

- поводу инвазивного рака мочевого пузыря // Росс. онкологический журн. – 2005. – № 4. – С. 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. Борнстейна. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1985. – С. 264–291.
 4. *Reisner B.S., Woods G.L., Thomson R.B. et al.* Specimen Processing. In *Manual of Clinical Microbiology* / eds P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller et al. – 7-th ed., Washington. – 1999. – 897 p.
 5. *National Committee for Clinical Laboratory Standards* 2003. M100-S13 (M2) Disk Diffusion Eleventh informational Suppl. NCCLS.

ПАТОГЕНЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

© Соколов А.А., * Миронов А.Ю., Митрохин С.Д., Зубков М.М.

Городская клиническая онкологическая больница № 62, Москва;
* кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва
E-mail: profmironov@mmascience.ru

Инфекционные осложнения являются основной причиной летальности онкологических больных в послеоперационном периоде. Исследована частота возникновения инфекционных осложнений среди 58 пациентов урологического отделения МГОб № 62 с раком мочевого пузыря, перенесших радикальное оперативное вмешательство. Инфекционные осложнения отмечались в послеоперационном периоде у 78% пациентов. Приоритетными патогенами являлись энтерококки (24,6%), *P. aeruginosa* (24,6%) и бактерии рода *Klebsiella*. В 48% случаев инфекционные осложнения протекали в виде микст-инфекций. На основании данных антибиотикочувствительности предложена схема лечения инфекционных осложнений после радикальных оперативных вмешательств у больных раком мочевого пузыря, включающая комбинированное применение защищённых цефалоспоринов III поколения с антисинегнойной активностью – цефоперазона/сульбактама с гликопептидом – ванкомицином.

Ключевые слова: условно-патогенные микробы, уропатогены, ВБИ, антибиотикорезистентность.

THE PATHOGENS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AMONG PATIENTS SUFFERING FROM BLADDER CANCER AND THEIR SUSCEPTIBILITY TESTING

Sokolov A.A., Mironov A.Yu., Mitrokhin S.D., Zubkov M.M.

City Clinical Oncological Hospital N 62, Moscow;

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

Infectious complications are considered to be the main reason for lethality of patients with oncological diseases during the postoperative period. The frequency of infectious complications was studied among 58 patients from Urology Department of CCOH N 62, who had been suffering from bladder cancer and who had undergone radical operative interference. Infectious complications during the postoperative period were found in 78% of patients. The priority pathogens were enterococcus (24.6%), *P. aeruginosa* (24.6%) and bacteria from the genus *Klebsiella*. In 48% of cases the infectious complications proceeded as mixed infections. According to the antibiotic sensitivity data a scheme of curing infectious complications after radical operative interference among patients suffering from bladder cancer has been proposed. This management scheme includes the combined use of the protected cephalosporines of the IIIrd generation with antiaeruginosus activity: Cefoperazone/Sulbactam and the glycopeptide Vancomycin.

Key words: conditionally (relatively) pathogenic microbes, uropathogens, hospital infections, antibiotic resistance.

Во всем мире проблема внутрибольничных инфекций (ВБИ) имеет огромное социально-экономическое значение. Несмотря на проводимые мероприятия, направленные на снижение частоты возникновения случаев ВБИ, они продолжают оставаться серьёзной угрозой для пациентов стационара. Следует особо отметить, что в подавляющем большинстве случаев ВБИ вызываются микробами, обитающими в больничной среде и отличающимися высокой устойчивостью к современным антибактериальным препаратам, что

ведёт к ухудшению прогноза для пациента и увеличению прямых и непрямых экономических затрат на лечение [10]. В развитых странах проблему ВБИ, вызванных штаммами обладающими множественной устойчивостью к антибиотикам, рассматривают как угрозу национальной безопасности [10].

Особенно остро проблема ВБИ проявляет себя в онкологических стационарах [9]. Снижение иммунного статуса у онкологических больных, особенности специфического лечения (лучевого, химиотерапевтического), тя-

жесть оперативного вмешательства делает пациентов с опухолевыми заболеваниями весьма уязвимыми по отношению к инфекционным осложнениям в послеоперационном периоде [3, 11]. Более того, инфекции в послеоперационном периоде являются основной причиной летальности онкологических больных. В конце XX века, по данным зарубежных исследователей, ВБИ являлись непосредственной причиной смерти у 70-90% больных с различными опухолями [8, 9].

Среди пациентов с онкопатологией инфекционные осложнения в послеоперационном периоде наиболее часто наблюдаются среди больных урологического профиля, что обусловлено радикальным характером операций (цистэктомия, нефрэктомия) и соответственно длительными сроками пребывания в стационаре, что повышает риск внутрибольничного инфицирования госпитальными штаммами. По данным литературы, у 60-70% больных данного профиля в раннем послеоперационном периоде наблюдаются осложнения [2]. Наиболее частыми осложнениями раннего послеоперационного периода являются инфекционные – пиелонефрит, раневая инфекция и пневмония, в этиологии которых, по данным литературы, ведущую роль играет *Escherichia coli*, встречающаяся в 80-90% случаев [2].

При осложнённых инфекциях доля *E. coli* значительно уменьшается, вместе с тем увеличивается содержание других представителей семейства Enterobacteriaceae, таких как *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Citrobacter* spp, *Serratia marcescens*, *Providencia rettgeri*, *Morgannella* spp, а также неферментирующих бактерий *Acinetobacter* spp и *Pseudomonas aeruginosa*. Доля стафилококков в общей структуре возбудителей инфекции мочевыводящих путей (ИМП) сравнительно не высока и не превышает 11% [2]. Однако вопрос о частоте возникновения инфекционных осложнений в онкоурологии, а также этиологическая характеристика и данные резистентности уропатогенов освещён недостаточно, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

Цель настоящего исследования - проследить частоту возникновения инфекционных

осложнений у урологических пациентов, перенесших радикальное оперативное вмешательство, определить этиологические агенты и на основании данных их антибиотикорезистентности предложить оптимальные схемы антибиотикотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы 137 различных биологических материалов от 45 больных с развившимися инфекционными осложнениями. Микробиологическое исследование мочи производили по общепринятым методикам [1, 4, 6]. Схема посева мочи в бактериологической лаборатории МГОб № 62 на плотные питательные среды представлена на рис. 1.

Методика бактериологического исследования мочи включала в себя следующие этапы: 1. Приготовление мазков и окраска их по Граму; 2. Микроскопия мазка (скрининг); 3. Культивирование проб мочи, результаты скрининга которых оказались положительными, а также культивирование всех проб мочи, полученных с помощью цистоскопии, надлобковой пункции мочевого пузыря или катетеризации; 4. Определение чувствительности к антибиотикам для клинически значимых культур.

У пациентов отбирались утренние порции мочи. Накануне вечером пациентов просили по возможности воздержаться от мочеиспускания до взятия анализа [7]. После тщательного туалета наружных половых органов 0,5% раствором марганцовокислого калия или кипячёной водой с мылом собирали среднюю порцию мочи (в середине мочеиспускания) в количестве 10-15 мл в стерильный контейнер.

При проведении микроскопии осадка мочи обнаружение одной или более бактериальных клеток в одном поле зрения микроскопа всегда свидетельствовало о наличии 10⁵ или более микроорганизмов в 1 мл мочи. Наличие одного или более лейкоцитов в одном поле зрения микроскопа являлось характерным индикатором ИМП.

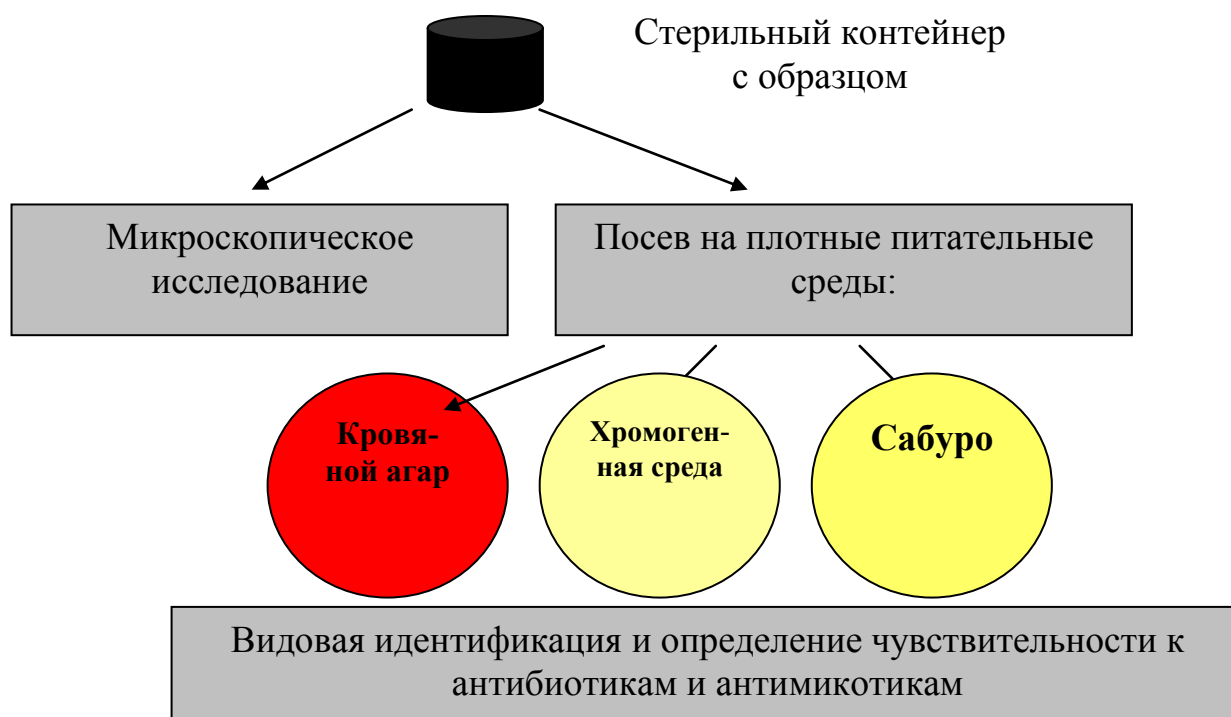


Рис. 1. Схема посева мочи.

Таблица 1

Оценка результатов количественных тестов мочи [7, 9]

Категория 1	Обнаружение менее 10^4 бактерий в 1 мл мочи свидетельствует о "вероятном отсутствии" ИМП. <u>Исключение</u> : присутствие менее 10^4 бактерий в 1 мл мочи, взятой непосредственно из мочевого пузыря путем надлобковой пункции или цитоскопии.
Категория 2	Обнаружение 10^4 - 10^5 бактерий в 1 мл мочи. Если у пациента отсутствуют проявления заболевания, необходимо взять ещё один анализ и повторить подсчёт бактерий. Когда у пациента отмечаются симптомы ИМП, проводят как идентификацию, так и определение чувствительности культуры к антибиотикам, если на питательных средах обнаружен рост одного или двух разных типов колоний. Наличие такого количества бактерий в моче является серьёзным основанием для предположения о наличии ИМП у пациентов с симптомами болезни или лейкоцитурией. Когда количество микробов, качество пробы мочи или особенности течения заболевания вызывают сомнение, следует получить другую пробу мочи для повторного исследования.
Категория 3	Обнаружение более 10^5 бактерий в 1 мл мочи. Если из мочи выделены колонии одного или двух разных типов, проводят идентификацию бактерий и определяют чувствительность к антибиотикам. Обнаружение такого количества микроорганизмов является серьёзным основанием для предположения о наличии ИМП у всех пациентов, включая женщин без симптомов заболевания.

Для культивирования образцов мочи использовали следующие питательные среды: кровяной агар; среда Эндо; желточно-солевой (маннито-солевой) агар; среда Сабуро; хромогенный агар. Посевы инкубировали в ат-

мосферных условиях при 35°C в течение 24 часов. Чашки Петри с 5% кровяным агаром инкубировали в CO_2 -инкубаторе (5-10% CO_2). При отсутствии роста чашки с посевами оставляли на вторые сутки. После инкубации

просматривали чашки с посевами и подсчитывали каждый вид микроорганизмов. Количество микроорганизмов определяли в максимальном разведении мочи, в котором ещё удалось обнаружить данный вид бактерий.

Обязательное определение степени бактериурии позволяло дифференцировать ИМП от контаминации мочи представителями нормальной микрофлоры человека (табл. 1).

Для всех выделенных штаммов проводилась видовая идентификация с определением их чувствительности к широкому спектру антибактериальных препаратов (АБП). Учёт и интерпретация результатов антибиотикорезистентности проводился согласно рекомендациям института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и методическим указаниям 4.2.1890-04 "Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам" [5, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы 58 пациентов урологического отделения МГООБ № 62, перенесших радикальное оперативное вмешательство (цистэктомию) с последующим отведением мочи и кишечной пластикой.

Инфекционные осложнения выявлены у 45 из 58 больных (78%) в форме либо ИМП (20 больных), либо в форме локализованной (раневая инфекция) или смешанной (25 больных).

Характер ведущей микрофлоры не зависел ни от формы инфекции, ни от вида кишечной пластики после радикальной цистэктомии. Наиболее часто из биологических материалов высевались энтерококки, синегнойная палочка и бактерии рода клебсиелла (19,7-24,6%), на втором месте по частоте высеваемости были дрожжеподобные грибы рода *Candida* (10,7%). Доля стафилококков и кишечной палочки в общей структуре микрофлоры не превышала 8%. Приоритетные патогены представлены на рис. 2.

Проведён сравнительный анализ микрофлоры при различных способах отведения мочи. В связи с небольшим количеством наблюдений невозможно сделать точный вывод о преобладании определенных микроорганизмов в этиологической структуре инфекционных осложнений, однако отмечены тенденции к более частому выделению *E. coli* и *P. aeruginosa* при сигмоцистопластике и отведении мочи в непрерывный кишечник (рис. 3).

Применение специальных хромогенных сред позволяет значительно сократить сроки проведения исследования за счёт визуальной идентификации уропатогенов и, как следствие, значительного облегчения работы с ассоциациями микробов (рис. 4). При использовании данных сред сроки выполнения исследования сокращаются с 4-5 суток до 48-72 ч.

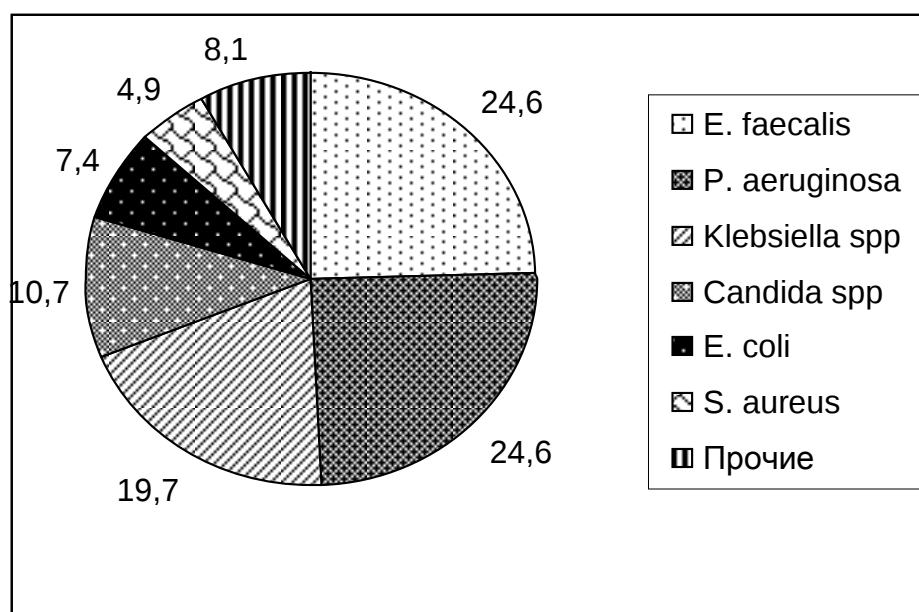


Рис. 2. Ведущая микрофлора гнойно-септической инфекции в онкоурологии (%).

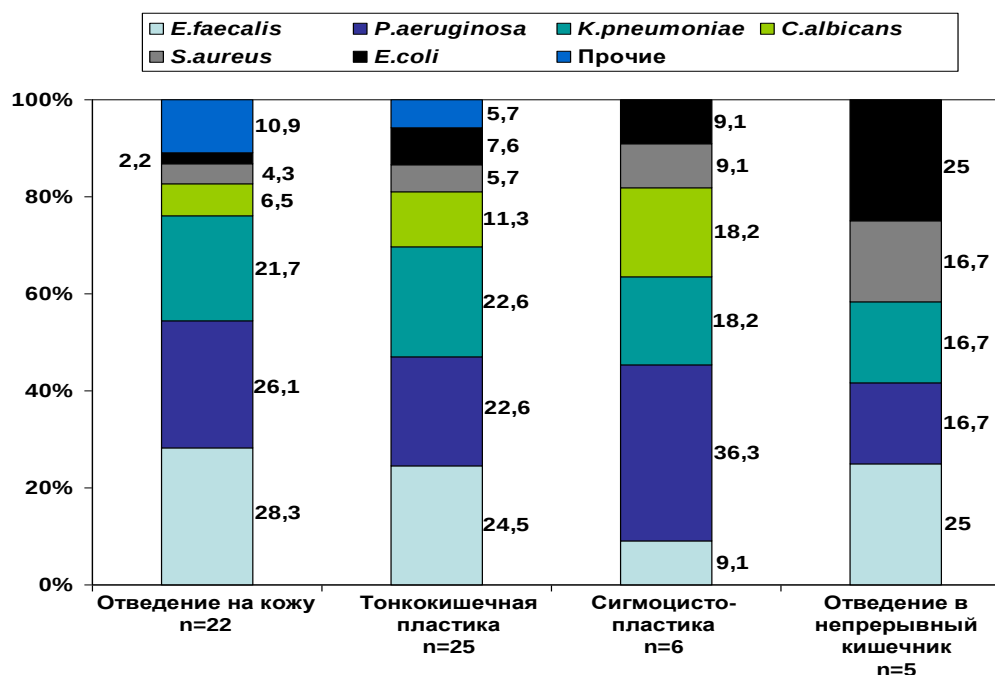


Рис. 3. Спектр микрофлоры при разных способах отведения мочи после радикальной цистэктомии (%).

Таблица 2

Частота встречаемости ассоциаций патогенов ГСИ в онкоурологии, (%)

Монокультура	Ассоциации (47,9%)		
	2 микроорганизма	3 микроорганизма	4 микроорганизма
52,1%	27,5%	16,9%	3,5%

Антибактериальная терапия по поводу диагностированных инфекционных осложнений проводилась с учётом результатов чувствительности выделенных микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП).

При анализе данных чувствительности к АМП выделенных микроорганизмов (табл. 3) выявлен высокий процент штаммов, обладающих множественной устойчивостью. Все выделенные штаммы энтерококка обладали 100% чувствительностью только к ванкомицину, штаммы синегнойной палочки устойчивы к цефалоспорином, защищённым пенициллинам и фторхинолонам, а штаммы представителей семейства энтеробактерий, в частности *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, устойчивы к цефалоспорином, включая цефалоспорины IV поколения (цефепим), фторхинолонам и аминогликозидам. Единственными препаратами, сохраняющими универсальную активность в отношении штаммов энтеробактерий, остаются предста-

вители группы карбапенемов, в частности имипенем. Этот препарат обладал хорошей активностью и в отношении госпитальных штаммов синегнойной палочки, чувствительность которой к имипенему достигала 76%.

Выявлена хорошая активность защищённых цефалоспоринов (цефаперазон / сульбактам) как в отношении полирезистентных штаммов энтеробактерий (72% чувствительных), так и в отношении синегнойной палочки (67% чувствительных).

При определении чувствительности грибов к антимикотикам (амфотерицин В, итраконазол, флюконазол) штаммов, устойчивых хотя бы к одному антигрибковому препарату, не выявлено.

Инфекционные осложнения у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию, вызываются госпитальными штаммами микроорганизмов, обладающими множественной устойчивостью к широкому спектру антибактериальных препаратов, что диктует прове-

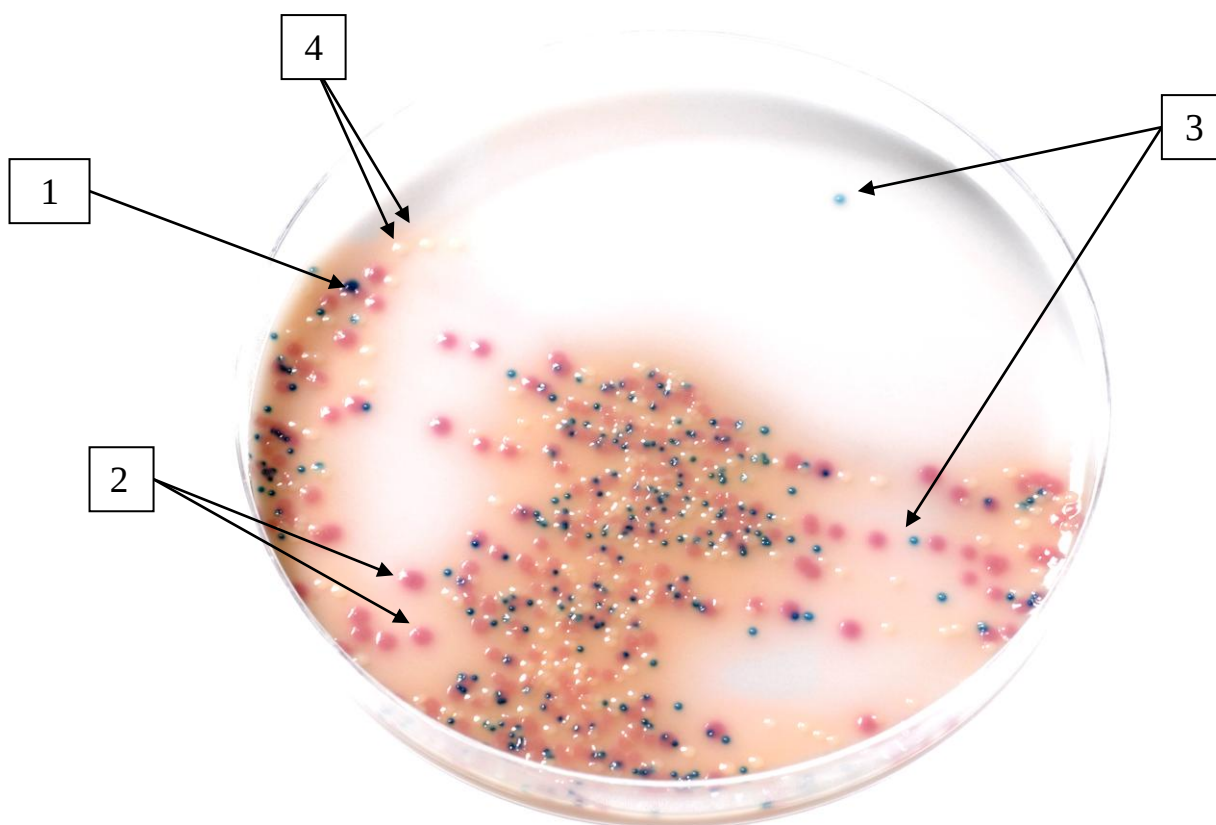


Рис. 4. Видовая идентификация уропатогенов на хромогенной среде.

Примечание: 1 – *K. pneumoniae*; 2 – *E. coli*; 3 – *Enterococcus* spp.; 4 – *P. aeruginosa*.

Таблица 3

Чувствительность к АМП приоритетных патогенов гнойно-септической инфекции урологического отделения

Микроб	Чувствителен	Устойчив
<i>E. faecalis</i>	Ванкомицин	Ампициллин, Бензилпенициллин, Доксициклин
<i>S. aureus</i>	Ванкомицин, Фузидин	Оксациллин, Доксициклин, Гентамицин, Офлоксацин, Эритромицин
<i>Klebsiella</i> spp	Имипенем, Цефоперазон/сульбактам	Амоксициллин/клавуланат, Амикацин, Цефепим
<i>E. coli</i>	Имипенем, Цефоперазон/сульбактам	Амоксициллин/клавуланат, Амикацин, Цефтриаксон, Цефуроксим, Цефепим, Офлоксацин
<i>P. aeruginosa</i>	Имипенем, Меропенем, Цефоперазон/сульбактам	Цефепим, Цефтазидим, Амикацин, Ципрофлоксацин, Пиперацillin/тазобактам
<i>Candida</i> spp	Амфотерицин В, Флюконазол, Итраконазол	

дение микробиологического мониторинга как в раннем послеоперационном периоде, так и в динамике до 2-х месяцев после операции с целью микробиологической оценки эффек-

тивности проводимой антибактериальной терапии.

При проведении микробиологического исследования с целью снижения сроков его