

Разработка алгоритмов антибактериальной терапии госпитальных инфекций в онкоурологии

С.Д. Митрохин, В.И. Широкоград, А.А. Соколов,
Н.П. Забазный

Московская городская онкологическая
больница № 62

Введение

Частое развитие инфекционных процессов типично для больных злокачественными новообразованиями. В 80-х годах прошлого века инфекция являлась непосредственной причиной смерти 87 % больных лимфомами и 93 % больных солидными опухолями [3].

Можно выделить несколько факторов, предрасполагающих к более частому развитию инфекции у онкологических больных, и хотя большинство из них связано с влиянием злокачественной опухоли на организм, отчасти они обусловлены и проводимым лечением. Так, хирургическое лечение, химиотерапия и облучение влияют на состояние естественных анатомических барьеров, обеспечивающих устойчивость организма к инвазии инфекционных агентов из внешней среды, или изменение патогенности представителей микрофлоры, постоянно обитающих на коже и слизистых оболочках. Следует добавить, что химиотерапия и облучение угнетают воспалительную и иммунную реакции организма больного. Кроме того, выздоровление от тяжёлых инфекционных процессов у большинства больных зависит от способности их организма отвечать на действие инфекции увеличением продукции гранулоцитов. Поэтому, реакция больных с гранулоцитопенией и сопутствующим инфекционным заболеванием на терапию антибиотиками, как правило, является субоптимальной. Поскольку нейтропения является состоянием, характерным для больных, получающих лечение по поводу злокачественного новообразования, риск развития инфекционного осложнения этих пациентов является практически постоянным.

Причём наиболее часто, по данным анализа, выполненного 20 лет назад [3], у онкологических больных развивается генерализованная инфекция, госпитальная пневмония (ГП) и инфекция мочевыводящих путей (ИМП).

По результатам мониторинга за внутрибольничными инфекциями (ВБИ), проводимого в нашей клинике с 2001 года, генерализованная инфекция имела место значительно реже [1], а ИМП, наряду с ГП, является одной из основных причин тяжёлых осложнений и смерти при онкологических заболеваниях и, в частности, при инвазивном раке мочевого пузыря [2].

Целью настоящей работы являлся анализ лечебного процесса больных в отделении онкоурологии Московской городской онкологической больницы № 62 за 2005–2006 гг., у которых были зарегистрированы случаи возникновения ИМП.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения больных за 2005–2006 гг., у которых возникла послеоперационная ИМП. За данный период в отделении пролечено 1387 человек (в 2005 г. – 630 человек, в 2006 г. – 757). Хирургическое вмешательство выполнено у 1051 пациента (в 2005 г. – у 478, в 2006 г. – у 573). Исследованию были подвергнуты 3 группы пациентов с самыми частыми нозологическими формами опухолей онкоурологических локализаций: опухоль почки, опухоль мочевого пузыря, опухоль предстательной железы. При этом не учитывались малые объёмы хирургических вмешательств. Всем пациентам с ИМП обязательно проводилось микробиологическое исследование полученного от них образца мочи. В исследование включались штаммы клинически значимых патогенов. От каждого пациента было получено не более одного штамма того или иного микроорганизма.

Посев клинического материала проводился по общепринятой международной схеме [4]. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с использованием полуавтоматического анализатора «ATB Expression» и автоматического анализатора «VITEK 2» фирмы bioMérieux (Франция). Исследование чувствительности проводили диско-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями NCCLS [5] на агаре Мюллера–Хинтон и методом серийных разведений на анализаторе «VITEK 2». Определение продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у выделенных штаммов грамотрицательных бактерий проводилось с помощью тест-системы «ATB BLSE» и тест-системы «AST – N020» к анализатору «VITEK 2» фирмы bioMérieux (Франция). Интерпретацию данных о чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам, полученных диско-диффузионным методом, осуществляли в соответствии с требованиями NCCLS [5]. Интерпретация аналогичных данных, но полученных методом серийных разведений, проводилась автоматически экспертной программой анализатора «VITEK 2». Для осуществления внутреннего контроля качества лабораторного анализа использовали следующие тест-штаммы:

- *Escherichia coli* ATCC 25922;
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853;
- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

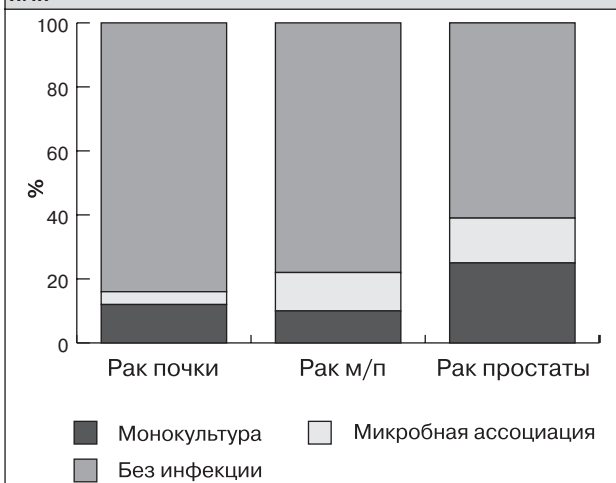
Результаты исследования

В первую группу вошли все больные с опухолями почек, по поводу которых выполнены операции. Вторая группа была представлена пациентами с опухолями мочевого пузыря, которым выполнены резекции мочевого пузыря (трансуретральная резекция мочевого пузыря, открытая резекция мочевого пузыря). В эту группу не включены радикальные цистэктомии, поскольку эта категория требует нестандартных схем антибактериальной терапии (АБТ), а использования комплексных схем АБТ, включающих в себя не только антибиотики, но и другие фармацевтические препараты. Третью группу составили больные после радикальных простатэктомий (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что минимальная заболеваемость ИМП в послеоперационном периоде отмечена у больных, которым выполнены операции на почках. Это обусловлено анатомическими и физиологическими особенностями. Больные после радикальной простатэктомии имели максимальное число инфекционных осложнений, что связано с объёмом хирургического вмешательства и длительным дренированием мочевого пузыря в послеоперационном периоде. Пациенты, которым выполнены щадящие операции на мочевом пузыре, составили промежуточную группу.

Таблица 1. Уровень заболеваемости послеоперационными ИМП в 2005–2006 гг.						
Параметры	Рак почки		Рак мочевого пузыря		Простатэктомия	
	2005 г.	2006 г.	2005 г.	2006 г.	2005 г.	2006 г.
Количество оперированных больных	140	164	135	126	32	45
Количество больных с ИМП	14	18	32	25	15	15
Уровень заболеваемости ИМП, %	10 %	11 %	24 %	20 %	47 %	33 %
Общий уровень заболеваемости ИМП, %	11 % (32 из 204)		22 % (57 из 261)		39 % (30 из 77)	

Рис. 1. Количественная характеристика этиологических агентов ИМП



При бактериологическом исследовании образца мочи от 119 пациентов с ИМП были выделены 207 грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. 103 штамма были выделены в виде монокультуры, остальные 104 штамма были выделены от больных в виде 2 или 3-членных микробных ассоциаций.

Было установлено следующее: при раке почки бактерии выделялись преимущественно в виде монокультуры (79 %); при раке предстательной железы – примерно одинаковое соотношение монокультур и микробных ассоциаций (56 и 44 % соответственно), а при раке мочевого пузыря преобладали микробные ассоциации (63 %) (рисунок).

Во всех группах больных выделялись штаммы как грамотрицательной, так и грамположительной микрофлоры. Качественная характеристика возбудителей ИМП представлена в таблицах 2, 3.

Как видно из представленных в таблицах 2, 3 данных, у больных раком почки выделено 38, раком мочевого пузыря – 112, раком предстательной железы – 57 штаммов как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры. Подавляющее большинство штаммов при раке почки оказались штаммами синегнойной палочки (69 %), на втором месте – штаммы энтерококков (18 %). При раке мочевого пузыря и предстательной железы ведущего этиологического агента ИМП выявлено не было. Наиболее часто от этой категории больных выделялась синегнойная палочка (33 % в обеих группах), энтерококки (25 % при раке мочевого пузыря и 21 % при раке предстательной железы), клебсиелла (21 % при раке мочевого пузыря и 19 % при раке предстательной железы).

Среди выявленных госпитальных штаммов нами были обнаружены множественноустойчивые к антибиотикам штаммы бактерий – этиологических агентов ИМП (табл. 4).

Как видно из представленных данных, при раке почки в пуле синегнойной палочки – основного этиологического агента ИМП, 35 % штаммов к антибактериальным препаратам оказались множественноустойчивыми, среди энтерококков таковых было выявлено 43 %.

Все штаммы клебсиелл, выделенные от больных с ИМП, были множественноустойчивыми, а вот среди штаммов кишечной палочки и золотистого стафилококка таковых не оказалось.

При раке мочевого пузыря в пуле синегнойной палочки только 14 % штаммов оказались множественноустойчивыми к антибактериальным препаратам, среди энтерококков таковых было 43 %, среди штаммов клебсиелл – 42 %, среди штаммов кишечной палочки – 33 %, в популяциях других микроорганизмов – этиологических агентов ИМП – таковых не оказалось.

При раке предстательной железы в пуле синегнойной палочки только 11 % штаммов оказались множественноустойчивыми к антибактериальным препаратам, среди штаммов клебсиелл таковых оказалось 18 %, среди энтерококков – 33 %, среди штаммов золотистого стафилококка – 33 %, среди штаммов синегнойной палочки – 33 %.

Таблица 2. Качественная характеристика грамотрицательных этиологических агентов ИМП

Нозология	Грамотрицательная микрофлора, количество (n)/Удельный вес бактерий в общем пуле						
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Serratia spp.</i>
Рак почки	26/69	2/5	2/5	–	–	–	–
Рак мочевого пузыря	37/33	24/21	6/5	2/2	2/2	1/1	2/2
Рак предстательной железы	19/33	11/19	6/12	1/1,8	–	–	–

Таблица 3. Качественная характеристика грамположительных этиологических агентов ИМП

Нозология	Грамположительная микрофлора, количество (n)/Удельный вес бактерий в общем пуле, %		
	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida spp.</i>
Рак почки	7/18	1/3	–
Рак мочевого пузыря	28/25	3/3	7/6
Рак предстательной железы	12/21	6/11	2/4

Таблица 4. Качественная характеристика этиологических агентов ИМП с учётом полирезистентных штаммов

Нозология	Удельный вес множественнорезистентных штаммов бактерий в их пуле									
	грамотрицательная микрофлора					грамположительная микрофлора				
	<i>P. aeruginosa</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>		<i>E. faecalis</i>		<i>S. aureus</i>	
	количество	%	количество	%	количество	%	количество	%	количество	%
Рак почки	9	35	2	100	–	–	3	43	–	–
Рак м/п	5	14	10	42	2	33	12	43	–	–
Рак простаты	2	11	2	18	–	–	4	33	2	33

Таблица 5. Антибиотикограмма множественнорезистентных бактерий – этиологических агентов ИМП		
Название микро-организма	Антибиотики	
	Штамм устойчив	Штамм чувствителен
<i>P. aeruginosa</i>	Тикарциллин, пиперациллин, ципрофлоксацин, гентамицин, амикацин, цефепим	Меропенем, имипенем, цефтазидим
<i>E. faecalis</i>	Бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин, гентамицин (высокая резистентность), стрептомицин (высокая резистентность), доксициклин, левофлоксацин	Ванкомицин
<i>K. pneumoniae</i>	Амоксициллин, цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефепим, гентамицин, амикацин, ципрофлоксацин	Имипенем/циластатин, цефоперазон/сульбактам

а в популяциях других микроорганизмов – таких не оказалось.

В таблице 5 представлены наборы антибактериальных препаратов, к которым *in vitro* были устойчивы или, наоборот, чувствительны выше описываемые штаммы бактерий.

Как видно из представленных данных, множественноустойчивые штаммы синегнойной палочки и клебсиелл сохраняли чувствительность только к карбапенемам и защищённым цефалоспорином III поколения, аналогичные штаммы энтерококка были чувствительны только к гликопептидам.

На основе проведённых исследований нами были разработаны алгоритмы рациональной антибактериальной терапии больных с возникшими в послеоперационном периоде осложнениями в виде ИМП в зависимости от заболевания и выполненного хирургического вмешательства (табл. 6).

Выводы

1. Проведённое исследование показало, что удельный вес послеоперационных ИМП у больных самыми распространёнными в онкоурологии заболеваниями оказался высоким у больных после радикальной простатэктомии – 39 %, у больных с раком мочевого пузыря – 22 % и у больных с раком почки – 11 %.

2. Для рака почки оказалось характерным преобладание монокультур (79 %), в то время как при раке мочевого пузыря преобладали микробные ассоциации (63 %). Рак предстательной железы занял промежуточное положение (монокультуры – в 56 % случаев).

3. Ведущим этиологическим агентом ИМП при раке почки оказались штаммы синегнойной палочки (69 %). При раке мочевого пузыря и предстательной железы ведущего этиологического агента ИМП выявлено не было. Наиболее часто от этой категории больных выделялась синегнойная палочка (33 % в обеих группах), энтерококки (25 % при раке мочевого пузыря и 21 % при раке предстательной железы), клебсиелла (21 % при раке мочевого пузыря и 19 % при раке предстательной железы).

4. Исследование показало, что у больных раком почки и предстательной железы удельный вес полирезистентных штаммов в пуле выделенных микроорганизмов не превышал 25 %, в то время как при раке мочевого пузыря этот показатель приблизился к 50 %.

5. Анализ полученных данных позволил разработать алгоритмы рациональной антибактериальной терапии ИМП:

- в качестве стартовой терапии у больных с раком почки рекомендуется использовать цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью – цефтазидим в монотерапии, либо в виде комбинированной терапии с гликопептидами (ванкомицин);
- в качестве стартовой терапии у больных с раком мочевого пузыря рекомендуется использовать комбинацию двух препаратов: защищённого цефалоспорином III поколения с антисинегнойной активностью – цефоперазона/сульбактама с гликопептидом – ванкомицином;
- в качестве стартовой терапии у больных после радикальной простатэктомии мы рекомендуем использовать цефалоспорины IV поколения – цефепим в режиме монотерапии, либо в виде комбинированной терапии с гликопептидами (ванкомицин).

Литература

1. Митрохин С.Д. Инфекции в онкологической клинике: актуальность, диагностика, профилактика и лечение // Фарматека. 2003; 13: 26–33.
2. Митрохин С.Д., Соколов А.А., Минаев В.И. и др. Применение антибиотиков широкого спектра действия в терапии инфекционных осложнений после радикальных операций по поводу инвазивного рака мочевого пузыря // Российский онкологический журнал. 2005; 4: 39–42.
3. 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; 264–291.
4. Reisner B.S., Woods G.L., Thomson R.B. et al. Specimen Processing. In Manual of Clinical Microbiology / eds. Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A. et al. 7th ed., Washington. 1999.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards 2003. M100-S13 (M2) Disk Diffusion Eleventh informational Suppl. NCCLS.

Таблица 6. Алгоритмы рациональной антибактериальной терапии послеоперационных нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей у больных с раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы				
Нозология	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
Рак почки	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i>	Цефтазидим в/в 2 г 3 р/сут Амоксициллин в/в 1,2 г 3 р/сут или перорально 625 мг 3 р/сут + гентамицин в/м, в/в 3–5 мг/кг 1 р/сут	Имипенем/циластатин в/в 1 г 3 р/сут Меропенем в/в 1 г 3 р/сут Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут	При аллергии на бета-лактамы – левофлоксацин
Рак мочевого пузыря	Полимикробная этиология <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> Enterobacteriaceae <i>S. aureus</i>	Цефоперазон 4 г 2 р/сут + ванкомицин 1 г 2 р/сут	Имипенем в/в 1 г 3 р/сут Меропенем в/в 1 г 3 р/сут Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут	При аллергии на бета-лактамы – левофлоксацин. Более 40 % штаммов энтеробактерий – гиперпродуценты бета-лактамаз расширенного спектра. Более 40 % штаммов энтерококков – устойчивы к аминопенициллинам
Рак предстательной железы	Полимикробная этиология <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i>	Цефепим в/в 2 г 2 р/сут Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут или перорально 625 мг 3 р/сут + гентамицин в/м, в/в 3–5 мг/кг 1 р/сут	Имипенем/циластатин в/в 1 г 3 р/сут Меропенем в/в 1 г 3 р/сут Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут	При аллергии на бета-лактамы – левофлоксацин