

УДК 616.6-08:615.281

**Д.А. КИРЕЕВ<sup>1,2</sup>, Д.В. ПИСАНЕНКО<sup>1</sup>, А.А. ДАНИЛОВ<sup>2</sup>, Д.В. АБРАМОВ<sup>2</sup>, М.В. ХАЗОВ<sup>2</sup>, С.В. РОМАНОВ<sup>2</sup>,  
О.В. РУИНА<sup>1,2</sup>, А.Б. СТРОГАНОВ<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

<sup>2</sup>Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, 603109, г. Нижний Новгород, ул. Ильинская, д. 14

## Значение микробиологического анализа для рациональной антибактериальной терапии в урологическом отделении стационара высокотехнологичной медицинской помощи

**Киреев Дмитрий Андреевич** — ординатор кафедры хирургических болезней, тел. (831) 421-69-77, e-mail: kel-el@yandex.ru<sup>1,2</sup>

**Писаненко Денис Владимирович** — аспирант кафедры клинической фармакологии, тел. +7-902-784-08-63, e-mail: mustang21053@gmail.com<sup>1</sup>

**Данилов Андрей Александрович** — заведующий урологическим отделением № 1, тел. (831) 421-69-76, e-mail: remyan@mail.ru<sup>2</sup>

**Абрамов Дмитрий Викторович** — заведующий урологическим отделением № 2, тел. (831) 421-69-77, e-mail: abramov-pomc@mail.ru<sup>2</sup>

**Хазов Михаил Владимирович** — главный врач клинической больницы № 1 ПОМЦ ФМБА России, тел. (831) 428-81-88, e-mail: hazov-pomc@mail.ru<sup>2</sup>

**Романов Сергей Владимирович** — кандидат медицинских наук, доцент, директор ПОМЦ ФМБА России, тел. (831) 428-81-88, e-mail: romanov-pomc@mail.ru<sup>2</sup>

**Руина Ольга Владимировна** — кандидат медицинских наук, клинический фармаколог ПОМЦ ФМБА России, тел. (831) 421-69-64, e-mail: olga-ru1@yandex.ru<sup>1,2</sup>

**Строганов Андрей Борисович** — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургических болезней, тел. +7-903-601-18-49, e-mail: ab-stroganov@yandex.ru<sup>1,2</sup>

*В статье представлен анализ микробиологической картины 2700 пациентов с различной урологической патологией, проходящих лечение в условиях стационара высокотехнологичной медицинской помощи. Дана характеристика основных оперативных вмешательств. Рассмотрены вопросы рациональной антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики.*

**Ключевые слова:** локальный микробиологический мониторинг, урология, антибиотикотерапия.

**D.A. KIREEV<sup>1,2</sup>, D.V. PISANENKO<sup>1</sup>, A.A. DANILOV<sup>2</sup>, D.V. ABRAMOV<sup>2</sup>, M.V. KHAZOV<sup>2</sup>, S.V. ROMANOV<sup>2</sup>,  
O.V. RUINA<sup>1,2</sup>, A.B. STROGANOV<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, Russian Federation 603005

<sup>2</sup>Volga District Medical Center of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, 14 Ilinskaya St., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603109

## Importance of microbiological analysis for rational antibacterial therapy in urology department of inpatient hospital of high-tech medical care



**Kireev D.A.** — hospital physician of the Department of Surgical Pathology, tel. (831) 421-69-77, e-mail: kel-el@yandex.ru<sup>1,2</sup>

**Pisanenko D.V.** — postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology, tel. +7-902-784-08-63, e-mail: mustang21053@gmail.com<sup>1</sup>

**Danilov A.A.** — Head of Urology Department № 1, tel. (831) 421-69-76, e-mail: remyan@mail.ru<sup>2</sup>

**Abramov D.V.** — Head of Urology Department № 2, tel. (831) 421-69-77, e-mail: abramov-pomc@mail.ru<sup>2</sup>

**Khazov M.V.** — Head physician of Clinical Hospital № 1 of the Volga District Medical Centre of FMBA of Russian Federation, tel. (831) 428-81-88, e-mail: hazov-pomc@mail.ru<sup>2</sup>

**Romanov S.V.** — Cand. Med. Sc., Assistant Professor, Head of the Volga District Medical Centre of FMBA of Russian Federation, tel. (831) 428-81-88, e-mail: romanov-pomc@mail.ru<sup>2</sup>

**Ruina O.V.** — Cand. Med. Sc., clinical pharmacologist of Volga District Medical Centre of FMBA of Russian Federation, tel. (831) 421-69-64, e-mail: olga-ru1@yandex.ru<sup>1,2</sup>

**Stroganov A.B.** — D. Med. Sc., Assistant Professor of the Department of Surgical Pathology, tel. +7-903-601-18-49, e-mail: ab-stroganov@yandex.ru<sup>1,2</sup>

*The article provides an analysis of microbiologic picture of 2,700 patients with various urological pathology receiving treatment in a high-tech medical care hospital. The main operational interventions are featured. Rational antibiotic therapy and preventive antibiotics were considered.*

**Key words:** *localized microbiological monitoring, urology, antibiotic therapy.*

Проблема адекватной антибактериальной терапии является одной из важнейших в структуре любого современного лечебного учреждения. Особо важен рациональный подход к решению данного вопроса в крупных стационарах с высокой операционной активностью, где ежедневно проходит большой поток пациентов, в том числе тяжелых. В большей части это пациенты с хроническими, в том числе воспалительными заболеваниями, в ряде случаев уже не раз лечившиеся в условиях стационара, с максимальным числом выявления агрессивной бактериальной флоры. Возникает большой риск как перекрестного заражения, так и формирования внутрибольничных инфекций, имеющих высокий уровень антибактериальной резистентности, требующих длительной дорогостоящей комплексной терапии, что в современных экономических реалиях зачастую оказывается не под силу многим медицинским учреждениям.

Так, по данным Европейской ассоциации урологов, инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) относятся к самым распространенным инфекционным заболеваниям, которые требуют значительных финансовых затрат. В США, например, на ИМВП приходится более 7 млн визитов к врачу в год. ИМВП являются причиной более 100 тыс. госпитализаций в год, преимущественно по поводу пиелонефрита [1]. Около 15% всех амбулаторно назначаемых антибиотиков выписываются по поводу ИМВП. На их долю также приходится как минимум 40% от всех внутрибольничных инфекций, которые в большинстве случаев обусловлены катетеризацией мочевого пузыря [2]. У 25% пациентов с установленным более 7 дней мочевым катетером развивается нозокомиальная бактериурия, при этом ежедневный риск ее развития составляет 5% [3]. Более того, возбудители инфекций подвергаются воздействию факторов внутрибольничной среды, в том числе «селективному давлению» антибиотиков и антисептиков.

Все вышеперечисленное указывает на то, что нозокомиальные ИМВП составляют самую большую группу антибиотикорезистентной микрофлоры в урологических отделениях многопрофильных стационаров. Основные принципы рационального применения антибиотиков в стационарах, которые необходимо учитывать в повседневной медицинской практике, представлены в национальных рекомендациях [4, 5].

Согласно многочисленным клиническим и экспериментальным данным ИМВП чаще всего развивается при восходящем распространении бактерий из уретры, особенно микроорганизмов кишечной группы (*Escherichia coli* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae*). Это является логическим объяснением более высокой частоты ИМВП у женщин по сравнению с мужчинами и повышенного риска инфицирования после катетеризации или инструментальных вмешательств на мочевом пузыре. Однократная катетеризация мочевого пузыря у амбулаторных пациентов приводит к развитию ИМВП в 1-2% случаев. Постоянный катетер с открытой дренажной системой уже в течение первых трех дней практически всегда приводит к развитию бактериурии. Использование закрытой дренажной системы, в том числе с клапаном, предотвращающим обратный ток мочи, несколько замедляет, но в конечном счете не предотвращает развития инфекции. Считается, что в этом случае бактерии проникают в мочевой пузырь через слизистогнойное пространство между катетером и стенкой уретры, что приводит к развитию бактериурии практически у всех пациентов в течение первых 4 недель, что особенно актуально для лечения пациентов в условиях многопрофильного стационара [6-11].

Интенсивное использование антибиотиков, особенно эмпирическое, в этой группе пациентов, имеющих высокую вероятность рецидивирования инфекции, будет приводить к появлению резистентных штаммов микроорганизмов при развитии последующих эпизодов инфекции. В связи с этим эмпирическую терапию по возможности следует корректировать с учетом конкретного возбудителя, выделенного при культуральном исследовании мочи, и его чувствительности к антибиотикам. Образец мочи для культурального исследования должен быть получен до начала антибактериальной терапии и выбор антибиотика обязательно пересмотрен после получения результатов микробиологического посева [5, 12-13].

Локальный микробиологический мониторинг в стационаре позволяет оптимизировать тактику эмпирической антибиотикотерапии и периоперационной антибиотикопрофилактики, что приводит к снижению фармакоэкономических затрат, улучшает эффективность лечения и в перспективе приводит к улучшению микробиологического пейзажа стационара [5].

**Рисунок 1.**  
Основные нозологические формы у обследованных пациентов

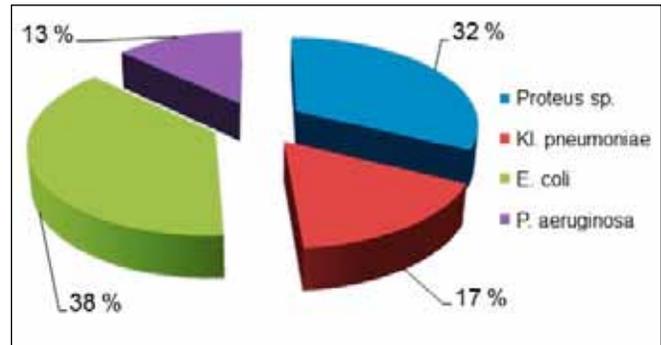


**Цель исследования** — определение этиологического спектра и уровня антибиотикорезистентности микробных патогенов у больных урологического профиля.

#### Материалы и методы

Проведен анализ результатов микробиологических исследований мочи у больных, госпитализированных урологические отделения КБ № 1 ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России. Для исследования использовали программу WHONET версию 5.4. Были выделены 282 этиологически значимых штамма от 2700 пациентов. Культуральное исследование мочи проводили через 5-9 дней после завершения терапии и затем повторно через 4-6 недель. Для идентификации возбудителей применяли общепринятые микробиологические методики. Культуральные свойства микроорганизмов и их видовую принадлежность определяли посевом их на жидкие, полужидкие и плотные среды. Морфологию микробов изучали путем микроскопии мазков из патологического материала и из культур, окрашенных по Граму. Биохимическую активность и метаболизм микроорганизмов изучали на дифференциально-диагностических средах. Одновременно определяли отношение микробов к кислороду и углеводу, а также их гемолитическую активность. Антигенную структуру изучали при помощи различных серологических реакций (агглютинации, преципитации, связывания комплемента, иммунофлуоресценции и иммуноэлектрофореза). Для определения чувствительности использовали диско-диффузионный метод на среде Мюллера-Хинтона с использованием дисков BioRad. В качестве носителя антибиотика применяли бумажный диск. При этом образование зоны подавления роста происходило в результате диффузии антибактериального препарата из носителя в питательную среду. Зона подавления позволяла судить о величине минимальной подавляющей концентрации, в результате микроорганизм классифицировали как чувствительный, промежуточный или резистентный к данному препарату. Метициллин-резистентный *S. Aureus* (MRSA) определяли в скрининговом тесте с цефокситином, выявление продукции бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) проводили фенотипическими методами. Среди лидирующих нозологических форм в урологических отделениях выделяли мочекаменную болезнь — 34% пациентов, доброкачественную гиперплазию предстательной железы — 25% и рак мочевого пузыря — 13% (рис. 1).

**Рисунок 2.**  
Этиологически значимая микрофлора у обследованных пациентов



Из проанализированных случаев, пациентов перенесших различные оперативные вмешательства составили основную группу — 2106 (78%) человек. Ниже представлены оперативные вмешательства, которые выполнены в связи со следующей патологией:

— мочекаменная болезнь — 918 случаев. При данном заболевании оперативная активность составила 81,9%; 752 пациентам с данной патологией выполнены следующие оперативные пособия: перкутанная нефролитолапаксия, уретеролитотрипсия, уретеролитоэкстракция, стентирование мочеточников, чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС), цистолитотрипсия);

— гиперплазия предстательной железы — 675 пациентов; оперативная активность — 88,9% (600 человек); выполнены биопсия простаты, троакарная цистостомия, трансуретральная резекция простаты, чреспузырная аденомэктомия);

— рак мочевого пузыря — 378 пациентов, хирургические вмешательства в 67,9% случаев (257 больных): цистоскопия, биопсия мочевого пузыря, троакарная цистостомия, радикальная цистэктомия с различными видами деривации мочи, в том числе с созданием ортотопического мочевого пузыря из сегмента кишечника в различных модификациях;

— рак почки — 270 случаев, из них операции выполнены у 74,8% пациентов (202 человека): резекция почки полостная и лапароскопическая, радикальная нефрэктомия полостная и лапароскопическая, нефрэктомия с тромбэктомией и/или с резекцией соседних органов;

— рак простаты — 216 больных, в 95,8% случаев (207 операций): радикальная простатэктомия, троакарная цистостомия, билатеральная орхэктомия;

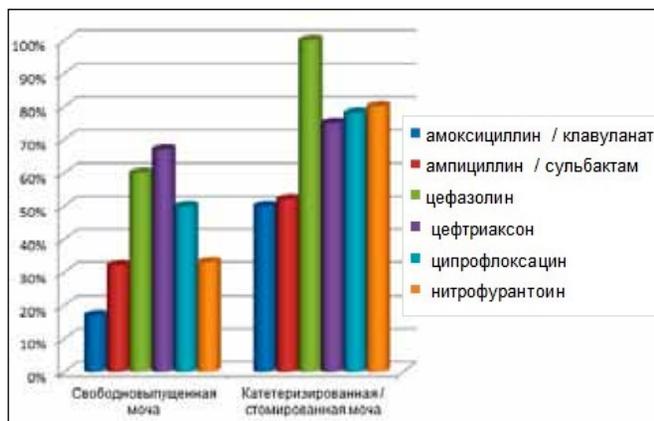
— хронический пиелонефрит, гидронефроз — 189 случаев, из них у 60,8% (115) пациентов были выполнены: ЧПНС, стентирование мочеточников, пластика лоханки, лоханочно-мочеточникового сегмента, уретероцистонеоанастомоз, в т.ч. у 35 (30,4%) пациентов с применением лапароскопической техники;

— хронический цистит — 54 пациента, хирургическая активность — 33,3% (18 человек): цистоскопия, биопсия мочевого пузыря.

#### Результаты

В общей структуре выявленных возбудителей у пациентов урологических отделений преобладали грамотрицательные бактерии — 75,2% наблюдений. В 19,2% случаев выделялись грамположительные бактерии, в 4,7% — грибы. В половине исследований этиологически значимых возбудителей не

**Рисунок 3.**  
**Антибактериальная устойчивость *Proteus* sp., *Kl. pneumoniae*, *E. coli*, выделенных из свободно выпущенной мочи и полученной через катетер/стому ( $p < 0,05$ )**



выявлено. Среди лидирующих патогенов выделили *E. coli* с уровнем БЛРС до 78,4%, а также *Proteus* sp. (рис. 2). Обращало внимание, что среди выявленных микроорганизмов в 80,4% наблюдаений диагностировали множественную лекарственную устойчивость.

При сравнительном анализе исследований общего анализа мочи с анализом мочи, полученной с помощью катетера (стомы) выявлены достоверные различия (рис. 3). Патогены, выделенные из мочи, полученной через катетер/стому, отличались гораздо более высоким уровнем устойчивости. Так, среди грамотрицательных бактерий — основных возбудителей мочевого инфекционного процесса (*Proteus* sp., *Kl. pneumoniae*, *E. coli*) устойчивыми к амикацину оказались более 50% патогенов (против 16,7%), к амоксициллину/клавуланату — 52% (против 32%), к ампициллину/сульбактаму — 50% (против 33,3%), к цефазолину — 100% (против 60%), к цефтриаксону — 75% (против 66,7%), к ципрофлоксацину — 78% (против 50,3%), к нитрофурантоину — 80% (против 33%) (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

В среднем около 40% случаев *Kl. pneumoniae* и *E. coli*, являющиеся БЛРС-продуцентами и резистентные к цефалоспорином всех поколений, оказались чувствительными к амоксициллину/клавуланату. Это позволяет рекомендовать данный препарат в качестве «стартового» как для эмпирической терапии, так и для периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) у данной категории пациентов. Менее обоснованным является рутинное стартовое применение фторхинолонов на ранних сроках лечения.

У пациентов, имевших неоднократные госпитализации в урологические отделения и получивших лечение антибактериальными препаратами в последние 3 месяца, оправданным в качестве эмпирической терапии и ПАП (при значительном объеме оперативного вмешательства) может быть назначение эртапенема («Инванз» фирмы «Merck Sharp & Dohme» (Франция) — антибиотика, активного в отношении потенциальных возбудителей инфекции (грамотрицательных БЛРС — продуцентов), но в современных условиях в наименьшей степени способствующего селекции панрезистентных штаммов *P. aeruginosa*. Альтернативным вариантом для стартовой терапии может служить амикацин (под контролем уровня креатинина крови). Однако при-

менение данного препарата для периоперационной антибиотикопрофилактики ограничено из-за усиления риска нервно-мышечной блокады во время вводимого наркоза.

### Обсуждение

Концепция вирулентности/патогенности бактерий в отношении МВП подразумевает, что не все виды микроорганизмов в одинаковой степени способны вызывать инфекционный процесс. Чем более компрометированы естественные защитные механизмы макроорганизма (например, при обструкции МВП или катетеризации мочевого пузыря), тем меньшая вирулентность требуется для того, чтобы бактериальный штамм привел к развитию инфекции. Это подтверждается данными *in vitro* наблюдений, когда у бактерий, выделенных от пациентов с осложненными ИМВП, часто не обнаруживали факторы вирулентности. Они облегчают проникновение инфекционных агентов восходящим путем из кишечника, преддверия влагалища или периуретральной области в уретру и затем в мочевой пузырь или почки с последующим развитием системного воспаления [11-13].

Осложненные ИМВП могут вызываться более широким спектром микроорганизмов, чем в неосложненных случаях. При этом имеется высокая вероятность того, что возбудители будут резистентны к антибиотикам, особенно при осложнениях, непосредственно связанных с лечением. Тактика терапии осложненных ИМВП зависит от степени тяжести заболевания. Лечение состоит из трех основных направлений: устранение обструкции мочевых путей, антимикробная терапия и при необходимости поддерживающая терапия. Для того чтобы избежать появления полирезистентных штаммов, лечение должно проводиться с обязательным учетом данных микробиологического мониторинга. При необходимости проведения эмпирической терапии спектр активности выбранного антибиотика должен охватывать наиболее вероятных возбудителей.

Добиться полного излечения без рецидивов инфекции обычно невозможно до тех пор, пока не будут полностью устранены предрасполагающие факторы. Микробиологическое исследование мочи следует обязательно проводить в соответствии с рекомендациями в зависимости от сроков начала и продолжительности лечения.

Осложненные ИМВП (как внебольничные, так и нозокомиальные) характеризуются тенденцией к выделению широкого спектра возбудителей с высокой распространенностью резистентных к антибиотикам штаммов и высокой частотой неэффективности лечения, особенно в случаях, когда полностью не может быть решена патогенетически значимая проблема основного урологического заболевания [4, 12, 14].

Таким образом, эмпирическая антибактериальная терапия должна проводиться с обязательным учетом данных локального микробиологического анализа. Назначение цефалоспоринов в качестве стартовой терапии не является оправданным и практически всегда приводит к развитию инфекционно-воспалительных осложнений, а также увеличению сроков стационарного лечения у пациентов урологического профиля. В урологических отделениях стационара высокотехнологичной медицинской помощи наиболее оправданным и патогенетически обоснованным является назначение защищенных пенициллинов и карбапенемов без антисинегнойной активности.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection // *Nat. Rev. Urol. Dec.* — 2010. — № 7 (12). — P. 653-660.
2. Schito G.C., Naber K.G., Botto H. et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2009. — № 34. — P. 407-413.
3. Franco A.V. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract. Res. Clin. Obstet // Gynaecol.* — 2005. — № 19. — P. 861-873.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
5. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. — Москва, 2012. — 96 с.
6. Grabe M. (chairman), Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. et al. / *Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology.* — 2013. — № 3. — P. 106.
7. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESMID). EUCAST Definitive Document E.DEF 3.1, June 2000: Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by agar dilution // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2000. — № 6 (9). — P. 509-515.
8. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Неосложненная инфекция мочевых путей // *Гинекология.* — 2009. — № 5. — С. 40-44.
9. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESMID). EUCAST Definitive Document E. Def 1.2, May 2000: Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2000. — № 6 (9). — P. 503-508.
10. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Дехнич А.В. и др. Выбор антимикробных препаратов при инфекции мочевыводящих путей // *Урология.* — 2012. — № 2. — С. 4-8.
11. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. и др. Российские результаты международного эпидемиологического исследования клинических аспектов и резистентности к антимикробным препаратам возбудителей цистита у женщин (ARESC): значение для эмпирической терапии // *Урология.* — 2011. — № 2. — С. 30-36.
12. Naber K.G., Schito G., Botto H. et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy // *Eur. Urol. Nov.* — 2008. — № 54 (5). — P. 1164-1175.
13. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Togiias A.G. et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2010. — № 65 (9). — P. 1862-1877.
14. Beerepoot M.A., ter Riet G., Nys S., et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women // *Arch. Intern. Med.* — 2011. — № 171 (14). — P. 1270-1278.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

**РАК КОЖИ СМОГУТ ДИАГНОСТИРОВАТЬ ПРИ ПОМОЩИ IPHONE**

Прошли первые практические тесты новинки, представляющей собой приложение и гаджет для iPhone для определения вероятности развития рака кожи. Тестирование показало уровень точности в диагностике до 85%, что сопоставимо с постановкой диагноза опытным специалистом.

Меланома, первичные признаки которой можно выявить с помощью разработки под названием DermoScreen, один из самых распространенных типов рака кожи, выявление которого на ранней стадии практически гарантирует 100%-ное излечение. Разработал новинку профессор Университета Хьюстона в области инженерных технологий Джордж Зоуридакис.

Устройство для сканирования кожных покровов стоимостью в \$500 крепится к задней части айфона. Камера телефона служит для фотофиксации подозрительных родинок и пятен на теле пациента. Приложение затем обрабатывает полученный снимок и определяет, является ли замеченная на коже пигментация признаками развивающейся меланомы или нет. Результат диагностики доступен в течение нескольких секунд после проведенного сканирования.

Для дальнейшего тестирования и квалифицированной оценки разработку уже передали в Университет штата Техас медицинскому центру Texas MD Anderson Cancer Center. Автор приложения надеется, что аналогичный метод сканирования с помощью iPhone можно применить и для диагностики других видов рака. Пока же медик получил \$50 тысяч от исследовательского подразделения Хьюстонского Университета на доработку и развитие прототипа.

Источник: meddaily.ru