
ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

В.В.Шкарин, О.В.Ковалишена, Н.В.Саперкин, О.Н.Шпрыкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ПОЛИЭТИОЛОГИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ УСЛОВНО ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

Инфекции, вызываемые условно патогенными микроорганизмами (УПМ), занимают особое положение. В микробных ассоциациях УПМ проще реализовать свой невысокий патогенный потенциал, потенцируя свойства друг друга. Группа полиэтиологических инфекций, вызываемых УПМ, достаточно разнообразна с точки зрения нозоформ и нозогрупп. В их число входят так называемые гнойно-септические инфекции (ГСИ), которые также весьма разнообразны и по клинико-эпидемиологическим, и этиологическим характеристикам. Научные данные демонстрируют актуальность проблемы полиэтиологических инфекций, особенно в хирургии, и свидетельствуют об отсутствии систематизированных данных о всем спектре и составе микробных ассоциаций при разных инфекциях, количественной оценке, недостаточном изучении свойств в сравнении с моновозбудителями. Проблема полиэтиологических инфекций практически не изучена с эпидемиологических позиций, только единичные исследования посвящены изучению внутрибольничного инфицирования микробными ассоциациями, не разработан микробиологический мониторинг. В связи с этим, требуется комплексное исследование полиэтиологических инфекций в сравнении с моноэтиологическими для выявления особенностей и разработки эпиднадзора и контроля.

Журн. микробиол., 2017, № 6, С. 114—126

Ключевые слова: микробная ассоциация, гнойно-септическая инфекция, сочетанная этиология, эпидемиологический надзор

V.V.Shkarin, O.V.Kovalishena, N.V.Saperkin, O.N.Shpryкова

GENERAL CHARACTERISTICS AND ISSUES MIXED INFECTIONS CAUSED BY OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS

State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

Infections caused by opportunistic microorganisms occupy a special position. In microbial associations of opportunistic microorganisms is easier to implement its low pathogenic potential, activate properties of each other. Group polyetiologic infections caused by conditionally pathogenic microorganisms are quite diverse in terms of a nosological forms and groups. These include the so-called septic infection, which are also very diverse and clinical, epidemiological and etiological characteristics. Scientific evidence shows the urgency of the problem mixed infections, especially in surgery and indicate a lack of systematic data about the whole spectrum and the composition of microbial associations in different infections, quantification, insufficient study of the properties compared to monoagents. The problem mixed infections practically not been studied with epidemiologic standpoint, only a few studies devoted to the study of nosocomial infection of microbial associations are not developed microbiological monitoring. In this connection, you need comprehensive research mixed infections compared with monoagents to identify the characteristics and development of epidemiologic surveillance and control.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No 6, P. 114—126

Key words: microbial association, purulent septic infection, mixed etiology, surveillance

В проблематике полиэтиологичных инфекционных заболеваний инфекции, вызываемые условно патогенными микроорганизмами, занимают особое положение. Прежде всего, это связано с тем, что сочетание условно патогенных микроорганизмов как этиологического фактора инфекций — явление распространенное, рассматриваемое даже как типичное для данной группы микроорганизмов [4, 10, 12 — 14, 16 — 18, 24, 28, 32, 36, 39, 46].

По результатам многочисленных исследований известно, что в сочетании друг с другом в микробных ассоциациях УПМ проще реализовать свой невысокий патогенный потенциал, потенцируя свойства друг друга [5, 7, 16, 23, 26, 28, 36, 39 — 43, 47]. Кроме того, возникая преимущественно у лиц с иммунодефицитными состояниями, инфекции, вызываемые УПМ, закономерно носят полиэтиологичный характер, поскольку такое состояние микроорганизма приводит к одномоментной активизации различных микроорганизмов, присутствующих в хронических очагах инфекций, а также колонизирующих кожу и слизистые оболочки респираторного и желудочно-кишечного трактов. Полиэтиологичные инфекции, вызываемые УПМ, достаточно подробно изучены с точки зрения их клинико-этиологической характеристики и даже эпидемиологических особенностей, что отличает данную группу от других [4, 10, 12 — 14, 17, 18, 25, 27, 28, 30, 31, 36, 38, 39, 44, 45].

Полимикробные заболевания, вызываемые множеством УПМ, имеют большое число синонимов: «комплексные», «осложненные», «микст», «смешанные», «вторичные», «синергичные», «конкурентные», «коинфекции» [39]. Смешанные инфекции, вызываемые условно патогенной флорой, широко распространены среди животных и людей, к ним относятся абсцессы, СПИД-ассоциированные оппортунистические инфекции, конъюнктивиты, отиты, периодонтиты, респираторные заболевания, болезни половой сферы и др. По разным оценкам, на долю полиэтиологичных инфекций приходится 30-84% всех инфекций [12, 31, 39, 45].

Группа полиэтиологичных инфекций, вызываемых УПМ, достаточно разнообразна с точки зрения нозоформ и нозогрупп. В их число входят так называемые гнойно-септические инфекции (ГСИ), которые также разнообразны по клинико-эпидемиологическим и этиологическим характеристикам. ГСИ различаются по условиям возникновения и поражаемому контингенту, например, ГСИ новорожденных и родильниц, которые могут носить внутриутробный и внутрибольничный характер, или ГСИ у хирургических пациентов, которые могут быть внебольничными и связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Различают также первичные и вторичные ГСИ. Все эти различия по условиям возникновения и поражаемому контингенту находят отражение как в этиологических особенностях, так и в клинической картине и эпидемиологических характеристиках инфекций, что определяет сложности эпидемиологического надзора и контроля. ИСМП, включая и полиэтиологичные ИСМП, являются одной из актуальных проблем современного здравоохранения [20]. При всем их этиологическом разнообразии смешанным вариантам уделяется особое внимание.

Научные данные, полученные отечественными и зарубежными исследователями, с одной стороны, демонстрируют актуальность проблемы поли-

этиологических инфекций, особенно в хирургии, а с другой стороны, свидетельствуют о разноречивости полученных результатов и недостаточной изученности этой проблемы на теоретическом и практическом уровне: нет систематизированных данных о спектре микробных ассоциаций при разных инфекциях, не полностью расшифрован их состав, отсутствует количественная оценка, недостаточно представлены свойства в сравнении с моновозбудителями. Проблема полиэтиологических инфекций практически не изучена с эпидемиологических позиций, только единичные исследования посвящены изучению внутрибольничного инфицирования микробными ассоциациями, не разработан микробиологический мониторинг. В связи с этим, требуется комплексное исследование полиэтиологических инфекций в сравнении с моноэтиологическими для выявления особенностей и разработки эпиднадзора и контроля.

Цель данной проблемной статьи — на основе обобщения результатов собственных многолетних исследований и имеющихся научных данных определить общие характеристики полиэтиологических инфекций, вызываемых УПМ, их отличительные особенности по сравнению с другими полиэтиологическими инфекциями, а также обозначить неясные и дискуссионные вопросы, требующие дальнейшего изучения

Источниками научной информации являлись опубликованные за последние 15 лет научные статьи по проблематике полиэтиологических инфекций, вызываемых УПМ (включая гнойно-септические инфекции и ИСМП). В качестве источников информации выступали также результаты собственных исследований, проведенных сотрудниками кафедры эпидемиологии и НИИ профилактической медицины НижГМА [7, 10, 32 — 34, 36].

На основе обобщения имеющихся научных данных можно заключить, что особенностями полиэтиологических инфекций, вызываемых УПМ, являются: 1. высокая частота возникновения, значительная доля в структуре; 2. микробиологические особенности: микробиологическое разнообразие, широкий спектр микробных ассоциаций как возбудителей инфекций, наличие способов их описаний; наличие анаэробного компонента; особые межмикробные взаимодействия; изменение свойств микроорганизмов в микробных ассоциациях; 3. клинко-эпидемиологические особенности: клинические разнообразие; большое значение среди ИСМП; отличие клинко-эпидемиологических характеристик от моноинфекций; наличие клинко-эпидемиологических различий полиэтиологических инфекций, возникших внебольнично и связанных с оказанием медицинской помощи; 4. наличие госпитальных микробных ассоциаций: их характеристика и особенности циркуляции во внутрибольничных условиях; их роль в биопленках; 5. особенности диагностических и лечебных мер, которые закономерно вытекают из отличительных характеристик полиэтиологических инфекций; особенности эпидемиологического надзора и контроля.

Высокая частота возникновения и значительная доля в этиологической структуре таких инфекций отмечается всеми исследователями, хотя статистические показатели варьируют в зависимости от типа патологии, профиля отделения, методологии исследований и других факторов. Было показано, что полиэтиологические ГСИ наиболее часто возникают у пациентов хирургического профиля [2, 3, 8, 12, 16, 30, 31, 40, 48]. Так, в этиологии ГСИ послеопе-

рационных ран микробные ассоциации составили 12 — 57% [2, 9, 45]. В исследовании Зубаревой Н.А. и др. показано, что ассоциации при послеоперационной раневой инфекции составили 53,5% по сравнению с 16,9% при гнойных заболеваниях мягких тканей [9].

Большинство так называемых вторичных инфекций кожи и мягких тканей, возникающих на фоне такой патологии как диабетическая стопа, пролежни и некротизирующие инфекции кожи и мягких тканей имеют полимикробную этиологию [19, 30, 31, 37]. Послеоперационные перитониты и абсцессы брюшной полости имеют преимущественно (до 91,3%) смешанную аэробно-анаэробную природу [45]. В этиологии послеоперационной раневой инфекции при гинекологических операциях доля микст-инфекций составила 22,9% [8]. Имеются данные, что 5,7% случаев внебольничной пневмонии имеют смешанную этиологию [44]. Среди разнообразия патогенов-ассоциантов чаще встречались комбинации *S. pneumoniae* с *L. pneumophila*, *S. pneumoniae* с *Pseudomonas* spp.

Однако более полные эпидемиологические данные этих инфекций весьма немногочисленны. Так, по данным трехлетнего эпидемиологического и микробиологического мониторинга в 3 многопрофильных взрослых и детских медицинских организациях в этиологической структуре ГСИ была установлена существенная доля полиэтиологичных инфекций, обусловленных несколькими УПМ (микробная ассоциация) — 15,1 — 34,7% [10]. В разных типах отделений удельный вес таких инфекций и частота их возникновения различаются.

Среднемноголетний показатель заболеваемости полиэтиологичными инфекциями в хирургическом отделении составил $1,6 \pm 0,35$ на 100 пациентов, удельный вес среди всех ГСИ — $41 \pm 7,1\%$; моноэтиологичные инфекции имели более высокий уровень заболеваемости — $2,3 \pm 0,4$ на 100 пациентов, но без достоверных отличий ($p > 0,05$), доля была достоверно выше — $59 \pm 7,1\%$ ($p < 0,05$) [10]. В ЛОР-отделении в той же медицинской организации за одинаковый период наблюдения частота возникновения полиэтиологичных инфекций была достоверно выше — $3,1 \pm 0,8$ на 100 пациентов, что составило 46,3% от всех инфекций в ЛОР-отделении ($p < 0,05$) [10, 36].

Имеются данные о выделении микробных ассоциаций от пациентов с пневмониями, преимущественно внебольничными, в профильных отделениях (всего 10 медицинских организаций, 1017 пациентов с пневмонией) [32]. Из мокроты обследованных пациентов микроорганизмы выделялись как в виде монокультур ($48,2 \pm 8,4\%$ среди всех выделенных микроорганизмов), так и в составе ассоциаций ($51,8 \pm 8,4\%$, $p = 0,37$). В ходе углубленного проспективного наблюдения и микробиологического мониторинга, оценки качества мокроты, количественной оценки выделенных микроорганизмов этиологически значимыми были расценены 55,1% и 73,1% микроорганизмов, выделенных от пациентов с внебольничными и внутрибольничными пневмониями соответственно. При внебольничных пневмониях доля монокультур — $47,2 \pm 4,5\%$, ассоциаций — $52,8 \pm 4,5\%$, $p = 0,39$; при внутрибольничных пневмониях преобладали монокультуры — $56,3 \pm 12,4\%$ vs $43,7 \pm 12,4\%$, $p = 0,47$.

Рассматривая разноплановую микробиологическую характеристику полиэтиологичных инфекций и микробных ассоциаций мы пришли к заключению о целесообразности при комплексном микробиологическом описании

полиэтиологичных инфекций и их возбудителей рассматривать: спектр выделенных микроорганизмов, их видовую и родовую структуру; спектр сочетаний микроорганизмов в ассоциациях; степень участия микроорганизмов в ассоциациях; компонентный профиль микробных ассоциаций микробных ассоциаций; структуру ассоциаций по составу, выделение преобладающих ассоциаций; свойства микробных ассоциаций: характеристику по компонентному составу, концентрацию ассоциантов в патологическом очаге, чувствительность ассоциантов к антимикробным препаратам (антибиотики, дезинфицирующие и антисептические средства, бактериофаги); особенности взаимодействия микробов-ассоциантов; сравнение выше перечисленных характеристик микробных ассоциаций при разных нозоформах инфекций, при инфекциях, различающихся по условиям возникновения (внебольничные и ИСМП; эндогенные и экзогенные); сравнение свойств микроорганизмов-ассоциантов и штаммов микроорганизмов такого же вида, выделенных от пациентов с моно-инфекциями.

Спектр выделяемых микроорганизмов от пациентов хирургического профиля многообразен: *Staphylococcus* spp., включая *S. aureus* и весь спектр коагулазоотрицательных стафилококков (КоНС), прежде всего *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp., *Micrococcus* spp., неферментирующие грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*), представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. и др.).

Staphylococcus spp. в ассоциации с другими бактериями встречались в 38,7 — 48,2%. *P. aeruginosa* в 18,2% случаев встречалась в ассоциации с грамположительными микроорганизмами, а в сочетании с грамотрицательными — в 21,2% [2]. Вторичные инфекции кожи и мягких тканей, возникающие на фоне такой патологии, как диабетическая стопа, пролежни и некротизирующие процессы имеют преимущественно полимикробную этиологию — *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides fragilis* [19, 30, 31, 37].

В этиологии послеоперационной раневой инфекции при гинекологических операциях преобладали стафилококки, 28% из них были метициллинорезистентны, стафилококки в монокультуре встречались в 31,8% случаев, в составе микробных ассоциаций — в 13,2% (с *E. coli* — 7,8%, *Enterococcus* spp. — 4,6%) [8]. При внебольничной пневмонии смешанной этиологии (5,7% случаев) было выделено широкое разнообразие патогенов-ассоциантов, наиболее часто встречались комбинации *S. pneumoniae* с *L. pneumophila*, *S. pneumoniae* с *Pseudomonas* spp. [44].

Этиологическая структура имеет определенные различия в зависимости от профиля стационара, например, у пациентов общей хирургии и ЛОР-отделений [10].

Видовой спектр сочетаний микроорганизмов в ассоциациях очень разнообразен. Для пациентов хирургического профиля наиболее частые сочетания образуют *S. aureus*, КоНС, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus* spp. Для пациентов ЛОР-профиля в сочетаниях также участвовали *Corynebacterium* spp., *Candida* spp. Необходимо подчеркнуть, что стафилококки участвуют в ассоциациях практически со всем спектром микроорганизмов как в отделениях общей хирургии, так и в более специализированных,

например, ЛОР-стационарах. У пациентов ЛОР-профиля КоНС наиболее часто сочетались с грибами и *S. aureus* [1, 7, 18, 36].

Для оценки встречаемости вида микроорганизма как ассоцианта (степень его участия в ассоциациях) был предложен коэффициент ассоциативности (КА) — доля ассоциантов среди всех культур определенного вида [10, 25, 36]. КА рассчитывается как отношение абсолютного числа культур-ассоциантов определенного вида к общему числу выделенных культур данного вида. КА < 50% — низкий, т.е. микроорганизм встречается преимущественно как монокультура; КА=50 — 79% — средний, т.е. микроорганизм встречается преимущественно как ассоциант; КА=80 — 100% — высокий, т.е. микроорганизм встречается в основном или только как ассоциант.

Стафилококки, являвшиеся ведущими возбудителями инфекций в хирургии, встречались преимущественно в виде ассоциантов и имели средний КА — 75,0% и 79% у *S. aureus* и *S. epidermidis* соответственно.

Важным являлся факт низкой ассоциативности *P.aeruginosa* — самый низкий КА среди всех изученных микроорганизмов (48,7%), т.е. *P.aeruginosa* встречалась преимущественно как монокультура.

Была проведена углубленная характеристика микробных ассоциаций в сравнении с монокультурами. Микробные ассоциации, вызывающие инфекции у хирургических пациентов, по сравнению с моновозбудителями, отличались преимущественным 2-компонентным составом с возможным включением до 6 ассоциантов, более высокой концентрацией ассоциантов в патологическом очаге, большей представленностью полиантибиотикорезистентных возбудителей, включая MRSE, MRSA, полирезистентные *Enterococcus spp.*, микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), за исключением полирезистентных *P.aeruginosa*. Среди *S.aureus*-ассоциантов наиболее часто был представлен следующий фенотип резистентности к антибиотикам: MRSA штаммы с устойчивостью ко всем β -лактамам антибиотикам, включая карбапенемы, к 3 аминогликозидам и макролидам, но чувствительные к фторхинолонам, рифамицинам и линкозамидам. Такой фенотип имели 30% *S.aureus*. Среди устойчивых штаммов КоНС также преобладал указанный фенотип резистентности — 15,7% всех изученных культур.

Оценка межпопуляционных взаимоотношений в ассоциациях представляет большой научно-практический интерес как в клинко-диагностическом, так и эпидемиологическом отношении.

В состав ассоциаций могут входить практически все основные возбудители ГСИ, а отношения между микроорганизмами могут быть разнообразными: нейтральными, синергичными, антагонистическими и другими [17, 30, 31, 33]. Характер взаимоотношений ассоциантов раневых инфекций оказывает влияние на устойчивость ассоциации, свойства ассоциантов и продолжительность инфекционного процесса, что определяет длительность циркуляции возбудителей ВБИ [34, 35]. Авторами было показано, что *in vitro* при совместном культивировании по отношению к *E.coli* и стафилококкам *P.aeruginosa* проявляла выраженную антагонистическую активность, а с *C.albicans* — синергичные взаимоотношения. Аналогичные данные получены и *in vivo* при сравнении сроков заживления ран — наименьших при ассоциации *P.aeruginosa* и *E.coli* (18 — 19 суток) и наибольших при ассоциации *P.aeruginosa* и *C.albicans*.

Имеются данные о взаимном усилении свойств *P.aeruginosa* и *V. septicus* в эксперименте *in vitro* и *in vivo* [14, 15, 17, 36]. Аэробы и анаэробы в ассоциациях обладают синергизмом, усиливая вирулентные свойства друг друга [7, 45].

При микробиологическом обследовании больных хирургического профиля с гнойно-воспалительными процессами можно встретить «сцепленный» характер роста микроорганизмов, т.е. ассоциации с тесным контактом ассоциантов в виде совместного роста колоний различных видов микроорганизмов при первичном посеве на плотных питательных средах. Подобный рост ассоциантов представляет собой образование «колонии в колонии», рост одного микроорганизма из-под колонии другого, рост сросшимися половинками колоний, смешанную культуру в одной видимой колонии. Характерно наличие совместного роста микроорганизмов при наличии свободного места на питательной среде. Удельный вес «сцепленных» ассоциаций выше у пациентов с ИСМП условно патогенной этиологии.

Характеристика микробных изолятов из ассоциаций обычно проводится с использованием коэффициента Jaccard, выражаемого в процентах, как бинарной меры сходства. Если условия в биотопе не позволяют существовать обоим видам, являясь антагонистическими, то коэффициент оказывается менее 30%. Показатель 30 — 70% говорит о значительной экологической общности, микроорганизмы способны к синергичному сосуществованию. Возможность тесного симбиотического сосуществования проявляется коэффициентом Jaccard >70% [10, 12, 13, 22, 36.]

Виды межмикробных связей у ассоциантов обычно изучают методом отсроченного антагонизма. В целом, в микробных ассоциациях преобладают нейтральные (индифферентные) отношения. Могут отмечаться особенности по отделениям: например, по нашим данным, синергидные взаимоотношения микроорганизмов в отделении общей хирургии достоверно выше, чем в ЛОР-стационаре. Учитывая особенности больных с ИСМП, получающих массивные антибактериальную терапию, необходимо отметить, что антибиотики подавляют антагонизм взаимоотношений возбудителей гнойно-септических инфекций [12 — 15].

Имеются клинические наблюдения связи полимикробной этиологии инфекций с тяжестью заболевания, хронизацией процесса и летальностью [3, 6, 7, 10, 36, 44]. Так, Гавриленко В.Г. и др. указывают на увеличение коэффициента видового разнообразия бактериальных патогенов на 6 — 10 сутки пребывания в стационаре, что обуславливало более длительное ($64,3 \pm 3,4$ суток) и тяжелое течение заболеваний, увеличение частоты повторных оперативных вмешательств и летальных исходов (до 12%) [3]. Бактериально-грибковая инфекция имела более неблагоприятный прогноз [4]. Летальность при моноинфекции, вызванной MRSA, составила в среднем 31,5%, в случае присоединения грамотрицательной микрофлоры или патогенных грибов возрастала до 53,3% [6].

Была проведена клинико-эпидемиологическая характеристика полиэтиологичных инфекций в сравнении с моноэтиологичными инфекциями. С целью выявления групп и факторов риска развития полиэтиологичных инфекций были проведены аналитические исследования типа случай-контроль, где в качестве группы случаев выступали пациенты с инфекцией смешанной этиологии (115), группа контроля — пациенты с моноэтиологичной инфек-

цией (79). Клинико-эпидемиологическими особенностями полиэтиологических инфекций у хирургических пациентов являлись: возрастная группа риска — 50 лет и более, ведущая патология — поражения кожи и подкожной клетчатки, что отличалось от моноэтиологических инфекций: наличие сопутствующей патологии, преобладающее оперативное вмешательство — вскрытие абсцессов, флегмон, чаще подвергались ампутации конечностей и сегментов по сравнению с пациентами с моноэтиологическими инфекциями; многократные оперативные вмешательства (3 и более), чаще, чем при моноэтиологических инфекциях, интенсивная антибактериальная терапия (4 курса и более), длительная госпитализация — более 30 дней.

В ходе проспективного наблюдения за пациентами с полиэтиологическими инфекциями удалось дифференцировать их на внутрибольничные (ИСМП) и заносы инфекции в стационар. Факт внутрибольничного инфицирования устанавливался на основе эпидемиологических и клинических данных, полученных из анамнеза и по результатам проспективного наблюдения в комплексе с микробиологическим мониторингом.

Установлено, что среди ассоциаций — возбудителей как заносов, так и госпитальных гнойно-септических инфекций (ГГСИ) — преобладали двухкомпонентные ассоциации, однако среди возбудителей внутрибольничных инфекций больше представлены многокомпонентные ассоциации — выше доля трехкомпонентных, а пяти и шести компонентные ассоциации были только в этой группе. Концентрация ассоциантов в патологическом очаге была одинаково высока и среди возбудителей ГСИ, и ГГСИ ($p < 0,05$).

Достоверно выше среди ассоциантов при ГГСИ доля полирезистентных к антибиотикам культур. Среди пациентов с полиэтиологическими внутрибольничными инфекциями преобладали лица старше 50 лет, их доля была достоверно выше, чем при внебольничных смешанных инфекциях ($RR=1,4$, $RD=24,7\%$, $AF=28,6\%$). Установлено, что пациенты с внутрибольничными полиэтиологическими инфекциями достоверно чаще подвергались оперативным вмешательствам, инвазивным манипуляциям, антибактериальной терапии, имели более длительную госпитализацию. Выявлено, что внутрибольничные полиэтиологические инфекции возникали у пациентов после 30 дня пребывания в стационаре.

Необходимо отметить, что в случае внутрибольничного инфицирования ассоциациями наибольшую частоту имела ИОХВ глубокого разреза. Имеются различные данные о роли микробных ассоциаций в этиологической структуре внутрибольничных ГСИ, однако вопрос о внутрибольничном инфицировании микробными ассоциациями и их госпитальном характере представлен ограниченным числом публикаций [2, 37].

Наличие полиэтиологических инфекций, имевших внутрибольничный характер, позволило сделать предположение, что пациенты могли инфицироваться не только госпитальными и негоспитальными штаммами различных микроорганизмов, которые затем образовывали ассоциации, но выдвинуть гипотезу о существовании госпитальных ассоциаций [10, 34, 36].

В результате проспективного наблюдения в комплексе с микробиологическим мониторингом, включавшим внутривидовое типирование всех выделенных микроорганизмов как монокультур, так и ассоциантов (биовар,

профиль антибиотикорезистентность, фаготип, плазмидный профиль, спектр внеклеточных белков), были выявлены микробные ассоциации с определенными характеристиками от разных пациентов и проведена их паспортизация с указанием их происхождения, состава и свойств [10, 35, 36]. Всего за 3-летний период наблюдения была выделена 21 такая ассоциация. Они обладали следующими свойствами: аналогичные по составу ассоциации, выделяемые от разных пациентов; ассоциации имели клиническое значение: выделены от пациентов с клиническими признаками инфекции, в высокой концентрации, неоднократно при обследовании в динамике; ассоциации были выделены от пациентов с внутрибольничной инфекцией, на что указывали эпидемиологические данные (анамнез, сроки возникновения инфекции, наличие эпидемиологической связи между пациентами, действие факторов риска внутрибольничного инфицирования), клинические данные (локализация инфекции, нозоформа, тяжесть течения) и др.; ассоциации включали идентичные по внутривидовым характеристикам ассоцианты; микроорганизмы-ассоцианты имели признаки госпитальных штаммов.

Были выявлены особенности формирования и циркуляции госпитальных ассоциаций: госпитальные ассоциации характеризовались меньшей длительностью циркуляции по сравнению с госпитальными монокультурами. Так, если монокультуры регистрировались на протяжении нескольких лет, то госпитальные ассоциации регистрировались на протяжении 1 — 2 месяцев у разных больных, затем ассоциация «распадалась», заменялся ее фрагмент или целиком ассоциация. Госпитальные микробные ассоциации отличались малочисленностью по сравнению с госпитальными монокультурами. Именно монокультуры, как госпитальные штаммы, так и негоспитальные, служили базой для формирования при определенных благоприятных условиях госпитальных ассоциаций микробов. Например, отмечена вначале циркуляция монокультур *R.aeruginosa*, потом спустя 7 месяцев *R.aeruginosa* выделяется в ассоциации с *S.aureus*. Была возможна передача не всей многокомпонентной ассоциации, а фрагмента. Возможно несколько смен микробных возбудителей, в том числе микробных ассоциаций.

Формированию госпитальных ассоциаций и их передаче между больными в период совместного пребывания в стационаре способствовало неблагоприятное эпидемическое окружение и нарушение санитарно-противоэпидемического режима: переполненность отделений и несоблюдение принципа цикличности заполнения палат, поточности и др., что привело к активизации фактора перемешивания и усилению циркуляции микроорганизмов.

Несомненно, что отдельно и углубленно необходимо рассматривать вопрос о биопленочных инфекциях, которые могут быть обусловлены как моно-, так и полимикробными биопленками. Но обширность данной темы не позволяет обсуждать ее в рамках данной публикации.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об актуальности полиэтиологических инфекций, вызываемых УПМ, особенно ИСМП, в хирургических отделениях различного профиля, характеризующихся высоким уровнем заболеваемости, разнообразной этиологией, включая и госпитальные ассоциации, обладающие микробиологическими и эпидемиологическими отличиями от моноэтиологических инфекций. Следовательно, особое внимание

должно уделяться активному выявлению всего спектра гетерогенной микробной популяции, участвующей в инфекционном процессе.

Нами были разработаны параметры эпиднадзора за полиэтиологичными инфекциями в хирургических отделениях (стационарах), где ключевую роль играет микробиологический мониторинг, определяющий диагностику полиэтиологичных инфекций, изучение свойств ассоциаций и вызываемых ими ГСИ. Несомненно, что эпиднадзор за полиэтиологичными инфекциями является составной частью эпиднадзора за ГСИ, а не самостоятельной системой.

Так как полиэтиологичные инфекции обладают выраженными микробиологическими, клиническими и эпидемиологическими отличиями от моноэтиологичных, и более того, имеются специфические характеристики у внутрибольничных полиэтиологичных инфекций, требуется и разработка профилактических и противоэпидемических мероприятий, учитывающих эти особенности. В рамках различных исследований показана необходимость корректировки антибиотикотерапии возникших полиэтиологичных инфекций и оптимизации эмпирической терапии, учитывая высокую долю полирезистентных ассоциантов и преобладающие фенотипы резистентности; антибиотикопрофилактики пациентам группы риска развития полиэтиологичных инфекций; требует дальнейшего исследования возможность применения и эффективность в отношении полиэтиологичных инфекций следующих мероприятий: фаготерапия и фагопрофилактика; применение антисептиков; дезинфекционные мероприятия; иммунокоррекция и другие.

Эпиднадзор за полиэтиологичными инфекциями может рассматриваться как эффективный при наличии регистрации полиэтиологичных инфекций; определении фонового уровня заболеваемости и доли в структуре ГСИ, характерных для данного отделения (стационара); выявлении, учете и регистрации полиэтиологичных ИСМП; наличии этиологической расшифровки случаев полиэтиологичных инфекций с комплексным исследованием свойств возбудителей-ассоциантов; паспортизации госпитальных ассоциаций; выявлении пациентов групп риска и факторов риска развития полиэтиологичных инфекций, действующих в данном отделении (стационаре); осуществлении ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа. Обобщая приведенные данные, можно сделать следующие выводы о характеристике и особенностях данной группы инфекций: значительный уровень заболеваемости и высокая доля в структуре всех инфекций, наличие микробиологических и эпидемиологических особенностей, отличающихся от моноэтиологичных инфекций и в зависимости от нозологической формы, условий возникновения (внебольничные или внутрибольничные), для инфекций в медицинских организациях — от профиля стационара; микробные ассоциации УПМ при ГСИ характеризуются широким спектром, разнообразными компонентными профилями и количественными характеристиками, особыми межбактериальными взаимодействиями, различным составом ассоциаций, включая эпидемиологически и клинически значимые полирезистентные возбудители; микробные ассоциации способны к циркуляции в условиях стационара, могут носить госпитальный характер, обуславливая внутрибольничное инфицирование пациентов, и отличаются от негоспитальных микробных сообществ; при осуществлении эпидемиологического надзора и контроля полиэтиоло-

гичных инфекций требуется дифференцированный подход, учитывающий клинико-эпидемиологические и микробиологические особенности этих инфекций; необходимо более глубокое изучение особенностей межмикробных взаимодействий УПМ и их эпидемиологического значения, включая и госпитальные микробные ассоциации, с учетом возможностей современных молекулярно-биологических методов исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаев С.Ю., Журавлев Р.В., Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. Эколого-эпидемиологические и микробиологические особенности внутрибольничных инфекций у пациентов реанимационного отделения. Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2013, 3: 2011-2015.
2. Волков И.И., Суборова Т.Н., Федотова О.Н. и др. Клиническое значение синегнойной палочки при госпитальной инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002, 4 (1): 14-15.
3. Гавриленко В.Г., Фадеев С.Б., Бухарин О.В. Микробиологические особенности гнойно-воспалительных процессов тканей при сахарном диабете. Вестник хирургии. 2001, 160: 39-41.
4. Гельфанд Б.П., Гологорский В.А., Гельфанд Е.Б. Нозокомиальная грибковая инфекция в хирургии и интенсивной терапии: состояние проблемы. Анналы хирургии. 2001, 3: 12-19.
5. Глушанова Н.А., Блинов А.И., Алексеева Н.Б. Бактериальные биопленки в инфекционной патологии человека. Медицина в Кузбассе. 2015, 2: 30-35.
6. Дмитренко О.А. Молекулярно-генетические аспекты эпидемиологии внутрибольничных инфекций, вызываемых представителями вида *Staphylococcus aureus*, устойчивыми к метициллину/оксациллину: автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2008.
7. Ермольева С.А. Микробиологическая и эпидемиологическая характеристика инфекций смешанной этиологии с анаэробным компонентом: дис. канд. мед. наук. Н. Новгород, 2006.
8. Ершов Г.В., Смоленов И.В., Бауман Ю.С. Структура и антибиотикорезистентность возбудителей послеоперационных осложнений в гинекологических стационарах Волгограда. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002, 4 (1): 20.
9. Зубарева Н.А., Авдеева Н.С., Горовиц Э.С. и др. Микробиологическая характеристика гнойных заболеваний мягких тканей и послеоперационной раневой инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002, 4: 24.
10. Козлов Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности. РМЖ. 2014, 4: 321.
11. Ковалишенина О.В. Эколого-эпидемиологические особенности госпитальных инфекций и многоуровневая система эпидемиологического надзора: дис. докт. мед. наук. Н. Новгород, 2009.
12. Меньшиков Д.Д. Микробиологическое обоснование диагностики, профилактики и лечения раневой инфекции в экстренной хирургии: автореф. дис. докт. мед. наук. 1988.
13. Меньшиков Д.Д. Мониторинг возбудителей гнойно-септических заболеваний в стационаре скорой медицинской помощи. Журнал микробиологии. 2003, 1: 10-13.
14. Меньшиков Д.Д., Меньшикова Е.Д., Черненькая Т.В. и др. Моно- и ассоциированная микрофлора при раневой инфекции у больных с термической травмой. Журнал микробиологии. 2009, 6: 3-7.
15. Меньшикова Е.Д. Этиологическая роль *S. aureus* у больных специализированных отделений стационара при моно- и смешанных раневых инфекциях. Инфекции в хирургии. 2014, 2: 35-39.
16. Миллер Г.Г. Биологическое значение ассоциаций микроорганизмов. Вестник РАМН. 2000, 1: 45-51.

17. Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. Особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических инфекциях в отделении раневой инфекции многопрофильного стационара. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2013, 3: 154-163.
18. Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л., Бабаев С.Ю., Журавлев Р.В. Эколого-эпидемиологические особенности госпитальных инфекций в отделении торакальной хирургии многопрофильного стационара. Фундаментальные исследования. 2014, 7 (3): 540-543.
19. Митрохин С.Д. Гнойные экссудаты, раны и абсцессы. Современный алгоритм микробиологического исследования. Инфекции и антимикробная терапия. 2002, 4 (3): 90-92.
20. Покровский В.И., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Ковалишена О.В. и др. Национальная концепция профилактики ИСМП и информационный материал по ее положениям. Н. Новгород, Изд-во Ремедиум Приволжье, 2012.
21. Попов Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии. Анналы хирургии. 2013, 5: 15-21.
22. Розенберг Г.С. Поль Жаккар и сходство экологических объектов. Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. 2012, 21 (1): 190-202.
23. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга 2. Под ред. А.С. Лабинской. Бином, 2015.
24. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М. Структура и функции бактериальных биопленок симбиотических и условно-патогенных бактерий. Верхневолж. Мед. журнал. 2013, 11 (4): 37-42.
25. Способ диагностики госпитальных микробных ассоциаций при микробиологическом мониторинге в рамках эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями: пат. 2298037 РФ, МПК С12Q 1/04 С12Q 1/68. В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена, О.Н. Шпрыкова и др.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО НижГМА, Шпрыкова О.Н. № 2005109025/13; заявл. 30.03.2005. http://www1.fips.ru/wps/portal/ofic_pub_ru. Дата обращения: 17.01.2017.
26. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. Под ред. М.О. Биргера. М., Медицина, 1982.
27. Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В. Хирургическая инфекция: руководство для врачей. М., Медицина, 1991.
28. Тец В.В. Клеточные сообщества. В.В. Тец. СПб., 1998.
29. Фадеева Т.В. Микробиологическая оценка послеоперационной раневой инфекции в многопрофильной хирургической клинике. Инфекции в хирургии. 2012, 10 (4): 14.
30. Файл Т. Диагностика и антимикробная терапия инфекций кожи и мягких тканей. Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003, 5 (2): 119-125.
31. Хирургические инфекции: практическое руководство. Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. М., Литтерра, 2006.
32. Чубукова О.А. Совершенствование эпидемиологического мониторинга в эпиднадзоре за внебольничными пневмониями: дис. канд. мед. наук. Н.Новгород, 2012.
33. Широкова И.Ю. Эпидемиологические и микробиологические особенности инфекций, обусловленных коагулазоотрицательными стафилококками: автореф. дис. канд. мед. наук. Н.Новгород, 2014.
34. Шкарин В.В., Ковалишена О.В. Концепция многоуровневой системы эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями. Медицинский альманах. 2009, 2: 14-21.
35. Шкурат М.А., Покудина И.О., Батталов Д.В. Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам. Живые системы. 2014, 10; URL: <http://jbks.ru/archive/issue-10/article-10>.
36. Шпрыкова О.Н. Микробиологические и эпидемиологические особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических инфекциях: дис. канд. мед. наук. Н.Новгород, 2004.

37. A guide to infection control in the hospital. An official publication of the ISID. Ed. R.Wenzel, T. Brewer, J-P. Butzler. Decker Inc. Hamilton, 2002.
38. Archibaid L.K., Arduino J. E.cloacae and P.aeruginosa polymicrobial bloodstream infections traced to probable extrinsic contamination of multidose vial. *Inf Control and Hosp. Epidemiology*. 1997, 18 (2): 51.
39. Brogden K.A., Guthmiller J.M. Polymicrobial diseases. 2002.
40. Costerton W. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J. Clin. Invest.* 2003, 112 (10): 1466-1477.
41. Costerton J.W., Montanaro L., Arciola C.R. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int. J. Artif. Organs*. 2005, 28 (11): 1062-1068.
42. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999, 284: 1318-1322.
43. Flemming H. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016, 14: 563-575.
44. Gutierrez F, Masia M., Rodriguez J.C. Community-acquired pneumonia of mixed etiology: prevalence, clinical characteristics, and outcome. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005, 24: 377-383.
45. Platell C., Hall J.C. The prevention of wound infection in patients undergoing colorectal surgery. *J. Hosp. Infection*. 2001, 49: 233-238.
46. Røder H.L., Sørensen S.J., Burmølle M. Studying bacterial multispecies biofilms: where to start? *Trends in Microbiology*. 2016, 24 (6): 503-513.
47. Sefidi M.D. Adjuvant role of *Pseudomonas* flagellin for *Acinetobacter baumannii* biofilm associated protein. *World J. Methodol.* 2016, 6 (3): 190-199.
48. Senneville E., Yazdanpanah Y., Cazaubiel M. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild and moderate diabetic foot osteomyelitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001, 48: 927-930.

Поступила 25.05.17

Контактная информация: Шкарин Вячеслав Васильевич, д.м.н., проф.,
603005, Н.Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, р.т. (831)439-01-63

Поздравляем наших авторов и подписчиков с наступающим Новым 2018 годом. Желаем всем здоровья и творческих успехов.

Редколлегия, Редакция
