

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПАТОГЕНОВ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

© *Авилова Н.Д., Миронов А.Ю., *Митрохин С.Д.*

**Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва;
*Городская клиническая онкологическая больница № 62, Москва**

ГСЗ являются одной из основных причин тяжелых осложнений и смерти при онкологических заболеваниях. В Московской городской онкологической больнице № 62 начиная с 2001 года ведется локальный микробиологический мониторинг за госпитальными штаммами микроорганизмов, циркулирующих в клинических отделениях больницы и вызывающих у госпитализированных больных различные нозологические формы внутрибольничной инфекции. В представленном материале показаны результаты, полученные в ходе проведения трехлетнего (2003-2005 гг.) локального микробиологического мониторинга госпитальных инфекций, осложнивших лечение основного заболевания, у пациентов онкологического стационара регионального уровня (Московский регион). Данные локального мониторинга должны в обязательном порядке быть учтены врачами-клиницистами при разработке алгоритмов рациональной антибактериальной фармакотерапии нозокомиальных инфекций у больных онкологического профиля, госпитализированных для проведения лечения основного заболевания.

Ключевые слова: микробиологический мониторинг, условно-патогенные микробы, гнойно-септические заболевания, внутрибольничные инфекции.

MICROBIOLOGICAL MONITORING PATHOGENS OF PURULENT-SEPTIC DISEASES IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Avilova N.D., Mironov A.Yu., Mitrokhin S.D.

Microbiology, Virusology & Immunology Department of the I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow;

Municipal clinical oncological hospital № 62, Moscow

Purulent-septic diseases are the main reasons of complications and oncological patients' deaths. In the Moscow Municipal clinical oncological hospital № 62, we had been studied (2003-2005) the population and antibiotic sensitivity of microorganisms which circulated in the regional hospital (Moscow region) and caused nosocomial infections in patients with oncogenical pathology. The data of our research should be used by doctors of the oncological hospitals for rational antibacterial pharmacotherapy of nosocomial infections in addition to the basic therapy.

Key words: conditional-pathogenic microbes, purulent-septic diseases, nosocomial infections, rational antibacterial pharmacotherapy of nosocomial infections.

Оппортунистические инфекции продолжают оставаться одной из актуальных проблем современной медицины; они имеют выраженную тенденцию к генерализации и осложнению септикопиемией. В настоящее время по показателям заболеваемости и летальности сепсис сравнялся с доантибиотическим периодом [1, 3, 10]. Этиологическими агентами гнойно-септических заболеваний (ГСЗ) являются условно-патогенные микробы (УПМ), многие из которых – представители нормальной микрофлоры организма человека [1, 7, 11]. Учитывая широкое распространение, трудности диагностики, лечения и про-

филактики, а также огромный экономический ущерб, причиняемый ГСЗ, следует отметить, что из медицинской они перерастают в обще-социальную проблему.

Оппортунистические инфекции обычно развиваются у иммунокомпрометированных больных, в том числе у пациентов с онкологией. Можно выделить ряд факторов, предрасполагающих к более частому развитию ГСЗ у онкологических больных, хотя большинство из них связано с влиянием злокачественной опухоли на организм, отчасти они обусловлены и проводимым лечением. Хирургическое лечение, химиотерапия, облуче-

ние влияют на состояние естественных анатомических барьеров, препятствующих инвазии инфекционных патогенов из окружающей среды или транслокации УПМ нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек во внутреннюю среду организма. Кроме того, химиотерапия и облучение угнетают иммунореактивность организма больного [2, 5, 8, 9].

Из данных литературы известно, что в 70-80 гг. XX века ведущими патогенами ГСЗ у онкологических больных являлись грамотрицательные бактерии, среди которых преобладали кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактеры, псевдомонады [9]. В конце столетия причиной более 65% ГСЗ в онкологии служили грамположительные бактерии: стафилококки, стрептококки, энтерококки [2]. В настоящее время отмечается тенденция к возврату грамотрицательных бактерий на лидирующие позиции. Происходит это в основном за счет синегнойной палочки и других НГОБ [5, 6].

За последние 30 лет значительные изменения претерпели подходы к лечению онкологических больных с ГСЗ. Это выразилось в как можно более раннем использовании в эмпирической антибактериальной терапии препаратов широкого спектра действия: цефалоспоринов III поколения, карбапенемов, фторхинолонов, защищенных пенициллинов и других антибиотиков [2], что позволило снизить летальность среди онкологических больных от послеоперационных ГСЗ. С другой стороны, широкое и, как правило, бесконтрольное применение цефалоспоринов III поколения привело к появлению множество устойчивых госпитальных штаммов. Развитие устойчивости связано с продукцией бактериями плазмидных β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), а также гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз класса C, способных инактивировать цефалоспорины III поколения. На фоне лечения цефалоспорины III поколения и карбапенемами, при элиминации чувствительных к ним бактерий, происходит не только селекция полирезистентных госпитальных штаммов на слизистых оболочках, но и их вовлечение в инфекционный процесс, как локальный, так и генерализованный. В этом случае традиционные схемы терапии на основе цефалоспоринов III

поколения даже в комбинациях с аминогликозидами или фторхинолонами оказываются клинически неэффективными [5].

В последнее время типичным стало острое течение госпитальных инфекций у онкологических больных, когда клиническая ситуация определяет необходимость принять немедленное решение по назначению адекватной терапии. В этом случае выбор антибиотика первого ряда, как правило, осуществляется эмпирически. В связи с тем, что идентификация патогена требует времени, целенаправленная терапия назначается отсрочено. При этом показания для эмпирического назначения антибиотиков и их выбор далеко не всегда оказываются достаточно обоснованными. Следовательно, несмотря на знание современных тенденций распространения резистентности к антибактериальным препаратам среди УПМ, проблема разработки рациональных алгоритмов лечения ГСЗ для каждого конкретного стационара и отделения остается достаточно актуальной при отсутствии в нем локального микробиологического мониторинга [4].

Учитывая распространенность и тяжесть данной патологии, целью настоящей работы явилось изучение роли УПМ в развитии ГСЗ у онкологических больных; определение проблемных для стационара УПМ и установление степени их приоритетности при данной патологии. Начиная с 2001 г. в Московской городской онкологической больнице проводится клинический и микробиологический мониторинг за госпитальными инфекциями. В данной работе представлены результаты мониторинга внутрибольничных инфекций в хирургических отделениях клиники, полученные за период 2003-2005 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На исследование от больных брали следующие виды клинического материала: раневое отделяемое (617 проб), мочу (802 пробы), отделяемое нижних дыхательных путей (755 проб). Забор и транспортировку материала осуществляли по общепринятым схемам. Для выделения чистых культур материал засеивали на следующие питательные среды: агар с 5% кровью барана, ЖСА по Чистовичу, Эндо,

Левина, Плоскирева, шоколадный агар. Идентификацию выделенных чистых культур проводили по общепринятой схеме по Bergey's manual, 1984.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

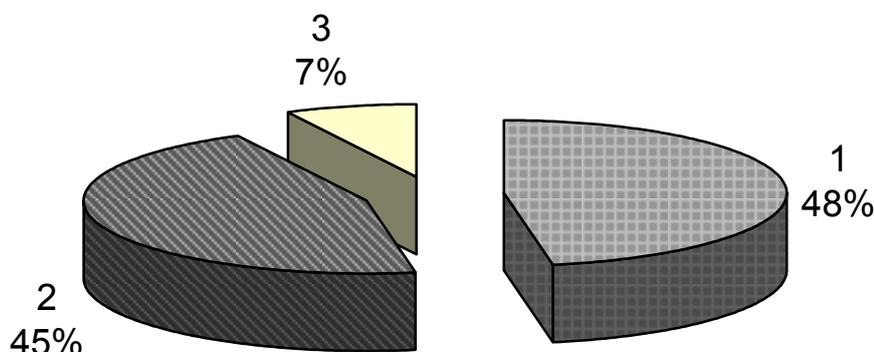
Из раневого отделяемого изолировано 602 культуры микроорганизмов, из них: грамотрицательных – 284 штамма, грамположительных – 273 штамма, грибов рода *Candida* – 45 штаммов. Монокультур выделено 172, микробных ассоциаций – 90 (рис. 1).

Среди изолятов послеоперационных ран онкологических больных с поверхностными и глубокими раневыми инфекциями преобладали грамотрицательные бактерии, на долю которых приходилось 48% от всех выделенных штаммов, а на долю грамположительных – 45%. Грибы выделялись лишь в 7% случаев. Среди грамотрицательных бактерий преобладали синегнойная палочка, клебсиел-

лы и протей, среди грамположительных – золотистый стафилококк, КНС (*S. epidermidis*) и энтерококки (*E. faecalis*). Родовой и видовой состав микрофлоры операционных ран представлен в табл. 1. Таким образом, ведущими патогенами раневой инфекции в МГОБ № 62 являлись грамотрицательные бактерии, среди которых преобладали синегнойная палочка, клебсиеллы и протей.

Из мочи изолировано 728 культур микроорганизмов, из них 369 штаммов грамотрицательных бактерий, 190 штаммов грамположительных бактерий, 169 штаммов грибов рода *Candida*. Монокультур выделено 148, ассоциаций – 72 (рис. 2).

Среди изолятов мочи онкологических больных с ИМП, преобладали грамотрицательные бактерии. Грамположительных бактерий и патогенных грибов выделено приблизительно одинаковое количество (26% и 23% соответственно). Родовой и видовой состав микрофлоры мочи онкологических больных с ИМП представлен в табл. 2.



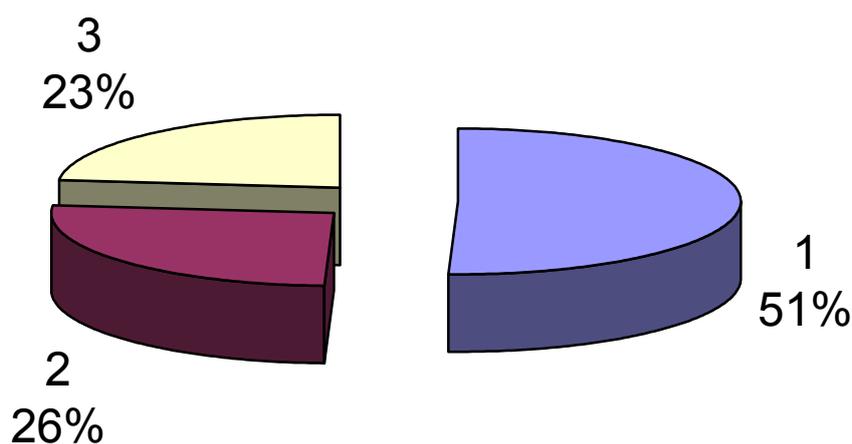
1. Грамотрицательные микроорганизмы.
2. Грамположительные микроорганизмы.
3. Грибы рода *Candida*.

Рис. 1. Микрофлора отделяемого послеоперационных ран.

Таблица 1

Микрофлора глубоких и поверхностных ран

Микроорганизмы	Количество штаммов	
	абс.	%
Грамотрицательные палочки в т.ч.	284	48
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	108	17,9
<i>Klebsiella</i> spp.	56	9,3
<i>Proteus</i> spp.	56	9,3
<i>Escherichia coli</i>	36	5,9
<i>Enterobacter</i> spp.	14	2,3
<i>Serratia</i> spp.	14	2,3
Грамположительные кокки:	273	45
<i>Staphylococcus aureus</i>	120	19,9
<i>Staphylococcus epidermiditis</i>	82	13,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	43	7,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	28	4,65
Грибы рода <i>Candida</i>	45	7
Всего:	602	100



1. Грамотрицательные микроорганизмы.
2. Грамположительные микроорганизмы.
3. Грибы рода *Candida*.

Рис. 2. Микрофлора мочи.

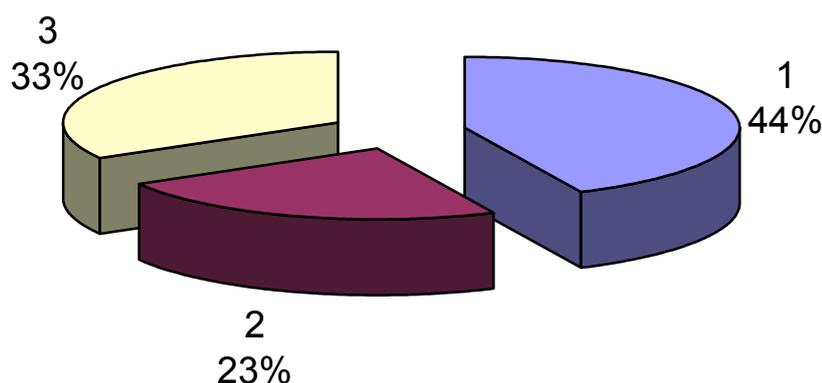
Видовой состав грамотрицательных бактерий, выделенных из мочи, схож с видовым составом микрофлоры, выделенной от больных с раневой инфекцией. Среди грамотрицательных бактерий преобладали синегнойная палочка, клебсиеллы и протей; среди грамположительных – энтерококки, КНС и золотистый стафилококк. Таким образом, ведущими патогенами ИМП в МГОБ № 62 являлись грамотрицательные бактерии, среди

которых преобладали синегнойная палочка, клебсиеллы и протей.

Из отделяемого нижних дыхательных путей и мокроты изолировано 290 культур микроорганизмов, из них – 125 штаммов грамотрицательных бактерий, 68 штаммов грамположительных бактерий, 97 штаммов грибов рода *Candida*. Монокультур выделено 190, микробных ассоциаций – 30 (рис. 3).

Микрофлора, выделенная от больных с ИМП

Микроорганизмы	Количество штаммов	
	абс.	%
Грамотрицательные палочки в т. ч.:	369	51
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	206	28,3
<i>Klebsiella</i> spp.	74	10,1
<i>Proteus</i> spp.	37	5
<i>Escherichia coli</i>	22	3
<i>Enterobacter</i> spp.	15	2
<i>Serratia</i> spp.	15	2
Грамположительные кокки в т. ч.:	190	26
<i>Enterococcus faecalis</i>	127	17,4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	38	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	2,6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6	0,8
Грибы рода <i>Candida</i>	169	23
Всего:	728	100



1. Грамотрицательные микроорганизмы.
2. Грамположительные микроорганизмы.
3. Грибы рода *Candida*.

Рис. 3. Микрофлора нижних дыхательных путей.

Среди микроорганизмов, выделенных из отделяемого нижних дыхательных путей онкологических больных, преобладали грамотрицательные бактерии, на долю которых приходилось 44% всех изолированных культур. Грамположительных бактерий выделено 23%. Относительно высоким, по сравнению с ИМП и раневыми инфекциями, оказался процент выделяемых штаммов грибов рода *Candida* – 33%.

Родовой и видовой состав микрофлоры нижних дыхательных путей онкологических больных представлен в табл. 3.

Видовой состав грамотрицательных бактерий схож с таковым от больных с раневой инфекцией и ИМП. Среди грамотрицательных бактерий также преобладали синегнойная палочка, клебсиеллы и протей. Видовой состав ведущей грамположительной микрофлоры отличался от такового двух выше

Микрофлора нижних дыхательных путей

Микроорганизмы	Количество штаммов	
	абс.	%
Грамотрицательные палочки в т. ч.:	125	44
<i>P. aeruginosa</i>	69	23,8
<i>Klebsiella spp.</i>	19	6,5
<i>Proteus spp.</i>	17	5,8
<i>E. coli</i>	10	3,4
<i>Enterobacter spp.</i>	6	2
<i>Serratia spp.</i>	4	1,4
Грамположительные кокки в т. ч.:	68	23
<i>Streptococcus</i> группы <i>viridans</i>	33	11,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	8,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	2,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	1,4
Грибы рода <i>Candida</i>	97	33
Всего:	290	100

упомянутых групп обследованных пациентов. От больных с ГСЗ нижних дыхательных путей чаще всего выделялись зеленящие стрептококки и золотистый стафилококк. Хотя зеленящие стрептококки (*S.* группы *viridans*) входят в состав нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей (составляют 30-60% всей микрофлоры), у больных с иммунодефицитом они способны вызывать ГСЗ. Их вирулентность возрастает, когда они проникают в анатомические полости организма хозяина, в норме стерильные [5]. Таким образом, ведущими патогенами инфекций нижних дыхательных путей в МГОб № 62 являлись грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка, клебсиеллы, протей) и грибы рода *Candida*.

Как правило, в отделениях реанимации и интенсивной терапии находятся пациенты, тяжесть состояния которых обусловлена, в том числе, присоединившейся госпитальной инфекцией. Результаты мониторинга за госпитальными инфекциями, проведенные в блоке интенсивной терапии (БИТ) клиники за период 2003-2005 гг., представлены в табл. 4.

Как видно из приведенных данных, ведущей нозологической формой внутрибольничной инфекции в БИТ на протяжении всего

периода мониторинга оставалась госпитальная пневмония.

Результаты определения чувствительности штаммов госпитальной микрофлоры к широкому ряду антибактериальных препаратов представлены в табл. 5 и 6.

Полученные результаты уровня устойчивости к антибиотикам ведущих представителей грамотрицательной и грамположительной микрофлоры в БИТ показали следующее:

- Процент чувствительных штаммов в популяции *P. aeruginosa* к карбапенемам и антисинегнойным цефалоспорином III поколения (цефтазидим) составлял от 88% (меропенем) до 77% (цефтазидим).
- К другим антибиотикам с антисинегнойным действием: цефалоспорином IV поколения, карбоксипенициллинам (тикарциллин), аминогликозидам (амикацин), фторхинолонам (ципрофлоксацин) уровень устойчивых штаммов в популяции *P. aeruginosa* составлял от 30% до 70%.
- В популяциях *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и *E. coli* отсутствовали штаммы, резистентные к карбапенемам.
- К другим β -лактамам антибиотикам, фторхинолонам и аминогликозидам уровень устойчивых штаммов в популяциях

Сравнительная активность антибиотиков *in vitro* в отношении грамотрицательной госпитальной микрофлоры

Антибиотики	Микроорганизмы					
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Serratia spp.</i>
	n=108	n=56	n=56	n=36	n=14	n=14
% чувствительных штаммов						
Меропенем	88	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
Имипенем	83	100	100	100	100	100
Цефепим	69	69	74	77	66	67
Цефтриаксон	н/о	51	63	69	50	51
Цефтазидим	77	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
Цефуроксим	н/о	28	34	48	20	18
Амоксициллин/клавуланат	н/о	50	60	68	2	1
Тикарциллин/клавуланат	29	56	64	72	3	2
Ципрофлоксацин	35	64	68	77	62	67
Гентамицин	н/о	27	37	47	30	28
Амикацин	65	75	80	86	69	63

Примечание: n – число штаммов;
н/о – чувствительность не определяли.

Таблица 6

Сравнительная активность антибиотиков *in vitro* в отношении грамположительной госпитальной микрофлоры

Антибиотики	Микроорганизмы		
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. faecalis</i>
	n=108	n=56	n=56
% чувствительных штаммов			
Ампициллин	15	1	50
Амоксициллин/клавуланат	71	37	н/о
Моксциллин	н/о	н/о	55
Оксациллин	73	39	н/о
Цефазолин	66	24	н/о
Офлоксацин	68	33	н/о
Эритромицин	61	29	н/о
Линкомицин	65	30	н/о
Ко-тримоксазол	52	22	н/о
Ванкомицин	100	100	100
Фузидиевая кислота	98	90	н/о

Примечание: n – число штаммов;
н/о – чувствительность не определяли.

Klebsiella spp. и *E. coli* составлял от 30% до 85%.

- В популяциях *S. aureus*, *S. epidermiditis* и *E. faecalis* отсутствовали штаммы, резистентные к гликопептидам (ванкомицин).
- К оксациллину уровень устойчивых штаммов *S. aureus* и *S. epidermiditis* составил 27% (*S. aureus*) – 61% (*S. epidermiditis*), следовательно, эти штаммы являлись метициллин-резистентными. Поэтому лечение любыми β -лактамами вызываемых ими инфекций считается клинически неэффективным.
- К другим антибиотикам: макролидам (эритромицин), линкосаминам (клиндамицин) и комбинированным препаратам (ко-тримоксазол) уровень устойчивых штаммов *S. aureus* и *S. epidermiditis* составлял от 20% до 70%.
- К аминопенициллинам устойчиво от 45% до 50% штаммов энтерококков (*E. faecalis*).

Полученные данные микробиологического мониторинга в МГОБ № 62 в той или иной степени отличались от данных литературы [2, 9]. Это свидетельствует о том, что сегодня нельзя слепо руководствоваться материалами, полученными в других даже однопрофильных клиниках. Необходимо проводить собственный мониторинг за госпитальными инфекциями, опираясь на результаты которого, врачи-клиницисты могут научно обосновать, разработать и использовать алгоритмы антибактериальной терапии онкологических больных с ГСЗ.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

1. Ведущими патогенами раневой инфекции в МГОБ № 62 являются грамотрицательные палочки, среди которых преобладают синегнойная палочка, клебсиеллы и протей.

2. Ведущими патогенами ИМП в МГОБ № 62 являются грамотрицательные палочки, среди которых преобладают синегнойная палочка, клебсиеллы и протей.

3. Ведущими патогенами инфекций нижних дыхательных путей в МГОБ № 62 являются грамотрицательные палочки, среди которых преобладают синегнойная палочка,

клебсиеллы, протей, а также грибы рода *Candida*.

4. Проблемными микроорганизмами при ГСЗ у онкологических больных в МГОБ № 62 являются синегнойная палочка, клебсиеллы, протей, коагулазонегативные стафилококки и дрожжеподобные грибы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Внутрибольничные инфекции* / под ред. Р.П. Венцела. – М.: Медицина, 1990. – 656 с.
2. *Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Смолянская А.З.* Инфекционные осложнения в онкологической клинике // Практическая онкология: избранные лекции / под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2004 – С. 711-714.
3. *Кузин М.И., Костюченко Б.М.* Раны и раневая инфекция. – М.: Медицина, 1982. – 688 с.
4. *Митрохин С.Д.* Значимость микробиологической лаборатории в современной системе инфекционного контроля многопрофильного стационара (в плане профилактики и лечения госпитальных инфекций) // *Consilium Medicum*. – 2002. – 4 (1). – С. 42-45.
5. *Митрохин С.Д.* Инфекции в онкологической клинике: актуальность, диагностика, профилактика и лечение // *Фарматека*. – 2003. – № 13. – С. 26-33.
6. *Митрохин С.Д.* Цефепим в лечении тяжелых инфекций у онкологических больных // *Инфекции и антимикробная терапия*. – 2001. – № 3 (3). – С. 82-89.
7. *Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии* / Vandepitte J., Engbaek K., Piot P., Neuck C.C. // Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1994. – 132 с.
8. *Проблемы инфекций и иммунитета в онкологии* / под ред. М.М. Наумова, Л.Ф. Чернецовой, П.Б. Зотова. – Тюмень, "Вектор Бук", 2003. – 191 с.
9. *Родригес В., Кетчел С.Дж.* Острые инфекционные процессы у больных злокачественными новообразованиями // *Срочная медицинская помощь в онкологии* / под ред. Дж.У. Ярбо, Р.С. Борнштейна. Пер. с англ. М., Медицина, 1985. – С. 264-291.
10. *Стручков В.И.* Проблемы инфекции в хирургии / Актовая речь 11 октября 1985 года. – М., 1985. – 34 с.
11. *Schaechter M., Medoff G., Eisenstein B.I.* Mechanisms of microbial disease // 2-nd Ed. – Williams@Wilkins. – Baltimore, 1993. – 973 p.