

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА И РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛИТОТРИПСИИ

А.А. Подойницын, А.Б. Зулькарнаев, Е.В. Русанова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Анализируется спектр микрофлоры у больных мочекаменной болезнью в различных биологических средах – в моче, полученной естественным путем и из нефростомического дренажа, а также в крови. Установлено, что наиболее часто встречаются кишечная палочка и энтерококки.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, инфекционные осложнения, сепсис, эндотоксин, резистентность к антибиотикам.

MICROFLORA SPECTRUM FEATURES AND ANTIBIOTIC RESISTANCE IN PATIENTS AFTER LITHOTRIPSY

A.A. Podojnicin, A.B. Zulkarnaev, E.V. Rusanova

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

The article presents the spectrum of microflora in patients with urolithiasis in various biological fluids: blood, urine naturally collected, and the nephrostomy tube fluid. It was found that the most common bacteria were *E. coli* and *Enterococcus*. Resistance of bacteria to antibiotics was also analyzed. The high level of antibiotic resistance was revealed which made the treatment of such patients very difficult.

Key words: urolithiasis, infection complications, sepsis, endotoxin, antibiotic resistance.

Число больных мочекаменной болезнью (МКБ) ежегодно растет. При этом относительное количество инфекционных осложнений после различных операций литотрипсии остается практически стабильным, без четкой тенденции к уменьшению [2].

Нередко МКБ протекает с развитием инфекционных осложнений различной степени тяжести, что делает необходимым проведение антибактериальной терапии. При этом нет единого мнения относительно препаратов выбора для лечения подобных состояний. Постоянный мониторинг спектра возбудителей инфекций может улучшить результаты лечения больных [1, 4, 5, 6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы проанализировали видовой состав микрофлоры у 481 больного МКБ в различных биологических средах. Исследовали посевы мочи (786 проб), полученной естественным путем (702) или из нефростомического дренажа (84), а также крови (69 проб). Всего было проанализировано 855 проб.

Чувствительность к линезолиду, ванкомицину, линкомицину определяли только у грамположительных бактерий. Первичный посев биоматериала проводили на питательные среды: агар, желточно-солевой агар по

Чистовичу, Эндо, Сабуро. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами. Исследование крови проводили качественным методом с использованием аппарата Bactec (Bacton Dickinson, США). Антибиотикочувствительность определяли диско-диффузионным методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая высеваемость оказалась довольно высокой – в 672 образцах (77%) мы отметили рост микрофлоры (567 образцов мочи, полученной естественным путем (81%), и 76 – из нефростомического дренажа (90%), а также 29 образцов крови (42%). Таким образом, всего в моче частота роста микрофлоры была отмечена в 82% посевов. Это подтверждает высокую обсемененность мочевых путей у больных МКБ. Высокая встречаемость положительных посевов крови (42%), в свою очередь, может свидетельствовать о быстром прогрессировании инфекционного процесса и миграции возбудителя в системный кровоток, что значительно отягощает течение заболевания и осложняет лечение.

Грамотрицательные бактерии встречались в 57% случаев, грамположительные – в 32%, грибы – в 11%. Сводные данные по характеру микрофлоры в различных биологических средах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Факторы риска смерти у больных ХГ-С с криоглобулинемией

Микроорганизмы		Кровь	Моча		Всего
			полученная естественным путем	по нефростоме	
Флора	грамположительная	28	16	19	16
	грамотрицательная	31	53	33	49
	грибы	0	2	13	3
	смешанная	41	30	35	31
Состав смешанной флоры	грамположительная/грамотрицательная	100	54	0	60
	грамотрицательная/ грибы	0	14	76	13
	грамположительная/ грибы	0	13	14	12
	грамположительная/грамотрицательная/грибы	0	18	10	15

Как видно из табл. 1, чаще всего встречались грамотрицательные бактерии – практически в половине наблюдений. Примерно в трети случаев флора носила смешанный характер.

Следует отметить, что при положительных посевах крови на стерильность флора чаще всего имела смешанный характер. В моче, полученной естественным путем, чаще встречались грамотрицательные бактерии, а в полученной из нефростомического дренажа – примерно с равной частотой грамотрицательная и смешанная флора. Грибы наиболее часто встречались в посевах мочи из нефростомы – 13%.

При анализе микробных ассоциаций в посевах у больных МКБ были выявлены следующие закономерности. Наиболее часто отмечалось сочетание грам-

положительной и грамотрицательной микрофлоры, различные сочетания грамположительной, грамотрицательной флоры и грибов – примерно в равных соотношениях. При этом в крови во всех случаях смешанной флоры наблюдалось сочетание грамположительных и грамотрицательных бактерий. В моче картина была несколько иной: при получении естественным путем также наиболее часто отмечались ассоциации грамположительных и грамотрицательных бактерий (более половины случаев), а при получении из нефростомического дренажа грамотрицательные бактерии чаще всего сочетались с грибами (более 3/4 случаев).

Мы провели также анализ видового состава микрофлоры в различных биологических средах (табл. 2).

Таблица 2

Факторы риска смерти у больных ХГ-С с криоглобулинемией

Микроорганизмы	Кровь	Моча		Всего
		полученная естественным путем	по нефростоме	
<i>Enterococcus spp.</i>	15	9	12	18
<i>Staphylococcus spp.</i>	10	7	9	14
<i>Klebsiella spp.</i>	11	6	6	12
<i>P. aeruginosa</i>	2	5	5	9
<i>Enterobacter spp.</i>	0	5	3	8
<i>E. coli spp.</i>	9	11	8	19
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	2	2	4
<i>Proteus spp.</i>	0	1	2	3
Грамотрицательные неферментирующие бактерии	0	1	2	2
Плесневые грибы	0	1	1	1
<i>Candida</i>	0	4	3	8
Дрожжевые грибы	0	1	2	2

Наиболее распространенными бактериями в посевах были *E. coli* и *Enterococcus*. Часто встречались *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter*. Обращает на себя внимание относительно высокая частота кандидоза – грибы рода *Candida* отмечены в 8% посевах.

Банальное расширение спектра антибиотиков не дает желаемого улучшения результатов лечения инфекций. Частично это обусловлено растущей поливалентной резистентностью госпитальной микрофлоры

даже к современным антибиотикам. С другой стороны, у пациентов с МКБ, как правило, в анамнезе имеется большое количество курсов антибактериальной терапии, что также способствует снижению ее эффективности.

Частота встречаемости бактерий в различных биологических средах у больных МКБ различается. В связи с этим антибактериальная терапия также имеет свои особенности. Чувствительность грамположительных бактерий представлена на рис. 1.

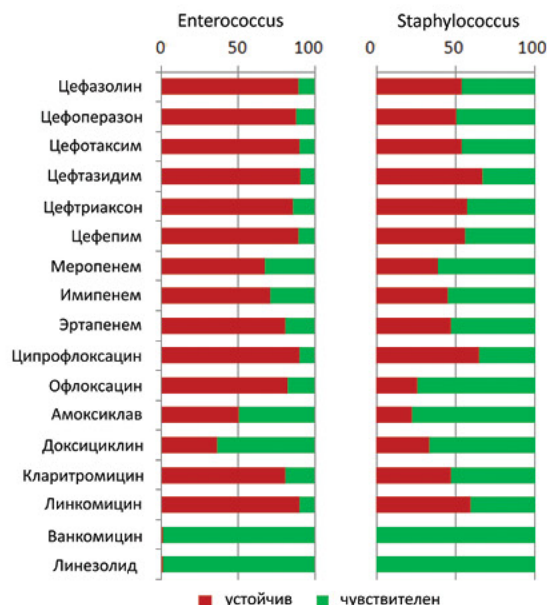


Рис. 1. Чувствительность грамположительных бактерий к антибиотикам у больных МКБ, %

Наиболее распространенные грамположительные бактерии – энтерококки – обладали выраженной антибактериальной резистентностью, особенно к цефалоспорином и ципрофлоксацину, а также весьма высокой – к карбапенемам. Стафилококки отличались более высокой чувствительностью практически ко всем антибиотикам. Обращает на себя внимание высокая

степень их резистентности к наиболее часто назначаемым антибиотикам – цефтриаксону и ципрофлоксацину. Эффективными препаратами в данном случае могут быть амоксилав, ванкомицин и линезолид. Чувствительность грамотрицательных бактерий представлена на рис. 2.

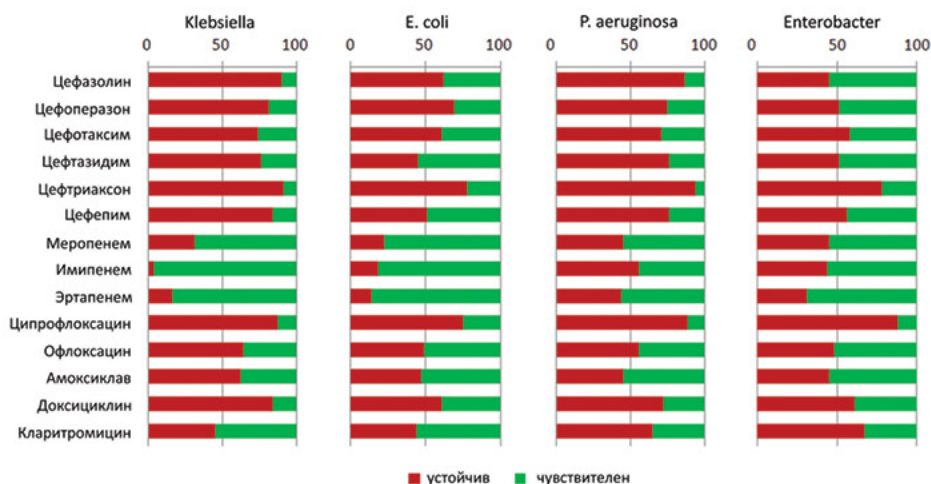


Рис. 2. Чувствительность грамотрицательных бактерий к антибиотикам у больных МКБ, %

Весьма неблагоприятным фактором, значительно отягощающим течение заболевания, является инфекция, вызванная синегнойной палочкой или клебсиеллой. Эти бактерии обладают выраженной резистентностью к антибиотикам различных групп, при этом синегнойная палочка в значительной степени рези-

стентна даже к карбапенемам. Кишечная палочка и энтеробактер имеют несколько меньшую резистентность.

Мы также проанализировали общую чувствительность микрофлоры в различных биологических средах у больных МКБ (рис. 3).

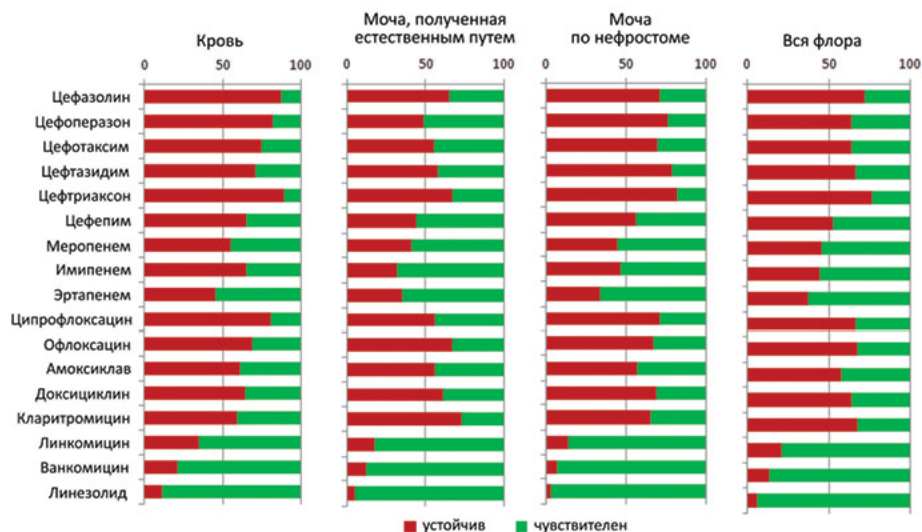


Рис. 3. Чувствительность микрофлоры к антибиотикам у больных МКБ в различных биологических средах, %

Микрофлора в моче, полученной естественным путем, обладала самой меньшей выраженностью резистентности к антибиотикам: ее чувствительность — 45-55%, наиболее высокая — к карбапенемам. При тяжелом течении заболевания и необходимости нефростомии, как правило, присоединяется более агрессивная флора с выраженной резистентностью к антибиотикам. Флора в крови обладала самой выраженной резистентностью, при том, что посеvy крови в абсолютном большинстве случаев брались на фоне антибактериальной терапии.

У пациентов с МКБ в различных биологических средах в 49% высевается изолированная грамотрицательная микрофлора, более чем в 25% грамотрицательные бактерии находятся в различных ассоциациях с грамположительными бактериями или грибами.

Высокая частота встречаемости грамотрицательной флоры в мочевых путях признается большинством авторов. Многие из них указывают, что грамотрицательные бактерии являются основными возбудителями при развитии инфекционных осложнений у больных МКБ [3, 4, 5, 6].

Известно, что грамотрицательные бактерии содержат в своем составе эндотоксин — облигатный компонент клеточной стенки. Он является одним из сильнейших пирогенов и обладает чрезвычайно высокой биологической активностью, взаимодействуя прямым или косвенным образом с системами коагуляции, комплемента, клетками крови — моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, а также эндотели-

оцитами с последующим освобождением множества медиаторов, что клинически проявляется тяжелой системной воспалительной реакцией.

Адекватная антибактериальная терапия, особенно препаратами бактерицидного действия, приводит к повышенному распаду бактерий, что отягощает системную эндотоксинемию. В таких условиях физиологические эндотоксинсвязывающие системы быстро истощаются. Запускаемые эндотоксином патологические реакции приводят к целому каскаду нарушений гемостаза. В связи с этим мы изучили особенности динамики концентрации эндотоксина в крови у 44 больных МКБ с лихорадкой после литотрипсии.

На 1-2-е сутки после этой операции у больных наблюдается значительное поступление эндотоксина в кровь с постепенным последующим снижением его концентрации. Учитывая характер микрофлоры в мочевых путях у больных МКБ, мы полагаем, что гипертермическая реакция, которая в первые сутки-двое у ряда больных носит гектический характер, связана главным образом с эндотоксинемией. Это можно объяснить, с одной стороны, лизисом бактерий в результате действия антибиотиков, а с другой — неизбежным повреждением естественных барьеров во время литотрипсии, что в значительной мере способствует поступлению эндотоксина в кровь.

Обращает на себя внимание тот факт, что в посевах крови и мочи у 18 больных выявлена только грамположительная флора, однако даже у этих пациентов мы

отмечали подъем концентрации эндотоксина в крови. Это свидетельствует о том, что присутствующая в очаге грамотрицательная флора не всегда может быть выявлена рутинными исследованиями. Точному определению микробного пейзажа в очаге инфекции способна помешать и проводимая антибактериальная терапия. Поэтому у лихорадящих больных может быть полезным определение концентрации эндотоксина на высоте лихорадки.

С целью точной идентификации возбудителей инфекции у лихорадящих больных, в крови которых обнаружен высокий уровень эндотоксина, а в посевах биоматериала выявлены только грамположительные бактерии, мы использовали специальные диагностические наборы для определения родовой и видовой принадлежности липополисахарида. В основе данного диагностического метода лежит метод активированных частиц, который заключается в специфичной реакции между эндотоксином определенного рода или вида грамотрицательной бактерии и моноклональными антителами класса IgG, фиксированными на полимерных микросферах. Взаимодействие эндотоксина с антителом активирует полимерные частицы, вызывая их агрегацию. Эту реакцию можно оценить макроскопически, что не требует специального оборудования. Длительность постановки теста – 10 минут.

Благодаря данной методике удалось не только установить факт присутствия в очаге грамотрицательной микрофлоры, но и определить ее род и вид. Это позволило провести наиболее адекватную антибактериальную терапию, что важно, поскольку резистентность грамотрицательных бактерий является значительной проблемой во всем мире, особенно в отношении энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия. В настоящее время в России

распространенность фактора резистентности бета-лактамазы расширенного спектра составляет от 52 до 71%, что в несколько раз больше, чем в Европе [2, 3, 4].

Таким образом, можно заключить, что растущая резистентность возбудителей к антибиотикам – весьма серьезная проблема. Отмечается крайне высокая резистентность к антибиотикам первого ряда, в большинстве делающая их применение неэффективным. Это значительно отягощает течение инфекционного процесса и требует поиска новых способов терапии при развитии серьезных инфекционных осложнений у больных МКБ. В значительной мере улучшить результаты лечения инфекций может определение концентрации эндотоксина в крови, а также его родовой и видовой принадлежности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.Б. Актуальные вопросы диагностики и лечения сепсиса // Инф. антимикр. тер. 2001. №6. С.3-6.
2. Вагенлехнер Ф.М., Набер К.Г. Лечение инфекций мочеполовой системы: настоящее и будущее // Рус. мед. журн. 2009. №9. С.655-660.
3. Курчева А.В., Паскалев Д.Н. Нозокомиальная инфекция мочевого тракта // Нефрология. 2005. №9. С.29-33.
4. Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практических врачей / под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. М.: Литтерра, 2006. С.312-317.
5. Hohenfellner M., Richard A.S. Emergencies in Urology. Berlin – Heidelberg: Springer-verlag, 2007. P.659.
6. Om P.K., Raizada A. Approach to a patient with urosepsis // J. Glob. Inf. Dis. 2009. V.1, Issue 1. P.57-63.