

Одновременная колонизация грамотрицательными госпитальными патогенами

Н. И. Габриэлян, д.м.н., зав. отделом эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений¹
В. Г. Кормилицина, лаборант-исследователь лаборатории бактериологии отдела эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений¹
М. Х. Кубанова, врач-бактериолог отдела эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений¹
Н. М. Есенова, биолог отдела эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений¹
С. О. Шарапченко, лаборант-исследователь отдела регуляторных механизмов в трансплантологии¹
Р. Ш. Саитгареев, д.м.н., проф., зав. кардиохирургическим отделением № 1¹
В. М. Захаревич, д.м.н., проф., зав. кардиохирургическим отделением № 3¹
О. В. Кисиль, к.х.н., ученый секретарь²
В. В. Малеев, д.м.н., проф., акад. РАН, советник директора по научной работе³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе», Москва

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Simultaneous colonization by gram-negative hospital pathogens

N.I. Gabrielyan, V.G. Kormilitsina, M. Kh. Kurbanova, N.M. Esenova, S.O. Sharapchenko, R. Sh. Saitgareev, V.M. Zakharevich, O.V. Kisil, V.V. Maleev

National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs n.a. academician V.I. Shumakov; First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov; Scientific Research Institute for the Research of New Antibiotics n.a. G.F. Gauze; Central Research Institute of Epidemiology; Moscow, Russia

Резюме

Цель. Оценка вероятности одновременного инфицирования двумя или более патогенами клинических субстратов пациентов трансплантологического профиля. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ бактериологических исследований клинических изолятов пациентов трансплантологического профиля, полученных с января по июль 2020 года. В исследование включены 93 пациента. **Результаты и обсуждение.** В бактериальной микрофлоре в послеоперационном периоде преобладают представители грамотрицательной флоры *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Все изученные штаммы обладали устойчивостью к антибиотикам. Зафиксировано значимое число случаев одновременного инфицирования сразу двумя или тремя патогенами: на долю такого инфицирования приходится 20,4%. Для колонизации двумя и более патогенами показан самый высокий уровень летальности – 42,1%. **Заключение.** Эпидемиологической особенностью является преобладание *Acinetobacter baumannii* среди микрофлоры прооперированных пациентов. Показано, что распространенность совместной колонизации двумя и более различными грамотрицательными патогенами является значительной и повышает уровень смертности.

Ключевые слова: нозокомиальная инфекция, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, трансплантация, грамотрицательные патогены.

Summary

Objectives. Assessment of the probability of simultaneous infection with two or more pathogens of clinical substrates of transplant patients. **Materials and methods.** The retrospective analysis of bacteriological studies of clinical isolates among transplant patients operated from January to July 2020 is performed. This study included 93 patients. **Results and discussion.** The risk of bacterial complications in the postoperative period is associated with representatives of the gram-negative pathogens *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. All the studied strains were resistant to antibiotics. A significant number of coinfections with two or three pathogens cases were recorded in the current period – 20.4%. For the two and more pathogens' colonization the highest mortality rate is shown, 42.1%. **Conclusions.** Modern epidemiological feature is the *Acinetobacter baumannii* predominance among the microflora of transplant patients. It has been shown that the incidence of co-colonization by ≥ 2 different gram-negative pathogens is significant and increases the mortality rate.

Key words: nosocomial infection, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, transplantation, gram-negative pathogens.

Введение

Инфекционные осложнения госпитального периода являются в настоящее время нерешенной проблемой. Организм пациента ослаблен после оперативных вмешательств и проведения инвазивных лечебных и диагностических манипуляций. В современной клинике спектр таких процедур чрезвычайно обширен, к ним относятся применение механической поддержки кровообращения, дренирование грудной клетки, применение аппаратов искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной

мембранной оксигенации. Значимым местом для развития инфекционных осложнений являются отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Интенсивное использование антимикробных препаратов широкого спектра делает медицинские учреждения резервуарами для клональной передачи генов антибиотикоустойчивости среди нозокомиальных возбудителей: больница становится предпочтительной средой, в которой патогены могут сохраняться и развиваться [1, 2]. К настоящему времени наиболее актуальными возбудителями

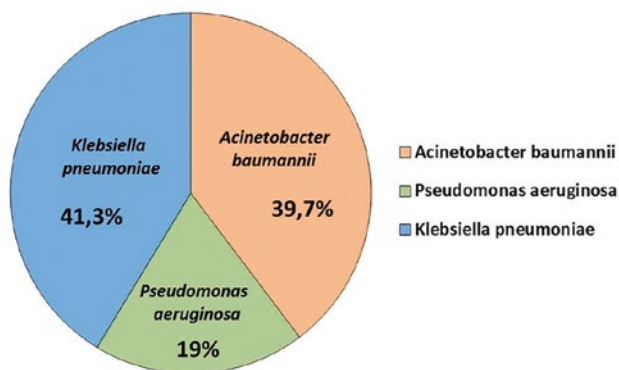


Рисунок 1. Спектр возбудителей бактериальных инфекций у пациентов трансплантологического профиля.



Рисунок 2. Частота обнаружения различных групп патогенов при колонизации двумя или тремя патогенами.

госпитальных инфекций во всем мире являются патогены группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*), для которых характерно разнообразие механизмов резистентности к противомикробным препаратам [3, 4].

Цель настоящего исследования: оценка вероятности одновременного инфицирования двумя и более микроорганизмами пациентов трансплантологического профиля.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных и бактериологических данных, полученных при исследовании 93 пациентов с января по июль 2020 года, 34 (36,6%) человека находились на лечении в ОРИТ. В случае повторного поступления больного в стационар его регистрировали в настоящем наблюдении как новый случай. Проведена оценка встречаемости и чувствительности к антибиотикам *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Совместно колонизированными считались пациенты, у которых второй и (или) третий патогены были выделены одновременно.

Материалом для бактериологического исследования служили клинические субстраты: кровь, трахея, раневое отделяемое, мокрота, отделяемое дренажей, ликвор, моча и другие. Забор микробиологического материала

проводился несколько раз в течение всего срока госпитализации по микробиологическим методикам [5, 6]. В случае повторного выделения от больного из однотипного клинического материала одного и того же вида микроорганизма, для последующего анализа учитывали только первый результат.

Результаты и обсуждение

Согласно предыдущему опыту наблюдений наиболее этиологически значимым для реципиентов солидных органов является инфицирование грамотрицательными микроорганизмами. Летальность, ассоциированная с бактериальной инфекцией кровотока, вызванной грамотрицательными возбудителями, у реципиентов солидных органов за 2019 год составила 52,1 %, и в два раза меньше (22,4 %) для инфекций, вызванных грамположительными возбудителями [7]. В настоящее время доминирующие позиции среди возбудителей госпитальных инфекций занимают грамотрицательный ферментирующий патоген *Klebsiella pneumoniae* и грамотрицательные неферментирующие бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [8]. Они представляют наибольшую опасность в плане послеоперационного инфицирования для трансплантологических пациентов [9]. На рисунке 1 представлен спектр возбудителей бактериальных инфекций реципиентов солидных органов. Из круговой диаграммы видно, что основная доля приходится на *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* – 41,3 и 39,7% соответственно, доля *Pseudomonas aeruginosa* в два раза меньше – 19,0%. Все изученные бактериальные штаммы обладали устойчивостью к антибиотикам.

Зафиксировано значимое число случаев одновременной колонизации сразу двумя или тремя патогенами. Из 93 проанализированных случаев колонизации на долю подобного инфицирования пришлось 19 (20,4%). Анализ частоты обнаружения патогенов при такой колонизации показывает, что основной вклад приходится на группу *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* (рис. 2). 26% из коинфицированных пациентов были колонизированы тремя патогенами. Полученные нами результаты отражают эпидемиологическую обстановку и коррелируют с показателями зарубежных центров. В частности, в работе Mammìna и соавт. при анализе совместной колонизации *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* у пациентов ОРИТ больницы общего профиля г. Палермо (Италия) совместно были колонизированы 40% инфицированных пациентов [10]. В работе Snyder и соавт. была проанализирована совместная колонизация различными видами грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью среди пациентов, проживающих в учреждении длительного ухода в г. Бостоне (США). Показано, что 25% пациентов колонизированы одним и более грамотрицательным патогеном, среди них 21% колонизированы двумя и более различными видами [11].

В нашей работе *Acinetobacter baumannii* был выделен в 84% образцах полимикробной культуры, *Klebsiella pneumoniae* – в 80%, а *Pseudomonas aeruginosa* – в 63%. Таким образом, ацинетобактеры являются ведущими патогенами в микрофлоре. Статистика последних лет показывает устойчивую тенденцию к выдвиганию *Acinetobacter baumannii* в лидирующие оппортунистические патогены [8, 12].

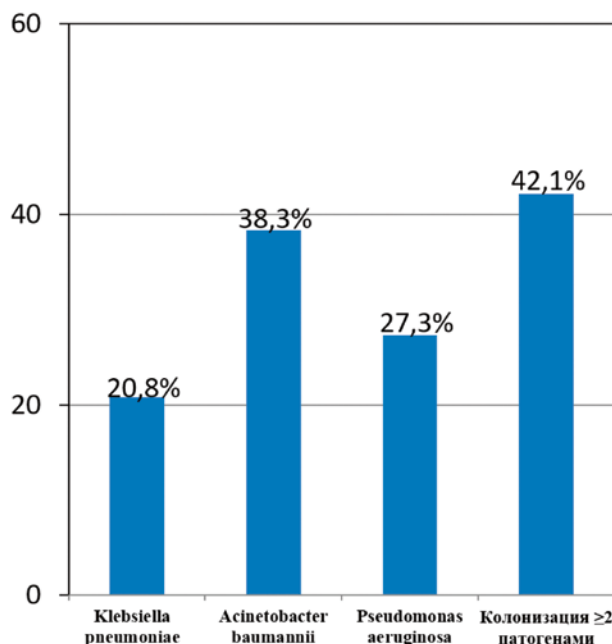


Рисунок 3. Уровень летальности среди реципиентов солидных органов, колонизированных *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также двумя или тремя вышеперечисленными патогенами одновременно.

На рисунке 3 представлен уровень летальности среди реципиентов солидных органов, колонизированных *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Большая часть зарегистрированных нами летальных случаев приходилась на ОРИТ. В большинстве летальных случаев областью первичного обнаружения были крови и трахея. Самый высокий уровень летальности показан для пациентов, колонизированных *Acinetobacter baumannii*, – 38,3%, и для пациентов, колонизированных двумя и более патогенами, – 42,1%. Это согласуется с литературными данными: в работе Marchaim и соавт. показано, что совместная колонизация *Acinetobacter baumannii* или *Pseudomonas aeruginosa* с устойчивыми к карбапенемам *Enterobacteriaceae* связана с повышенной устойчивостью к антибиотикам и смертностью [13].

На рисунке 4 показана тяжесть протекания инфекции в зависимости от вида трансплантации. Видно, что лидирующим по числу летальных случаев патогеном является *Acinetobacter baumannii*. Следующим по числу летальных случаев является коинфицирование двумя и более патогенами. Особенно критическая ситуация наблюдается при трансплантации сердца, когда коинфицирование двумя и более патогенами приводит к 72,7% смертности. Аналогичные результаты были получены в работе Timofte и соавт.: три пациента, перенесших операцию на сердце и инфицированные двумя и более патогенами, а именно *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, умерли, в то время как четвертый пациент, у которого была мономикробная инфекция, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, выжил [14]. Авторы предположили перекрестное заражение между пациентами либо через оборудование, либо посредством контактов с персоналом. Из литературных данных известно, что инфекции, вызванные *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*



Рисунок 4. Тяжесть протекания инфекции среди реципиентов солидных органов, колонизированных *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также двумя или тремя вышеперечисленными патогенами одновременно в зависимости от вида трансплантации: А) трансплантация сердца; Б) трансплантация легкого; В) абдоминальные трансплантации. Синий цвет – умершие, бордовый цвет – выписанные пациенты.

baumannii, являются одними из наиболее сложных для лечения, особенно в тех случаях, когда они сопряжены с другими сопутствующими патогенами и (или) комменсалами от полимикробных респираторных, внутрибрюшных и раневых инфекций [15].

Известно, что подавляющее большинство бактерий в естественных условиях обитает в биопленках – сообществах, связанных с поверхностью. Биопленки существуют благодаря питательным веществам, поступающих с самих поверхностей (места прикрепления) или из окружающей воды [16]. Поскольку большинство биопленок состоят из нескольких видов бактерий, очевидно, что один вид влияет на другой, причем возможны как примеры конкуренции, так и комменсализма и синергии, в зависимости от метаболической активности. Экзопродукты одних

бактерий могут оказывать различное воздействие на сосуществующие с ними бактериальные патогены в зависимости от видов и штаммов [17]. В работе Marchaim и соавт. показано, что совместная колонизация *Acinetobacter baumannii* или *Pseudomonas aeruginosa* с *Enterobacteriaceae* приводит к повышенной устойчивости к антибиотикам, что свидетельствует о кооперативном эффекте [13]. В то же время в работе Mammia и соавт. при изучении совместной колонизации *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* у пациентов ОРИТ не было обнаружено значительных различий в показателях смертности между совместно колонизированными и неcolonизированными пациентами [10].

Сообщества микробов, состоящие из нескольких видов, могут общаться через кворумное восприятие и влиять на взаимодействия друг с другом. Перекрестная передача генов устойчивости к антибиотикам вносит свой вклад в состояние колонии. Анализы совместно культивируемых видов демонстрируют, что микробные взаимодействия могут координировать генные ответы патогенных комменсальных видов, и что эти ответы специфичны для видов. [15] Однако на сегодняшний день мы приходим к тому, что видоспецифические взаимодействия могут давать разные результаты в зависимости от конкретных штаммов. Экзопродукты, выделяемые из *Pseudomonas aeruginosa*, могут в зависимости от штамма усиливать действие антибиотиков на *Staphylococcus aureus* или обеспечивать защиту от уничтожения [17]. Поэтому современная диагностика внутрибольничной бактериальной инфекции предполагает типирование конкретного штамма и определение спектра его антибиотикорезистентности [18]. К сожалению, на настоящий день у нас нет понимания возможности манипулирования локальным микробиомом при лечении сложных полимикробных ран, внутриполостных или респираторных инфекций, хотя известны примеры, когда один вид бактерии может ослаблять рост конкурирующего организма, тем самым напрямую влияя на исход коинфекции и выживаемость [17].

Выводы

Совместное сосуществование бактерий разных видов превратилось для патогенов в эффективную стратегию по оптимизации выживания и проявления патогенности. Отсутствие масштабных исследований по теме обнаружения двух и более патогенов у одного пациента не позволяет в настоящее время делать выводы о том, как один вид (штамм) бактерии влияет на другой. Полученные нами результаты показывают, что одновременное существование в клинических субстратах *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* ухудшает состояние прооперированных пациентов и повышает уровень смертности. В свете продолжающегося кризиса устойчивости к противомикробным препаратам не вызывает сомнения актуальность исследований, связанных

с определением роли совместной колонизации различных биотопов у пациентов различного профиля, особенно во время их пребывания в ОРИТ.

Список литературы

1. Земко В. Ю., Окулич В. К., Дзядько А. М. Мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. Трансплантология. 2018; 10 (4): 284–297 [Zemko V. Ju., Okulich V. K., Dzjadz'ko A. M. Monitoring antibiotikorezistentnosti mikroorganizmov v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii mnogoprofil'nogo stacionara. Transplantologija. 2018; 10 (4): 284–297. (In Russ.). DOI: 10.23873/2074-0506-2018-10-4284-297.
2. Zeana C, Larson E, Sahni J, et al. The epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: does the community represent a reservoir? Infect Control Hosp Epidemiol. 2003; 24: 275–279. DOI: 10.1086/502209.
3. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the infectious diseases' society of America. Clin. Infect. Dis. 2009; 48 (1): 1–12. DOI: 10.1086/595011.
4. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect. 2018; 18 (3): 318–327. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
5. Габриэлян Н. И., Арефьева Л. И., Столярова Л. Г. Организация и проведение эпидемиологического и микробиологического мониторинга в кардиохирургической клинике. Учебное пособие. М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2013 [Gabrielyan N. I., Aref'eva L. I., Stolyarova L. G. Organizaciya i provedenie epidemiologicheskogo i mikrobiologicheskogo monitoringa v kardiokhirurgicheskoy klinike. M.: Rossijskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya (In Russ.).]
6. Габриэлян Н. И., Шарапченко С. О., Драбкина И. В., и др. Грамотрицательные госпитальные патогены в риске развития тяжелых бактериальных инфекций. Медицинский алфавит. 2019; 1 (15): 31–35 [Gabrielyan N. I., Sharapchenko S. O., Drabkina I. V., et al. Gramotritsatel'nye gospiatal'nye patogeny v riske razvitiya tyazhelykh bakterial'nykh infektsii. Meditsinskij alfavit. 2019; 1 (15): 31–35. (In Russ.).] DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-15(390)-31-35.
7. Габриэлян Н. И., Шарапченко С. О., Кисиль О. В., и др. Проблема глобального развития антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 110–116. [Gabrielyan N. I., Sharapchenko S. O., Kisil' O. V., i dr. Problema global'nogo razvitiya antibiotikorezistentnosti vozbuditel'nykh infektsii. Terapevticheskiy arhiv. 2020; 92 (11): 110–116. (In Russ.).] DOI:10.26442/00403660.2020.11.000783
8. Белобородов Б. В., Гусаров В. Г., Дехнич А. В., и др. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 16 (1): 52–83 [Beloborodov B. V., Gusarov V. G., Dehnich A. V., et al. Metodicheskie rekomendacii "Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsij, vyzvannykh polirezistentnymi mikroorganizmami". Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2020; 16 (1): 52–83. (In Russ.).] DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83.
9. Романова Н. И., Горская Е. М., Есенова Н. М., и др. Микрофлора внешней среды как угроза развития инфекционной патологии у пациентов после ортотопической трансплантации сердца. Медицинский алфавит. 2016; 1 (15): 47–53 [Romanova N. I., Gorskaya E. M., Esenova N. M., et al. Mikroflora vneshnej sredy kak ugroza razvitiya infektsionnoj patologii u pacientov posle ortotopicheskoj transplantacii serdca. Meditsinskij alfavit. 2016; 1 (15): 47–53.]
10. Mammia C, Bonura C, Vivoli AR, et al. Co-colonization with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients. Scandinavian journal of infectious diseases. 2013; 45 (8): 629–634. DOI: 10.3109/00365548.2013.782614.
11. Snyder GM, O'Fallon E, D'Agata EM. Co-colonization with multiple different species of multidrug-resistant gram-negative bacteria. Am J Infect Control. 2011; 39 (6): 506–510. DOI: 10.1016/j.ajic.2010.09.012.
12. Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. Front Cell Infect Microbiol. 2017; 7: 55. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00055.
13. Marchaim D, Perez F, Lee J, et al. Swimming in resistance: Co-colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa*. Am J Infect Control. 2012; 40 (9): 830–835. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.10.013.
14. Timofte D, Dan M, Maciucă IE, et al. Emergence of concurrent infections with colistin-resistant ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* and OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* sensitive to colistin only in a Romanian cardiac intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015; 34 (10): 2069–2074. DOI: 10.1007/s10096-015-2453-3.
15. Chan AP, Choi Y, Brinkac LM, et al. Multidrug resistant pathogens respond differently to the presence of co-pathogen, commensal, probiotic and host cells. Sci Rep. 2018; 8 (1): 8656. DOI: 10.1038/s41598-018-26738-1.
16. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. APMIS. 2013; 136: 1–51. DOI: 10.1111/apm.12099.
17. Radlinski L, Rowe SE, Karchner LB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* exoproducts determine antibiotic efficacy against *Staphylococcus aureus*. PLoS Biol. 2017; 15 (11): e2003981. DOI: 10.1371/journal.pbio.2003981.
18. Чеботарь И. В., Бочарова Ю. А., Подопригра И. В., Шагин Д. А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 1: 4–19 [Chebotar' I. V., Bocharova Yu. A., Podoprigrora I. V., Shagin D. A. Pochemu *Klebsiella pneumoniae* stanovitsya lideruyushchim opportunisticheskim patogenom. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2020; 1: 4–19]. DOI: 10.36488/cmasc.

Для цитирования: Габриэлян Н. И., Кормилицина В. Г., Кубанова М. Х., Есенова Н. М., Шарапченко С. О., Саитгареев Р. Ш., Захаревич В. М., Кисиль О. В., Малеев В. В. Одновременная колонизация грамотрицательными госпитальными патогенами. Медицинский алфавит. 2020; (34): 13–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-34-13-16>.

For citation: N. I. Gabrielyan, V. G. Kormilitsina, Kurbanova M. Kh., Esenova N. M., Sharapchenko S. O., Saigareev R. Sh., Zakharevich V. M., Kisil O. V., Maleev V. V. Simultaneous colonization by gram-negative hospital pathogens. Medical alphabet. 2020; (34): 13–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-34-13-16>.

