

МИКРОФЛОРА КОЖИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

О.С.Жданова¹, Е.П. Красноженов¹, В.Е. Гольдберг², Н.О. Попова²,
М.Н. Миненко¹, Н.П. Карпинская¹

*Сибирский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии¹, г. Томск
НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН²*

Исследовано состояние микрофлоры кожи у больных раком молочной железы. Полученные данные указывают на развитие дисбактериоза кожи, появление микрофлоры с признаками патогенности, снижение колонизационной резистентностиTM в условиях противоопухолевой химиотерапии. На фоне применения противоопухолевого антибиотика адриабластина наблюдается снижение обсемененности кожи микроорганизмами и ложное увеличение индекса бактерицидной активности кожи.

SKIN MICROFLORA IN BREAST CANCER PATIENTS UNDER THE CONDITION OF ANTI-TUMOR CHEMOTHERAPY

O.S. Zhdanova¹, E.P. Krasnozhenov¹, V.E. Goldberg², N.O. Popova², M.N. Minenko¹, N.P. Karpinskaya¹

*Microbiology Chair, Siberian State Medical University¹, Tomsk
Cancer Research Institute, SB RAMS², Tomsk*

Skin microflora was studied in breast cancer patients. The data obtained showed that anti-tumor chemotherapy resulted in the development of skin dysbacteriosis, the evidence of pathogenicity in microflora and the reduction in colonization resistance. When administering adriablastine (anti-tumor antibiotic) the reduction in skin dissemination with microorganisms and the false increase in the index of bactericidal skin activity were found.

В онкологической практике серьезную угрозу для больных представляют бактериальные и грибковые инфекции, являющиеся причиной повышения смертности в условиях химиотерапии и послеоперационном периоде. Часто в качестве возбудителя таких инфекций выступают представители эндогенной микрофлоры пищеварительного тракта и кожи [8, 9].

Нормальная микрофлора кожи в совокупности с факторами неспецифической резистентности и иммунными механизмами препятствует заселению биотопов кожи потенциально патогенными микроорганизмами, обеспечивая колонизационную резистентность (КР). В случае снижения КР увеличивается число и спектр потенциально патогенных микроорганизмов, отмечается их транслокация во внутренние органы и развитие гнойно-воспалительных процессов и септицемии [10]. При комплексном лечении онкологических заболеваний, а также в результате иммунодепрессивного влияния опухо-

ли может наблюдаться изменение микробного биоценоза, выражающееся в увеличении количественного и изменении качественного состава микрофлоры. При этом возможно снижение бактерицидной активности кожи.

Целью нашего исследования явилось изучение состояния микрофлоры кожи в условиях противоопухолевой химиотерапии.

Материалы и методы

Нами было проведено качественное и количественное исследование микрофлоры кожи, бактерицидной активности кожи (БАК), кислотности кожи у 23 женщин в возрасте 49—57 лет с раком молочной железы, проходящих курс полихимиотерапии по адриабластинсодержащим схемам САФ и FAC. Исследования проводили до начала курса химиотерапии, после первого и второго курсов. В качестве контрольной груп-

пы выступали 25 здоровых женщин-добровольцев того же возраста.

Микрофлору кожи исследовали методом бактериальных отпечатков по методу Н.Н. Клемпарской с использованием стерильных пластиковых микрочашек площадью 10 см² с набором стандартных питательных сред: кровяной, желточно-солевой агары, среды Эндо и Сабу-ро. Отпечатки брали с различных биотопов кожи: предплечье, правая и левая молочная железа. Время аппликации составляло 5 с. Учет колоний проводили спустя 24 ч инкубации при 37° С, для грибов - через 5 сут при комнатной температуре. Дифференцировку микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам. Определение общей микробной обсемененности кожи проводили методом смывов. Оценка бактерицидной активности кожи проводилась по методу Н.Н. Клемпарской и Г.А. Шальной [7] на коже предплечья.

Определение чувствительности тестовых культур (*S. aureus*, *S. albus*, *M. lysodeicticus*) к химиопрепаратам, используемым при курсовом лечении больных по схемам CAF и FAC: циклофосфан, фторурацил, адриабластин, -проводили по аналогии определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом серийных разведений. Из каждого препарата готовили пять десятикратных разведений исходя из его максимальной концентрации: адриабластин - 1,25; 0,125; 0,0125; 0,00125; 0,000125 мг/мл, циклофосфан - 50; 5; 0,5; 0,05; 0,005 мг/мл, 5-фторурацил - 25; 2,5; 0,25; 0,025; 0,0025 мг/мл.

Математическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statistica for Windows 6.0». Так как распределение данных не соответствовало нормальному, были использованы непараметрические критерии: U-критерий Манна — Уитни для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых выборок.

Таблица
Общее микробное число различных биотопов кожи больных раком молочной железы в условиях противоопухолевой химиотерапии, $\bar{X} \pm m$ (КОЕ/10см²)

Группы обследуемых женщин	Общее микробное число		
	Кожа предплечья	Кожа непораженной молочной железы	Кожа пораженной молочной железы
Женщины группы сравнения (n=25)	17,52±1,47	31,44±3,75	—
Женщины с РМЖ до начала лечения (n=23)	41,83±5,32 p<0,05	57,26±8,26 p<0,05	91,71±16,21 p<0,05
Женщины с РМЖ после 1-го курса химиотерапии (n=23)	37,74±12,81 p>0,05 p ¹ >0,05	45,61±8,43 p>0,05 p ¹ >0,05	57,61±14,52 p>0,05 p ¹ >0,05
Женщины с РМЖ после 2-го курса химиотерапии (n=21)	32,24±7,31 p>0,05 p ¹ >0,05	39,10±6,92 p>0,05 p ¹ >0,05	44,67±17,27 p>0,05 p ¹ <0,05

Примечания: p – уровень достоверности результатов между группой сравнения и женщинами с РМЖ до проведения противоопухолевой химиотерапии и группами женщин после 1-го и 2-го курсов; p¹ – уровень достоверности между группами женщин до лечения и после 1-го и 2-го курсов.

Результаты и обсуждение

У женщин с РМЖ до начала лечения на коже предплечья высевались ассоциации стафилококков 2-3 видов, у 30 % отмечался рост монокультуры, а на коже молочных желез определялись не более 3 видов стафилококка и 2—3 видов микрококка. При этом гемолитические штаммы составляли 20-40 % от общего количества выделяемых микроорганизмов.

После первого курса химиотерапии у женщин с РМЖ разнообразие видов сократилось за счет грибов, а множественность ассоциаций выделяемых микроорганизмов существенно не изменилась. Регистрировалось увеличение доли гемолитических штаммов до 50 %. После второго курса химиотерапии доминирующее положение в кожном микробиоценозе занимали стафилококки, резко снизилось количество дифтероидов. При этом доля гемолитических штаммов достигла 50—61 %. У двух пациенток определялся золотистый стафилококк. На коже молочных желез множественность ассоциаций стафилококка оставалась прежней, а микрококк либо не определялся вообще, либо высевался в монокультуре.

Проведенное исследование показало, что у женщин с РМЖ появлялись условно-патогенные микроорганизмы, численность их возрастала после каждого курса химиотерапии. Цитостатические препараты, широко используемые в терапии рака, известны своей способностью подавлять иммунитет [2]. Их применение способствует снижению КР, что, в свою очередь, приводит к увеличению микроорганизмов с признаками вирулентности.

Анализ проведенных исследований показал, что различные биотопы кожи больных РМЖ отличались повышенной микробной обсемененностью. На коже пораженной молочной железы определялось в три раза больше микроорганизмов, чем у женщин группы сравнения, и почти в два раза больше, чем на коже непораженной молочной железы. Известно, что количество микроорганизмов, колонизирующих кожу, возрастает при различных патологичес-

ких состояниях. Считают, что это явление связано со снижением реактивности организма [3—6,10]. В условиях цикловой противоопухолевой химиотерапии общая микробная обсемененность кожи во всех биотопах снижается (таблица).

Изучение нормальной микрофлоры кожи женщин с РМЖ в условиях противоопухолевой химиотерапии позволило выявить глубокие нарушения в составе кожного микробиоценоза, проявляющиеся в скудности видового разнообразия, увеличении числа условно-патогенных микроорганизмов, что указывает на снижение КР вследствие применения антибиотиков, цитостатических препаратов и влияния самой опухоли.

В ходе изучения бактерицидной активности кожи было выявлено достоверное снижение этого показателя у больных РМЖ до химиотерапии. После первого курса химиотерапии БАК

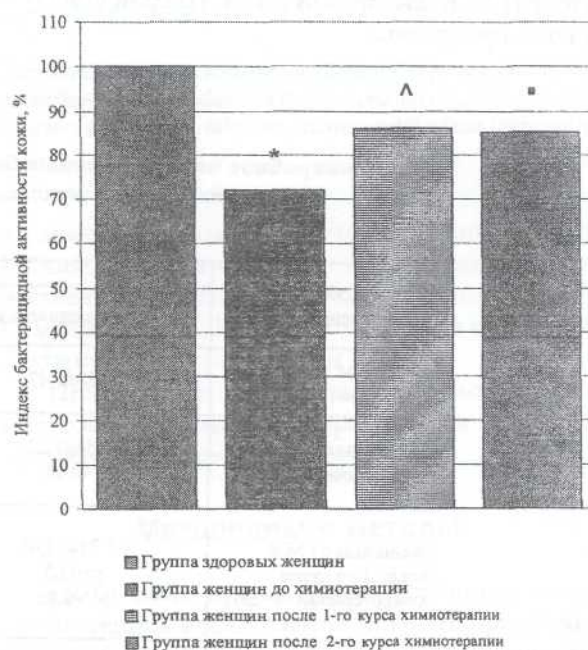


Рис. 1. Индекс бактерицидной активности у здоровых женщин и женщин с РМЖ: * — различия достоверны между контролем и группой женщин до химиотерапии; ^ — различия достоверны между контролем и группой женщин после 1-го курса химиотерапии ($p < 0,05$); ■ — различия достоверны между контролем и группой женщин после 2-го курса химиотерапии ($p < 0,05$)

возросла и продолжала оставаться на том же уровне (рис. 1) после второго курса.

Снижение общего микробного числа кожи после курсов химиотерапии и увеличение БАК требовали логического объяснения. Поэтому нами было проведено дополнительное исследование — определение чувствительности тестовых культур (*S. aureus*, *S. albus*, *M. lysodeicticus*) к химиопрепаратам, используемым при курсовом лечении больных по схеме CAF: циклофосфан, 5-фторурацил, адриабластин. Оказалось, что наибольшим угнетающим действием на тестовые культуры обладал адриабластин. Наиболее чувствительными культурами к нему оказались *S. albus* и *M. lysodeicticus*.

Результаты, полученные в ходе исследования, позволяют предположить, что снижение общего микробного числа кожи и мнимое увеличение бактерицидной активности кожи женщин с РМЖ после первого и второго курсов химиотерапии связаны с высокой чувствительностью представителей дермальной микрофлоры к противоопухолевому антибиотику — адриабластину. Возможно, высокая чувствительность микрофлоры связана с механизмом действия данного препарата. Основным эффектом адриабластина заключается в подавлении синтеза нуклеиновых кислот [1]. Показано, что аналог этого антибиотика — рубомицин подавлял синтез ДНК в бактериальных и животных клетках. В то же время установлено отсутствие существенных отличий в молекулярном механизме действия адриабластина и рубомицина [2].

Таким образом, у женщин с РМЖ еще до проведения химиотерапии выявляются нарушения в кожном микробиоценозе (дисбактериоз кожи), снижается бактерицидная активность

кожи. В условиях противоопухолевой химиотерапии признаки дисбактериоза кожи нарастают. Снижается общее микробное число кожи и повышается ее бактерицидная активность, что является следствием применения противоопухолевого антибиотика адриабластина.

Литература

1. *Х.Гершинович М.Л.* Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. Л.: Медицина, 1982. 224 с.
2. *Гольдберг Е.Д., Новицкий В.В.* Противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда и система крови. Томск, 1986. 236 с.
3. *Иванов А. А.* Микроэкология кожи человека и ее взаимосвязь с иммунным статусом организма // Материалы науч.-практ. конф. 1989. С. 3—11.
4. *Калюжная Л.Д., Руденко А.В., Мурзина Э.А., Волощук Е.М.* Аутофлора кожи больных с atopическим дерматитом // Укр. мед. часопис. 1999. № 4 (12). С. 13-19.
5. *Клемпарская Н.Н.* Изменения микрофлоры кожи при действии на организм экзогенных и эндогенных факторов // Материалы науч.-практ. конф. 1989. С. 12—23.
6. *Клемпарская Н.Н., Шальнова Г.А.* Аутофлора как индикатор радиационного поражения организма. М.: Медицина, 1966. 207 с.
7. *Насонова Т.А., Мальцев В.Н.* Современные представления о значении нормальной микрофлоры тела в норме и патологии // Успехи совр. биол. 1983. Т. 96, вып. 1 (4). С. 139-149.
8. *Сакаева Д.Д.* Нейтропения при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей и методы ее коррекции // Гематология и трансфузиология. 2003. Т. 48, №5. С. 41-48.
9. *Смолянская АЗ., Дмитриева Н.В. и др.* Грибковая инфекция в онкологической клинике // Антибиотики и химиотерапия. 1999. Т. 44, № 4. С. 26-30.
10. *Шендеров Б.А.* Колонизационная резистентность и антимикробные препараты // Успехи в области изучения и производства антибиотиков ВНИИ антибиотиков. 1990. Вып. 19. С. 5-15.

Поступила 15.12.04