

Инфекции мочевыводящих путей у онкологических больных

ПЕТУХОВА И. Н., ДМИТРИЕВА Н. В.

Абстракт: Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) ввиду недооценки их распространенности и значимости, особенно при наличии мочевых катетеров, становятся источником мультирезистентных микроорганизмов в стационаре. Особенную проблему представляют резистентные к фторхинолонам грамотрицательные возбудители ИМП, а также энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия. Знание современных тенденций развития резистентности микроорганизмов и рациональное применение антибиотиков поможет врачам онкологам в оказании квалифицированной помощи пациентам, у которых развилась ИМП.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, мультирезистентные микроорганизмы, бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), фторхинолоны, карбапенемы

Контактная информация:

Петухова Ирина Николаевна, ФГБУ «Российский Онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, irinapet@list.ru, тел. 8–903–256–35–00, PetukhovIrinaNikolayevna;

Дмитриева Наталья Владимировна, ФГБУ «Российский Онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, prof.ndmitrieva@mail.ru, тел. 8–926–677–26–64, DmitrievaNataliaVladimirovna

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) составляют до 40% всех госпитальных инфекций во всем мире. После инструментальных вмешательств и катетеризации мочевых путей они возникают в 66–86% случаев, а в 1–5% случаев могут развиваться после однократной катетеризации мочевых путей. При наличии постоянного уретрального катетера с открытой дренажной системой, установленного более 4 суток назад, ИМП имеют место у 100% больных [6].

Госпитальные ИМП часто рефрактерны к антимикробной терапии. Одной из основных причин этого является высокая частота формирования микробных биопленок на слизистых клетках уротелия, инородных телах (катетеры, камни). Причем, подавляющее большинство входящих в биопленку микроорганизмов находится в покоящемся состоянии (не размножается), благодаря чему резко повышается их устойчивость к антибиотикам. Мочевые катетеры облегчают проникновение бактерий в мочевыводящие пути восходящим путем по наружной или внутренней стенке катетера. При этом катетер-ассоциированные ИМП ввиду трудности эрадикации возбудителей на фоне длительного стояния катетеров становятся основным источником резистентных микроорганизмов в стационаре [4, 5].

Резистентность микроорганизмов – возбудителей ИМП у онкологических больных

Как правило, ведущими возбудителями госпитальных ИМП являются *Escherichia coli*, клебсиеллы, другие энтеробактерии, псевдомонады (в т.ч. синегнойная палочка), энтерококки, реже – стафилококки и грибы рода *Candida*.

В последние годы наблюдается неуклонный рост резистентности возбудителей госпитальных ИМП к фторхинолонам. Так, по данным глобального исследования

SMART (2009–2010), в котором была проанализирована резистентность возбудителей ИМП в 33 странах, было показано, что устойчивость возбудителей различных странах варьирует от 6 до 75%, что заставило зарубежных специалистов сделать вывод о том, что фторхинолоны нельзя использовать в первой линии лечения грамотрицательных ИМП у госпитализированных больных [7].

Параллельно с ростом резистентности к фторхинолонам, являвшихся в течение последних десятилетий основными препаратами для лечения уроинфекций, наблюдается рост резистентности возбудителей госпитальных ИМП к цефалоспорином 3 поколения в результате продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Нередко наблюдается корезистентность к фторхинолонам и цефалоспорином 3 поколения.

Так, среди возбудителей госпитальных ИМП у онкологических больных различного профиля один из основных возбудителей – *E. coli* – в 24% случаев продуцировал БЛРС. Подобные штаммы микроорганизмов были резистентны к большинству препаратов, за исключением пиперациллина/тазобактама и карбапенемов (эртапенем, имипенем, меропенем) (ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, 2011–2013 гг., неопубликованные данные).

В онкоурологических стационарах спектр выделяемых возбудителей, как правило, шире, а резистентность выше, чем в других клиниках.

Так, в Московской городской больнице (МГОб) № 62 по данным за 2005–2006 гг. госпитальные ИМП развивались у 11% больных раком почки, 22% больных раком мочевого пузыря и 39% больных, перенесших простатэктомию. При этом до 40% кишечных палочек и клебсиелл продуцировали БЛРС и были чувствительны только к препаратам из группы карбапенемов [3].

По неопубликованным данным ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН в 2011–2013 гг. (110 штаммов) резистентность к цефалоспорином 3 поколения за счет про-

дукции БЛРС составляла 54,5% среди *E.coli*, 70,0% среди *K.pneumoniae* и *Enterobacterspp.*, 64,3% среди прочих энтеробактерий. Резистентность к фторхинолонам в тот же период времени составляла 78,8% среди *E.coli*, 80% среди *K.pneumoniae*, 70% среди *Enterobacterspp.*, 57,1% среди прочих энтеробактерий, 57,9% среди синегнойных палочек. Кроме того, среди синегнойных палочек, ацинетобактера и клебсиелл встречались мультирезистентные микроорганизмы, устойчивые в том числе к карбапенемам. Частота корезистентных штаммов к фторхинолонам и продуцентов БЛРС составила 55,8%. Среди грамположительных микроорганизмов резистентными были только коагулазонегативные стафилококки (метициллин-резистентные штаммы составляли 92%). Обращает на себя внимание, что среди возбудителей кандидурии 70% составляли *Candida albicans*, резистентные к флуконазолу.

Причинами столь высокой резистентности могут быть «сложный» контингент больных (наличие онкологического заболевания, пожилой возраст, неоднократные госпитализации в стационар и др.), колонизация резистентной микрофлорой после операции в период пребывания в ОРИТ, чрезмерное использование фторхинолонов в стране, как в урологической практике, так и для лечения легочных инфекций, и чрезмерное использование цефалоспоринов 3 поколения в стационаре, способствующее селекции продуцентов БЛРС.

Отягчающим фактором у онкологических пациентов является снижение иммунитета в связи с наличием опухолевого заболевания и проведением лучевой и/или химиотерапии.

Вышеуказанные данные, характеризующие высокую резистентность основных возбудителей госпитальных ИМП, в значительной степени поколебали позиции фторхинолонов, назначение которых в первой линии эмпирической терапии возможно лишь в отдельных стационарах, в которых резистентность к ним не превышает 20%.

Использование цефалоспоринов III поколения в первой линии лечения возможно лишь в стационарах с низкой частотой выделения микроорганизмов, продуцирующих БЛРС.

Выбор антибиотика для профилактики ИМП у онкоурологических больных

Среди большинства онкологических больных антибиотикопрофилактика назначается лишь с целью профилактики раневых инфекций (РИ), и ее целью не является предотвращение ИМП. Профилактика ИМП возможна лишь у онкоурологических больных, у которых она одновременно является профилактикой РИ.

В условиях растущей антибиотикорезистентности обостряется проблема рационального выбора препаратов для антибиотикопрофилактики (АБП).

За рубежом большинством специалистов по-прежнему рекомендуются фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин). Обладая хорошей биодоступностью, $\geq 80\%$ экскрецией с мочой (кроме моксифлоксацина) они используются с целью АБП в странах и стационарах с низкой частотой резистентности к антибиотикам (США, Канада, страны Северной и Центральной Европы), что нашло отражение в европейских и аме-

риканских рекомендациях по АБП. И это несмотря на то, что, начиная с 2012 года, опубликованы десятки работ, в которых урологи всего мира подчеркивают свое беспокойство в связи с тем, фторхинолоны «перестали работать», и задают вопрос, чем проводить антибиотикопрофилактику в этом случае?

Причинами отсутствия *in vitro* и *in vivo* активности фторхинолонов в некоторых стационарах стран Азии, Ближнего Востока, Южной Европы, а также нашей страны, является их длительное и чрезмерно широкое использование в лечении не только ИМП, но и инфекций респираторного тракта, а также наличие огромного числа дженериков с неизвестной активностью, которые широко применяются из-за их низкой стоимости. Еще одной причиной, по нашему мнению, является использование антибиотиков в урологии в низких дозах, что осуществлялось в течение многих лет, исходя из возможности создания высоких концентраций в моче. Однако обратной стороной применения низких доз препаратов также является развитие антибиотикорезистентности [5].

Высока резистентность и к ко-тримоксазолу, по разным данным составляющая от 25 до 65%, поэтому его активность как препарата для АБП представляется сомнительной.

Цефалоспорины 1 поколения (цефазолин) и 2 поколения (цефуросим) предлагаются в качестве основных препаратов для АБП в хирургии. Они малотоксичны, хорошо экскретируются почками и могут применяться в различных ситуациях, требующих АБП, в том числе в онкоурологии у пациентов, ранее не страдавших ИМП. Резистентность к ним, как правило, невысока.

Цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) – препараты, предназначенные для лечения, а не АБП. Спектр их действия в отношении грамотрицательной флоры существенно шире такового у цефалоспоринов 1–2 поколения. Применение цефалоспоринов 3 поколения в АБП может ограничиваться отдельными ситуациями (напр., операциями с использованием сегментов кишечника), и то в этом случае показано применение препаратов, не активных против синегнойной палочки (цефтриаксон, цефотаксим). Цефтриаксон обладает невысокой экскрецией почками и тем самым проигрывает перед цефотаксимом. Цефтазидим, активный против *P.aeruginosa*, не используется для АБП. Неоправданно широкое использование цефалоспоринов 3 поколения, так же как и фторхинолонов, способствуют селекции мультирезистентных энтеробактерий.

Несмотря на активность в отношении чувствительных штаммов энтерококков, целесообразность использования в АБП «незащищенных» аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин), даже в виде комбинации с другими антибиотиками, сомнительна. Ингибитор-защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) лучше защищены от гидролиза бета-лактамазами и характеризуются относительно невысоким уровнем резистентности, поэтому наряду с цефалоспориновыми 1–2 поколения могут использоваться при АБП.

Ингибитор-защищенные уреидопенициллины (пиперациллин/тазобактам) и карбоксипенициллины (тикарциллин/клавуланат) обладают более широким

спектром действия по сравнению с аминопенициллинами и активны в отношении *P.aeruginosa*. В большинстве случаев это препараты терапевтического ряда, хотя появляются сообщения об их использовании в качестве препаратов для АБП в стационарах с высокой резистентностью к фторхинолонам и цефалоспорином.

Аминогликозиды (гентамицин, нетилмицин, тобрамицин, амикацин) обладают хорошей экскрецией с мочой и невысоким уровнем резистентности, однако применение их при уроинфекциях лимитируется потенциальной нефротоксичностью и ототоксичностью. Несмотря на предполагаемое кратковременное использование аминогликозидов при АБП (максимально 1 сутки), следует учитывать, что в настоящее время есть более безопасные препараты (пенициллины, цефалоспорины).

Азтреонам – единственный монобактам, обладающий активностью против грамотрицательной микрофлоры, включая синегнойную палочку. Может использоваться в терапии ИМП, целесообразность использования в АБП спорна.

Фосфомидинатрометамол – пероральный антибиотик, обладающий низким уровнем антибиотикорезистентности, и 90% экскрецией с мочой. Это подвигло отечественных специалистов рекомендовать данный препарат для АБП (пероральный прием за 3 часа до манипуляции) [1]. Однако, подобный подход вряд ли широко возможен (необходимость наркоза, достаточная длительность многих операций).

Цефалоспорины 4 поколения (цефепим), карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем) являются препаратами терапевтического ряда. В отдельных случаях у больных, до операции колонизированных чувствительными только к этим препаратам микроорганизмами, возможно их применение в качестве так называемой «упреждающей» терапии. Однако это должно быть крайне редко.

При сравнении российских и международных рекомендаций обращает на себя внимание то, что в рекомендациях Американской Ассоциации Урологов (2012) наиболее часто предлагаются фторхинолоны и ко-тримоксазол, резистентность к которым на американском континенте не столь высока как в других регионах планеты, а также рекомендации назначать с целью АБП комбинации аминогликозидов (или азтреонама или цефалоспоринов) с метронидазолом (или клиндамицином) или ингибитор-защищенные пенициллины. Эти рекомендации значительно варьируют в зависимости от процедуры.

Однако, аминогликозиды не подлежат введению во время наркоза в связи с их способностью вызывать нейромышечную блокаду с остановкой дыхательной и сердечной деятельности. Аналогично, линкозамиды (клиндамицин) также способны усиливать действие миорелаксантов вплоть до остановки дыхания. Поэтому рекомендации назначения этих двух групп препаратов в рамках АБП вызывают удивление, так же как включение в схемы антибиотикопрофилактики антианаэробного препарата метронидазола, действие которого вряд ли востребовано при операциях на мочевыводящих органах. Единственным исключением может быть трансректальная биопсия простаты, где использование метронидазола в комбинации с другими препаратами может быть хоть как-то оправдано.

В рекомендациях Европейской Ассоциации Урологов (2012) широко предлагается использование ко-тримоксазола, цефалоспоринов и защищенных пенициллинов. Исключение аминогликозидов и азтреонама оправдано ввиду потенциальной токсичности первых и нерационального использования препаратов с антисинегнойной активностью (некоторые аминогликозиды [амикацин, тобрамицин], азтреонам) для АБП. Однако, удивительно сохранение в рекомендациях ко-тримоксазола, который характеризуется высокой частотой приобретенной резистентности и поэтому вряд ли может являться препаратом первого выбора для АБП.

Национальные российские рекомендации (2012) не пропагандируют ко-тримоксазол, и чаще, чем в Европе, но реже, чем в США, рекомендуют фторхинолоны. В основном, как и в европейских рекомендациях, предлагается использовать ингибитор-защищенные пенициллины и цефалоспорины [1].

Выбор антибиотика с целью лечения ИМП у онкологических больных

К сожалению, в некоторых стационарах имеет место недооценка распространенности и значимости нозокомиальных ИМП за счет того, что легко протекающие госпитальные ИМП не всегда регистрируются в историях болезни.

Основным принципом при выборе лечения госпитальных ИМП является наличие выраженных клинических проявлений в виде пиелонефрита, цистита, простатита, уросепсиса. При этом необходимо понимать, что любая госпитальная уроинфекция считается осложненной, независимо от того, какую степень выраженности она имеет – легкую или тяжелую.

При этом в отличие от неосложненной ИМП (как правило, имеет место у амбулаторных больных), у пациента с госпитальной ИМП перед назначением препаратов обязательно проведение бактериологического исследования мочи, что позволит скорректировать проводимую АБТ даже в тех ситуациях, если первоначально больному была назначена эмпирическая терапия.

Важнейшее значение имеют данные локальной (в конкретном стационаре, в конкретном отделении) антибиотикорезистентности, на основании которых препараты, к которым имеется высокий уровень резистентности основных возбудителей госпитальных ИМП, не должны назначаться в качестве эмпирической терапии.

Следует иметь в виду, что лечение госпитальных ИМП – сложный и длительный процесс, требующий совместных усилий специалистов многих специальностей: онкологов, клинических микробиологов, клинических фармакологов. При этом успех лечения в равной мере зависит как от устранения осложняющего фактора, так и от проведения рациональной АБТ.

При назначении антибиотиков важно учитывать пути их выведения (с мочой или желчью) и фармакокинетические параметры, характеризующие зависимость антимикробного эффекта от времени (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) или концентрации/дозы антибиотика (аминогликозиды, фторхинолоны). В первом случае важно соблюдение частоты введения анти-

биотиков, во втором – необходима высокая разовая доза препарата.

Учитывая вышесказанное, для лечения ИМП целесообразно назначать препараты, значительная часть которых выводится с желчью (цефоперазон, цефоперазон-сульбактам, цефтриаксон, моксифлоксацин и др.).

Более эффективны антибиотики, которые выводятся почками, создающие наиболее высокие концентрации препарата на пути выведения (в моче), при этом необходимо преодолеть противоречащее фармакокинетическое заблуждение о том, что для лечения ИМП можно использовать более низкие дозы препаратов, в частности фторхинолонов. Использование низких доз антибиотиков на фоне нередко многодневного использования уретральных катетеров, как уже говорилось, приводит к нарастанию антибиотикорезистентности.

В стационарах с невысокой частотой выделения резистентных возбудителей (<20%) возможно использование цефалоспоринов II–III поколения (цефуроксим, цефотаксим), защищенных аминопенициллинов (амксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам), фторхинолонов (левофлоксацин, ципрофлоксацин) [2, 5].

В стационарах с высокой резистентностью к цефалоспорином III поколения в эмпирической терапии может быть использован эртапенем или пиперациллин/тазобактам, при тяжелом течении – имипенем, меропенем. Эртапенем может использоваться как самостоятельно (при легкой и среднетяжелой инфекции), так и в целях долечивания при мочевых инфекциях вызванных БЛРС-продуцентами после первоначальной терапии препаратами

из группы карбапенемов – имипенемом и меропенемом.

Карбапенемы также назначаются при отсутствии эффекта от стартовой терапии в стационаре, где распространены БЛРС-продуценты или их выявлении.

При тяжелом течении ИМП или при ухудшении состояния при неизвестной этиологии ИМП наряду с карбапенемами, пиперациллином/тазобактамом может использоваться цефалоспорин IV поколения цефепим. Назначение цефепима, как и цефалоспорином III поколения цефтазидима оправдано в стационарах, где высока частота инфекций, вызванных синегнойной палочкой.

При подозрении на инфекцию, вызванную метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA) в схему может быть включен ванкомицин, даптомицин или линезолид.

После получения результатов посева и антибиотикограммы (при отсутствии ухудшения в состоянии больного) должна быть произведена де-эскалация в виде назначения более узкоспектрального антибиотика, активного в отношении выделенного возбудителя.

Тщательное обследование больного до операции, лечение отдаленных инфекций, если таковые имеются, анализ имеющихся у больного факторов риска развития послеоперационных инфекций, выбор адекватного режима профилактики, учет веса больного и состояния почечной функции при назначении антибиотика поможет уменьшить число послеоперационных инфекций и, если таковые возникли, наилучшим образом и быстро оказать лечебную помощь.

Литература:

1. «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (Российские национальные рекомендации), Москва, 2012, 63 с.
2. Дмитриева Н. В., Петухова И. Н. «Антибактериальные препараты» В кн. «Онкоурология. Фармакотерапия без ошибок (руководство для врачей) под ред. проф. Русакова И. Г., проф. Борисова В. И. Москва, 2014, «Е-нота», с.291–344
3. Митрохин С. Д., Широкоград В. И., Соколов А. А., Сергеев В. П. «Госпитальная инфекция в онкоурологии»// «Онкоурология», 2007, № 4, с.
4. Перепанова Т. С. Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей. – в кн. «Послеоперационные инфекционные осложнения», Москва, 2013, «Практическая медицина», с. 251–270.
5. Петухова И. Н., Дмитриева Н. В. «Терапия инфекций мочевыводящих путей на фоне онкоурологических заболеваний». В кн. «Онкоурология. Фармакотерапия без ошибок (руководство для врачей) под ред. проф. Русакова И. Г., проф. Борисова В. И. Москва, 2014, «Е-нота», с. 469–498
6. «Урологические инфекции (глава 11)» В кн.: «Урология. Клинические рекомендации», изд. 3-е, переработ., Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2014 г., с. 320–369
7. Hoban D. J., Nicolle L. E., Hawser S., Bouchillon S., Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009–2010 // *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011; v.70, № 4, p.507–511