными определить наиболее эффективную антибактериальную терапию и антибиотикопрофилактику.

Материалы и методы. Исследовано 1305 изолятов из различных локусов в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии УЗ «Витебская областная клиническая больница» за 2017-2020 гг.

Результаты. Наиболее распространенные микроорганизмы, выявляемые после трансплантации почки *E. faecalis* (25%) и *E. coli* (12,5%) сохраняют абсолютную чувствительность к карбапенемам. Установлено относительное снижение резистентности в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии *K. pneumoniae*, как наиболее часто выявляемого микроорганизма (43,49%), на 36,9% для имипенема и на 28,7% для меропенема ($p < 0,05$ для обоих) в отличие от 100%-ой резистентности изолятов в реанимационно-анестезиологическом отделении, вероятно за счет пребывания пациентов в изолированном помещении.

Заключение. Согласно результатам антибиотикочувствительности микрофлоры в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии антибиотикопрофилактика карбапенемами перед гетеротопической аллотрансплантацией трупной почки пациентам является оправданной и целесообразной.

Summary

Purpose: to analyze the structure of microflora and its antibiotic sensitivity in the Department of Surgical Hepatology and Transplantology and in accordance with the data determine the most effective antibiotic therapy and antibiotic prophylaxis.

Materials and methods. 1305 isolates from various loci in the Department of Surgical Hepatology and Transplantology of a hospital for 2017-2020 years were investigated.

Results. The most common microorganisms detected after kidney transplantation *E. faecalis* (25%) and *E. coli* (12,5%) were absolute sensitivity to carbapenems. There was a relative decrease in resistance of *K. pneumoniae* as the most frequently detected microorganism (43,49%), by 36,9% for imipenem and by 28,7% for meropenem ($p < 0,05$ for both) in contrast to the 100% resistance of isolates in intensive care unit probably due to the patients staying in an isolated room.

Conclusion. According to the data of antibiotic sensitivity of microflora in the Department of Surgical Hepatology and Transplantology antibiotic prophylaxis with carbapenems before heterotopic allotransplantation of a kidney to patients is justified and expedient.

Ключевые слова

Микробиота, трансплантология, трансплантация почки, устойчивость к антибиотикам.

Keywords

Microbiota, transplantology, kidney transplant, antibiotic resistance.

Введение

С каждым годом прослеживается тенденция к увеличению частоты проводимых операций по трансплантации органов и тканей. По данным ВОЗ, Республика Беларусь вошла в список 50 самых развитых стран по трансплантации согласно количеству ежегодно проводимых операций. Наибольший процент от этого количества составили операции по трансплантации почки. За 40 лет (1973-2014 гг.) в Республике Беларусь выполнено свыше 1600 пересадок почки. Самый продолжительный в мире период функционирования пересаженной почки длился 33 года [1]. Смертность после трансплантации почки составляет 1 случай на 3000 операций, причем наиболее частыми причинами неблагоприятного исхода стали тромбоэмболия легочной артерии, бактериальные инфекции и сепсис [2]. Также стоит упомянуть о иммуноопосредованных осложнениях таких, как тромбоз кровеносных сосудов, нарушение питания трансплантата, которые в итоге приводят к гибели пересаженного органа [3]. По данным ВОЗ, в 2018 году во всем мире проведено 95 479 трансплантаций почки, с увеличением выживаемости в первый год до 95%. Причем Беларусь занимает ведущее место среди стран СНГ по трансплантации почки – 21,2 на 1 млн населения [1].

Наиболее распространенной причиной, ведущей к смерти пациента в послеоперационном периоде, является присоединение бактериальной инфекции. По результатам исследования, проведенного в 2020 г., основными осложнениями были инфекции мочевыводящих путей (72%), инфекции сосудистой системы (19,79%) и легких (2,90%) [4]. Инфекционные осложнения составляют 10-27% от общего количества осложнений. Чаще всего возбудителями инфекций у реципиентов почечного трансплантата являются штаммы грамотрицательных бактерий, а именно *Escherichia coli* — 34,5 % и *Enterobacter aerogenes* — 10,3 %. Грамположительные бактерии выделяются в 37,9 % случаев и представлены в основном *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* [5]. При контакте организма человека с микроорганизмом формируется антибактериальный иммунитет, который зависит от свойств возбудителя (патогенности, химического состава,

пути проникновения) и состояния иммунного статуса макроорганизма. В соответствии с этим организм запускает механизм иммунного ответа по определенному пути [6]. Для предупреждения реакции отторжения трансплантата и увеличения продолжительности функционирования трансплантата, после трансплантации назначается иммуносупрессивная терапия. Несмотря на то, что схемы лечения подбираются индивидуально, на данный момент иммуносупрессивная терапия включает в себя ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды, антипролиферативные агенты и моноклональные антитела. Все это приводит к изменению «поведения» клеток иммунной системы: блокированию рецепторов к ИЛ-2, нарушению образования и функционирования Т-клеток, изменению соотношения дифференцированных антигенов лейкоцитов (CD). В связи с этим организм человека становится восприимчивым к патогенам, о чем свидетельствует снижение CD3, CD4, CD25 (Т-хелперы активированных) и CD3, CD4, CD127 (Т-регуляторных) лимфоцитов в послеоперационном периоде у реципиента. В связи с вышеизложенным в послеоперационном периоде необходимо уделять особое внимание предупреждению развития инфекционных осложнений [3, 7, 8, 9].

На протяжении последних 15 лет прослеживаются следующие тенденции в течении раннего и позднего посттрансплантационного периода с точки зрения инфекционных осложнений: отмечено увеличение количества полирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий и рост доли грибов рода *Candida*, приводящего к посттрансплантационным микозам. Более того проведение иммуносупрессивной терапии приводит к атипичному клиническому течению инфекционного процесса, что затрудняет своевременную диагностику. Также актуальной остается проблема инфекций, вызванных оппортунистической микрофлорой. Для предотвращения развития инфекционных осложнений и повышения эффективности терапии уже развившихся бактериальных осложнений после органной трансплантации необходимо вести учет качественного и количественного состава микрофлоры в отделении с учетом чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам,

где пациенты проходят как предоперационную подготовку, так и наблюдаются в послеоперационном периоде [10, 11].

Цель – проанализировать структуру микрофлоры и ее антибиотикочувствительность в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии и в соответствии с полученными данными определить наиболее эффективную антибактериальную терапию и антибиотикопрфилактику.

Материалы и методы

Исследование осуществлено в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии в Витебской областной клинической больнице. С 2017 по 2020 гг. осуществлен забор биологического материала у 1305 пациентов. Пациенты после трансплантации почки с подозрением на инфекцию составили 8 человек (0,61%). С 2017 по 2020 гг. количество проведенных гетеротопических аллотрансплантаций трупной почки пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек составило 86, из них в 2017 г. – 36 операций, в 2018 г. – 13, в 2019 г. – 24, в 2020 г. – 13 операций. Для профилактики инфекционных осложнений перед эксплантацией почки донору вводили внутривенно 500-1000 мг меропенема. Во всех случаях реципиенту до трансплантации также вводили 500 мг меропенема внутривенно и 5-ть доз через 8 часов каждая после трансплантации вместе с ко-тримоксазолом 480 мг/сут. внутрь [12].

Исследовано 1305 изолятов из различных локусов (кровь, моча, желчь, мокрота, асцитическая жидкость, раневое отделяемое, отделяемое из дренажей и другие). Исследование клинических образцов проводилось в бактериологической лаборатории стационара. Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона и методом серийных разведений. Для ускоренной идентификации и определения чувствительности к антибиотикам микроорганизмов использовали микробиологический анализатор для видовой идентификации микроорганизмов и определения чувствительности к антибиотикам BD Biosciences BD Phoenix. Учет полученных данных с анализом чувствительности исследуемых микроорганизмов проводили с применением международной компьютерной программы WHONET. Проведен анализ наиболее часто встречающихся изолятов с учетом антибиотикочувствительности в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии, в том числе выделенных у пациентов с инфекци-

онными осложнениями после трансплантации почки. Математическую обработку полученных показателей осуществляли с использованием программы Statistica (Version 10-Index, лицензия №СТАФ999К347156W, StatSoft Inc., США). Для анализа статистической значимости различий между относительными показателями в независимых выборках использовался непараметрический статистический критерий хи-квадрат (χ^2). Различия принимали за статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Большая часть изолятов получена из мочи – 477 (36,6%), раневого отделяемого – 267 изолятов (20,5%), отделяемого по дренажам – 138 (10,6%), крови – 111 (8,5%). Из 1305 выполненных микробиологических исследований, микрофлора не выявлена в 568 (43,53%) случаев. За исследованный период в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии преобладали представители грамотрицательной микрофлоры: *Klebsiella pneumoniae* 247 (18,9%), *Pseudomonas aeruginosa* 52 (3,98%), *E. coli* 94 (7,20%), что соответствует микробиологической картине микрофлоры в реанимационно-анестезиологическом отделении, где также доминировали грамотрицательные микроорганизмы (табл. 1). Однако среди представителей грамотрицательной флоры наиболее часто встречались *Acinetobacter spp.* 2048 (24,36%), *K. pneumoniae* – 2025 (24,1%), *P. aeruginosa* – 1482 (17,65%), *E. faecium* – 314 (3,73%), *P. mirabilis* – 178 изолятов (2,12%), *E. faecalis* – 170 (2,02%), *E. coli* – 142 (1,69%) изолятов, $p < 0,05$ [13].

Отмечен рост грибковой флоры с 2017 по 2020 гг. Так, количество положительных посевов на *C. albicans* с 3 (1%) в 2017 году выросло до 11 (5%) случаев в 2020 году, а *C. glabrata*, которая не встречалась в 2017 году, составила 1 (1%) в 2020 году, $p > 0,05$.

Среди представителей грамположительной микрофлоры чаще других выделяли *E. faecalis* 109 (8,35%) и *E. faecium* 82 (6,28%) изолятов. Для сравнения в реанимационно-анестезиологическом отделении среди грамположительной микробиоты господствовал *S. aureus*, составивший 900 изолятов (10,71%), $p < 0,05$ [13].

В 2017 году в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии *K. pneumoniae* составила 62 изолята (18%) среди всех штаммов, полученных из различных локусов. Представители *E. faecium* и *E. faecalis* выделены в 10% (34 изолята) и 8% (27 изолятов) случаев, соответственно. Количество штаммов *P. aeruginosa* составило 25 изолятов (7%).

Таблица 1. Динамика микрофлоры в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии за период 2017-2020 гг.

Изоляты	2017		2018		2019		2020	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
<i>K. pneumoniae</i>	62	18	81	23	69	22	35	15
<i>P. aeruginosa</i>	25	7	14	4	7	2	6	3
<i>A. baumannii</i>	5	1	6	2	-	-	2	1
<i>E. coli</i>	14	4	25	7	30	10	25	11
<i>P. mirabilis</i>	-	-	5	1	4	1	2	1
<i>E. faecalis</i>	27	8	34	10	32	10	16	7
<i>E. faecium</i>	34	10	13	4	22	7	13	6
<i>E. raffinosus</i>	-	-	-	-	-	-	1	0
<i>S. aureus</i>	9	3	9	3	5	2	3	1
<i>S. epidermidis</i>	3	1	1	0	2	1	-	-
<i>C. albicans</i>	3	1	4	1	6	2	11	5
<i>C. glabrata</i>	-	-	-	-	1	0	1	1
<i>C. freundii</i>	1	0	3	1	4	1	1	0
Микрофлора не выявлена	165	47	161	45	130	42	112	49
Всего	348	100	356	100	310	100	228	100

В 2018 году количественный и качественный состав наиболее часто встречаемых изолятов изменился. Число штаммов *K. pneumoniae* увеличилось на 5% и составило 81 изолят (23% от общего количества), $p < 0,05$. *E. faecalis* сохранил свои позиции, составив 10% (34 изолята), $p > 0,05$. *E. coli* пришла на смену *E. faecium* и составила 25 изолятов (7% всех выделенных штаммов). Количество *P. aeruginosa* по сравнению с 2017 г. статистически значимо не изменилось, составив 8 изолятов, $p > 0,05$.

В 2019 году по-прежнему превалировала грамотрицательная флора с преобладанием *K. pneumoniae* – 69 изолятов (22%) и *E. coli* – 30 изолятов (10%), $p > 0,05$. Доминирующими среди грамположительной флоры остались изоляты *E. faecalis* 10% (32), $p > 0,05$, а *E. faecium* занял вторую позицию – 22 изолята (7%), вновь вытеснив *E. coli*, $p < 0,05$.

В 2020 году ситуация статистически достоверно не изменилась по сравнению с 2019 годом и соотношение наиболее часто выявляемых микроорганизмов выглядело следующим образом: *K. pneumoniae* 35 (15%), *E. coli* 25 (11%), *E. faecalis* 16 (7%), *E. faecium* 13 (6%) изолятов, $p > 0,05$ для всех изолятов.

Среди пациентов, которым была проведена гетеротопическая аллотрансплантация трупной почки за 2017-2021 гг. у 8 пациентов подозревали инфекционные осложнения, причем у 3 из них (37,5%) после трансплантации почки при бакте-

риологическом исследовании роста микрофлоры не выявлено, в том числе в 2019-2020 гг. У 5 пациентов (62,5%) определили рост микрофлоры. Среди выделенных изолятов доминировал *E. faecalis* – 2 пациента (25%). *P. aeruginosa*, *E. coli* и *Proteus mirabilis* составили по 1 пациенту (12,5%) (рис. 1).

Проведен сравнительный анализ антибиотикорезистентности основных возбудителей инфекционных осложнений к антибактериальным препаратам в период с 2017 по 2020 гг. в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии.

Самый часто встречаемый изолят в отделении трансплантологии *K. pneumoniae*. В 2017 году чувствительность *K. pneumoniae* к амикацину составила 54,8%, в 2018 году – 60,5%, в 2019 году – 33,8%, а в 2020 году – 36% (табл. 2).

Высокая резистентность *K. pneumoniae* отмечена к фторхинолонам. В 2020 г. 74,3% изолятов проявили резистентность к ципрофлоксацину и 71,3% – левофлоксацину. К карбапенемам резистентность колебалась от 67,7% для имипенема до 100% для дорипенема в 2017 г. Для сравнения в реанимационно-анестезиологическом отделении все изоляты *K. pneumoniae* были резистентны к карбапенемам. Сохранение относительной чувствительности *K. pneumoniae* в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии вероятно объясняется пребыванием пациентов после трансплантации почки в боксированном помещении реанимационно-анестезиологическо-

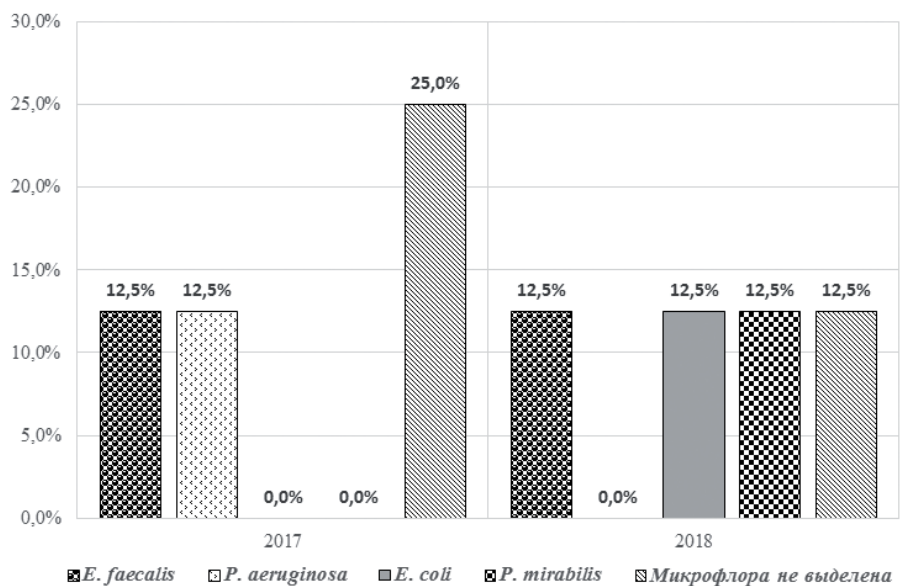


Рис. 1. Анализ наиболее часто встречаемых микроорганизмов в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии у пациентов после гетеротопической аллотрансплантации трупной почки за период 2017–2020 гг.

го отделения, что приводит к снижению контаминации нозокомиальными эковарами. Цефалоспорины также показали отсутствие эффективности против клебсиеллы (более 68% резистентных изолятов). Настораживает появление резистентных изолятов к колистину: если в 2018 и 2019 году чувствительность составила 100% изолятов, то в 2020 чувствительность снизилась до 88,5% изолятов, $p < 0,05$. Появились резистентные изоляты к тигециклину в 2020 году (4% изолятов).

Синегнойная палочка отличалась своей устойчивостью к большинству используемых антибактериальных лекарственных средств (табл. 3).

Проведенный анализ указывает на снижение чувствительности *P. aeruginosa* на 23,3% к цефепиму и 21,4% к цефтазидиму за 4 года: если в 2017 году чувствительными к цефепиму были 40% патогенов, а к цефтазидиму 71,4% изолятов, в 2019 – 57,1%, то в 2020 количество чувствительных к цефалоспорином микроорганизмов сократилось до 16,7% для цефепима и 50% – для цефтазидима, $p < 0,05$. Причиной может быть широкое применение цефалоспоринов в стационаре в качестве эмпирической терапии и антибиотико-профилактики. За трехлетний период отмечено сохранение резистентности к фторхинолонам: к ципрофлоксацину и левофлоксацину было чувствительно 68,0% и 71,4% изолятов *P. aeruginosa* в 2017 году, а в 2020 году резистентность увеличилась до 83,3% изолятов, $p < 0,05$. Стоит отметить рост резистентности к имипенему и меропенему в 1,8 и 1,9 раза ($p < 0,05$). В 2020 году отмечена

100%-ая резистентность изолятов к имипенему и меропенему, в то время как в 2017 году лишь половина изолятов была карбапенем-резистентна. Относительную эффективность против синегнойной палочки сохранил дорипенем (50% чувствительных изолятов в 2020 году). Это стоит принимать во внимание при составлении схем антибактериальной терапии. Хороший результат показал пиперациллин в комбинации с тазобактамом, в 2020 году резистентность к этому антибиотику составила 16,7%, для сравнения в реанимационно-анестезиологическом отделении резистентность составила 57,1%, $p < 0,05$. Обращает особое внимание сохранение стопроцентной чувствительности к колистину за период с 2017 по 2020 гг. в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии, в то время как в 2020 г. в реанимационно-анестезиологическом отделении выявлено 0,8% изолятов *P. aeruginosa*, резистентных к колистину, $p < 0,05$ [13].

Анализ чувствительности *A. baumannii* к антибиотикам показывает высокую эффективность препаратов с сульбактамом, колистина и триметоприма с сульфаметоксазолом (%S=100% на 2020 год для всех антибиотиков, $p > 0,05$). *A. baumannii* проявил стопроцентную устойчивость к цефалоспорином, карбапенемам, амикацину (%R = 100% для всех перечисленных) (см. табл. 4).

E. coli на протяжении 4 лет сохранила абсолютную чувствительность к карбапенемам (эртапенем, имипенем, меропенем). Эффективными были пиперациллин с тазобактамом, нитрофу-

Таблица 2. Антибиотикочувствительность *K. pneumoniae* в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии за период 2017–2020 гг. (n=247)

Наименование антибиотика	2017 год			2018 год			2019 год			2020 год		
	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S
<i>Цефалоспорины</i>												
Цефоперазон	100	0	0	87,5	6,2	6,2	-	-	-	-	-	-
Цефтазидим	100	0	0	79,2	4,2	16,7	-	-	-	-	-	-
Цефтриаксон	98,4	0	1,6	74,7	2,5	22,8	42,9	0	57,1	-	-	-
Цефотаксим	98,3	0	1,7	77,6	3,9	18,4	61,8	7,4	30,9	71,4	0	28,6
Цефепим	95,2	1,6	3,2	71,6	7,4	21	60,9	4,3	34,8	68,6	2,9	28,6
<i>Карбапенемы</i>												
Имипенем	67,7	6,5	25,8	51,6	1,6	46,8	42,6	1,9	55,6	30,8	15,4	53,8
Меропенем	80,6	4,8	14,5	53,1	3,7	43,2	25	4,4	70,6	51,9	0	48,1
Дорипенем	100	0	0	100	0	0	39,2	5,9	54,9	-	-	-
Эртапенем	91,3	4,3	4,3	74,5	4,3	21,3	28,6	2,4	69	54,3	0	45,7
<i>Аминогликозиды</i>												
Амикацин	45,2	0	54,8	29,6	9,9	60,5	66,2	0	33,8	44	20	36
<i>Фторхинолоны</i>												
Ципрофлоксацин	96,8	0	3,2	74,1	1,2	24,7	63,1	6,2	30,8	74,3	2,9	22,9
Левифлоксацин	97,1	0	2,9	72,2	1,3	26,6	39,2	5,9	54,9	71,4	2,9	25,7
Норфлоксацин	96	0	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Офлоксацин	96,7	0	3,3	72,8	1,2	25,9	60,3	5,2	34,5	-	-	-
<i>Полимиксины</i>												
Колистин	-	-	-	0	0	100	0	0	100	11,5	0	88,5
<i>Тетрациклины</i>												
Тигециклин	0	6,2	93,8	0	0	100	0	0	100	4	0	96

Таблица 3. Антибиотикочувствительность *P. aeruginosa* в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии за период 2017–2020 гг. (n=52)

Наименование антибиотика	2017			2018			2019			2020		
	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S
<i>Пенициллин с ингибитором β-лактамаз</i>												
Пиперациллин / тазобактам	0	100	0	0	25	75	16,7	16,7	66,7	16,7	0	83,3
<i>Цефалоспорины</i>												
Цефоперазон	28,6	28,6	42,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цефтазидим	28,6	0	71,4	42,9	14,3	42,9	14,3	28,6	57,1	50	0	50
Цефепим	60	0	40	50	7,1	42,9	14,3	28,6	57,1	83,3	0	16,7
<i>Карбапенемы</i>												
Имипенем	56	8	36	22,2	22,2	55,6	20	0	80	100	0	0
Меропенем	52	12	36	50	14,3	35,7	14,3	0	85,7	100	0	0
Дорипенем	-	-	-	37,5	12,5	50	33,3	0	66,7	33,3	16,7	50
<i>Аминогликозиды</i>												
Амикацин	12	8	80	28,6	7,1	64,3	14,3	0	85,7	50	16,7	33,3
<i>Фторхинолоны</i>												
Ципрофлоксацин	68	0	32	64,3	14,3	21,4	42,9	0	57,1	83,3	0	16,7
Левифлоксацин	71,4	0	28,6	61,5	15,4	23,1	42,9	0	57,1	83,3	0	16,7
Норфлоксацин	81,8	0	18,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Офлоксацин	44,4	0	55,6	64,3	7,1	28,6	33,3	0	66,7	-	-	-
<i>Полимиксины</i>												
Колистин	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100

Таблица 4. Антибиотикочувствительность *A. baumannii* в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии за период 2017–2020 гг. (n=13)

Антибиотик	2017			2018			2019			2020		
	% R	%I	%S	% R	%I	%S	% R	%I	%S	% R	%I	%S
<i>Сульбактамы</i>												
Ампициллин / сульбактам	0	0	100	0	0	100	-	-	-	0	0	100
Цефоперазон / сульбактам	0	40	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Цефалоспорины</i>												
Цефоперазон	100	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цефтазидим	100	0	0	100	0	0	-	-	-	100	0	0
Цефепим	100	0	0	83,3	0	16,7	-	-	-	83,3	0	16,7
<i>Карбапенемы</i>												
Имипенем	100	0	0	100	0	0	-	-	-	100	0	0
Меропенем	100	0	0	100	0	0	-	-	-	100	0	0
<i>Аминогликозиды</i>												
Амикацин	100	0	0	100	0	0	-	-	-	100	0	0
<i>Фторхинолоны</i>												
Ципрофлоксацин	100	0	0	100	0	0	-	-	-	100	0	0
Левифлоксацин	100	0	0	100	0	0	-	-	-	100	0	0
Сульфаметоксазол / триметоприм	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	100
<i>Полимиксины</i>												
Колистин	-	-	-	0	0	100	-	-	-	0	0	100

Таблица 5. Антибиотикочувствительность *E. coli* в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии за период 2017–2020 гг. (n=94)

Наименование антибиотика	2017 год			2018 год			2019 год			2020 год		
	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S
<i>Ингибиторы β-лактамаз</i>												
Амоксициллин/клавулановая к-та	0	7,1	92,9	0	4	96	0	0	100	12	0	88
Пиперациллин / тазобактам	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	100
<i>Цефалоспорины</i>												
Цефуросим	-	-	-	12,5	0	87,5	28,6	7,1	64,3	40	0	60
Цефоперазон	40	0	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цефтазидим	40	0	60	-	-	-	-	-	-	0	0	100
Цефтриаксон	33,3	0	66,7	16	0	84	30,8	0	69,2	24	16	60
Цефотаксим	41,7	0	58,3	16	4	80	33,3	3,3	63,3	24	4	72
Цефепим	35,7	0	64,3	12	0	88	30	3,3	66,7	-	-	-
<i>Карбапенемы</i>												
Имипенем	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Меропенем	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Эртапенем	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
<i>Аминогликозиды</i>												
Амикацин	0	7,1	92,9	0	0	100	0	0	100	24	16	60
<i>Фторхинолоны</i>												
Ципрофлоксацин	50	7,1	42,9	20	16	64	40	16,7	43,3	32	4	64
Левифлоксацин	40	0	60	12,5	8,3	79,2	43,3	3,3	53,3	32	4	64
Норфлоксацин	50	0	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Офлоксацин	50	0	50	20	16	64	25,9	11,1	63	100	0	0
<i>Нитрофуран</i>												
Нитрофурантоин	0	0	100	-	-	-	-	-	-	0	0	100
<i>Тетрациклины</i>												
Тигециклин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	100

рантоин и тигециклин (100% чувствительности). Появились устойчивые штаммы к амикацину в 2020 году (24% резистентных изолятов) (табл. 5).

E. faecalis будучи одним из наиболее часто встречающихся изолятов в отделении трансплантологии сохранил хорошую чувствительность к ампициллину: чувствительны 100% изолятов с 2018 по 2020 гг. К нитрофурантоину были чувствительны 90,9% в 2017 году и 100% изолятов в 2020 году (табл. 6).

Линезолид, ванкомицин, тейкопланин, тигециклин были высокоэффективны против *E. faecalis* (с 2017 по 2020 100% чувствительности для всех антибактериальных препаратов, $p > 0,05$).

Проанализировав данные антибиотикочувствительности *E. faecium*, стоит отметить, что изоляты были абсолютно устойчивы к ампициллину (%R=100%), а также к фторхинолонам ципрофлоксацину и левофлоксацину (%R=100% для обоих). 100%-ую чувствительность *E. faecium* сохранил к линезолиду, тейкопланину, ванкомицину и тигециклину (табл. 7).

Проведение иммуносупрессивной терапии, назначение антибиотиков широкого спектра для профилактики инфекций мочевыделительной системы, тяжелое состояние пациентов в послеоперационном периоде, сопутствующая патология являются благоприятными условиями для присоединения бактериальных инфекций после трансплантации почки и развития резистентности к антибактериальным препаратам.

Проводя регулярные исследования и анализ полученных результатов, можно разработать рациональные схемы антибактериальной терапии, исходя из структуры микрофлоры конкретного отделения и ее чувствительности к тем или иным антибиотикам.

Обсуждение

В соответствии со списком приоритетных возбудителей, представленным ВОЗ, особое внимание необходимо уделить резистентным к карбапенемам и цефалоспорином *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.*, которые относятся к первой категории приоритетности. Так, например, синегнойная палочка устойчива к карбапенемам во всем мире, что подтверждается проведенным анализом в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии, в котором была также выявлена 100%-ая устойчивость *P. aeruginosa* к имипенему и меропенему. Антисинегнойной активностью обладает дорипенем, к которому было чувствительно 50% изолятов, в то время как в реанима-

ционно-анестезиологическом отделении лишь 24,8% этого же стационара, $p < 0,05$. Несмотря на 100%-ую резистентность к карбапенемам в реанимационно-анестезиологическом отделении *K. pneumoniae*, согласно проведенному исследованию в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии установлено относительное снижение резистентности *K. pneumoniae* до 30,8% для имипенема и 51,9% для меропенема в 2020 г. ($p < 0,05$ для обоих), вероятно за счет пребывания пациентов в боксированной палате. Пребывание пациентов в изолированном помещении приводит к снижению контаминации нозокомиальными экотарами. *Acinetobacter spp.* сохранил абсолютную чувствительность к сульбактаму и колистину как в реанимационно-анестезиологическом отделении, так и отделении хирургической гепатологии и трансплантологии, в то время как по результатам многоцентрового эпидемиологического исследования многопрофильных стационаров 24 регионов Украины прослежена отчетливая тенденция к снижению активности сульбактама в отношении штаммов *A. baumannii* с 2009 г. по 2011 г. в 6,6 раза (с 9 до 58 %) [13, 14].

Несмотря на принадлежность к крайне приоритетным возбудителям *E. coli*, результаты проведенного исследования свидетельствуют о низкой резистентности данного микроорганизма к изученным препаратам.

Из наиболее часто встречающихся микроорганизмов в исследовании ко второй категории приоритетности относится *E. faecium*. По данным ВОЗ, *E. faecium* устойчив к ванкомицину. Значительное увеличение доли резистентности к ванкомицину было зарегистрировано в Румынии (34,4%), Польше (31,5%), Венгрии (28,3%) и Великобритании (25,8%). [15]. Однако в проведенном нами исследовании показано сохранение чувствительности к ванкомицину в 2019 году (100% чувствительности) и появление резистентных штаммов лишь в 2020 году (84,6% чувствительности).

Заключение

Проанализировав полученные данные за период с 2017 по 2020 гг., установлено преобладание грамотрицательной флоры в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии, представленной *K. pneumoniae* – 247 изолятов (43,49%), за которой следовала грамположительная флора: *E. faecalis* – 109 (19,19%) и *E. coli* – 80 (14,08%). За тот же период выявлено появление *S. glabrata* (1% в 2020 г.) и рост количества изо-

Таблица 6. Антибиотикочувствительность *E. faecalis* в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии за период 2017–2020 гг. (n=94)

Наименование антибиотика	2017			2018			2019			2020		
	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S
<i>Пенициллин</i>												
Ампициллин	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
<i>Фторхинолоны</i>												
Ципрофлоксацин	59,3	14,8	25,9	61,8	14,7	23,5	56,2	15,6	28,1	62,5	0	37,5
Левифлоксацин	61,5	23,1	15,4	61,8	5,9	32,4	43,8	31,2	25	62,5	0	37,5
Норфлоксацин	52,9	5,9	41,2	79,2	20,8	0	-	-	-	60	0	40
<i>Нитрофуран</i>												
Нитрофурантоин	9,1	0	90,9	0	4,2	95,8	0	0	100	0	0	100
<i>Оксазолидиноны</i>												
Линезолид	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
<i>Гликопептиды</i>												
Ванкомицин	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Тейкопланин	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
<i>Глицилциклины</i>												
Тигециклин	-	-	-	0	0	100	-	-	-	0	0	100

Таблица 7. Антибиотикочувствительность *E. faecium* в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии за период 2017–2020 гг. (n=82)

Наименование антибиотика	2017 год			2018 год			2019 год			2020 год		
	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S	%R	%I	%S
<i>Пенициллин</i>												
Ампициллин	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0
<i>Фторхинолоны</i>												
Ципрофлоксацин	97,1	0	2,9	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Левифлоксацин	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Норфлоксацин	94,7	0	5,3	100	0	0	-	-	-	-	-	-
<i>Оксазолидиноны</i>												
Линезолид	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
<i>Гликопептиды</i>												
Ванкомицин	14,7	0	85,3	7,7	0	92,3	0	0	100	15,4	0	84,6
Тейкопланин	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100
<i>Тетрациклины</i>												
Тигециклин				0	0	100	0	0	100	0	0	100

лятов *S. albicans* на 4 %. Возбудителями инфекционных осложнений после трансплантации почки были *E. faecalis* – 2 (25%), *P. aeruginosa* – 1 (12,5%), *E. coli* – 1 (12,5%), *P. mirabilis* – 1 (12,5%).

По результатам анализа антибиотикочувствительности микрофлоры в отделении хирургической гепатологии и трансплантологии отмечен рост резистентности *P. aeruginosa* к имипенему и меропенему в 1,8 и 1,9 раза (56% резистентных изолятов к имипенему и 52% – к меропенему в

2017 г., 100% резистентности к обоим антибиотикам в 2020 году) и относительное сохранение резистентности в пределах 33,3% для дорипенема в 2020 г. (37,5% резистентности в 2018 г. и 33,3% в 2019 г.), $p < 0,05$.

Установлено относительное снижение резистентности *K. pneumoniae* на 36,9% для имипенема и на 28,7% для меропенема с 2017 по 2020 г. ($p < 0,05$ для обоих) в отличие от реанимационно-анестезиологического отделения

(сохранение 100% резистентности к карбапенемам), вероятно за счет пребывания пациентов в боксированной палате.

Не изменился уровень резистентности *E. faecium* к ванкомицину (14,7% в 2017 г., 15,4% в 2020 г.).

E. coli сохранил абсолютную чувствительность к карбапенемам (100%), а к цефалоспорином III поколения резистентность осталась на прежнем уровне (33,3% резистентности к цефтриаксону, 41,7% – к цефепиму в 2017 г., 24% – к обоим в 2020 г.).

С точки зрения анализа уровня антибиотикорезистентности отделения хирургической гепатологии и трансплантологии, учитывая преобладание грамотрицательной флоры, сохранение чувствительности к карбапенемам, в т. ч. *K. pneumoniae*, незначительную долю *P. aeruginosa* в структуре микрофлоры (3% в 2020 г.), антибиотикопрофилактика карбапенемами перед гетеротопической аллотрансплантацией трупной почки пациентам является оправданной и целесообразной.

Литература

1. Руммо О.О. Инновационные перспективы развития службы органной трансплантации в Республике Беларусь. Инновационные технологии в медицине. 2013; 1(1): 111-120.
2. Хаджибаев Ф.А., Шарипова В.Х., Султанов П.К. Анализ осложнений после родственной трансплантации почки: опыт одного центра. Трансплантология. 2021;13(1):63-73. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-1-63-73>.
3. Зыблева С.В., Зыблев С.Л. Иммунологические механизмы активации врожденной и адаптивной систем иммунитета при аллотрансплантации. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015; 2:11-23.
4. Martins B.C., Mesquita K.H., Costa I.H. Hospital Cost of Complications After Kidney Transplant. Transplant Proc. 2020; 52(5):1294-1298. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.070.
5. Барканова О.Н., Перлин Д.В., Шепелева Ю.Б. Инфекционные осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов после трансплантации почки. Вестник ВолгГМУ. 2016; 2 (58): 32-35.
6. Соловьева А.С. Антибактериальный иммунитет. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015; 58: 115-120.
7. Таранова И.Ю., Никифорова А.Д., Сятковский А.Р. Бактериальный спектр и антибиотикорезистентность микроорганизмов у пациентов после трансплантации почки. Молодой ученый. 2017; 14(148): 270-275.
8. Зыблева С.В., Зыблев С.Л., Новиков П.Д. Влияние иммуносупрессивной терапии на Т-лимфоциты у пациентов после трансплантации почки. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2018; 1: 13-18. doi: 10.14427/jiprai.2018.1.13
9. Alós J.I. Antibiotic resistance: A global crisis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33(10):692-9. doi: 10.1016/j.eimc.2014.10.004.
10. Huemer M., Mairpady S.S., Brugger S.D., Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. EMBO Rep. 2020; 3;21(12):e51034. doi: 10.15252/embr.202051034.
11. Sui W., Lipsky M.J., Matulay J.T. Timing and Predictors of Early Urologic and Infectious Complications After Renal Transplant: An Analysis of a New York Statewide Database. 2018; 16(6):665-670. doi: 10.6002/ect.2016.0357.
12. Клинический протокол трансплантации почки [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 5 января 2010 г., № 6. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/%D0%9A%D0%9F%20%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%20%D0%BF%D0%BE%D1%87%D0%BA%D0%B8%20-05.01.2010%20%E2%84%96%206.pdf>. Дата доступа: 05.09.2021.
13. Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядзько А.М. Анализ динамики антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных у пациентов реанимационного профиля за период 2015 – начало 2021 года. Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии. М.: Профессиональные издания 2021: 50-51.
14. Салманов А.Г. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в хирургических стационарах Украины: результаты многоцентрового исследования (2009-2015 гг.). Международный журнал антибиотиков и пробиотиков. 2017; 1 (1): 70-82.
15. Фёдорова А.В., Клясова Г.А., Фролова И.Н. Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови, в разные периоды исследования. Онкогематология. 2021; 1 (16): 54-63. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-54-63.

Сведения об авторах:

Земко Виктория Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии УО «Витебский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>.

Окулич Виталий Константинович – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>.

Андрейчик Дарья Александровна – врач-интерн анестезиолог-реаниматолог, УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической микробиологии. e-mail: torinet@tut.by – Земко Виктория Юрьевна.

Поступила 30.09.2021 г.