

Л.В. Натрус, д.м.н., профессор, директор Института проблем патологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Оптимизация эмпирической антибиотикотерапии пациентов урологического профиля

Урологические инфекции – частые заболевания, которые встречаются как в амбулаторной практике, так и у госпитализированных больных. При этом золотым стандартом диагностики пиурии, являющейся одним из симптомов инфекционных поражений мочевой системы, по-прежнему остается микробиологический анализ мочи.

С одной стороны, постановка этиологического диагноза и лечение инфекций мочевыводящих путей (ИМП) не составляют проблем, поскольку процесс сбора биоматериала, как правило, не вызывает трудностей, а урологические инфекции в подавляющем большинстве случаев обуславливаются монокультурами патогенов и не требуют комбинированного назначения антибиотиков. Концентрации большинства антибактериальных препаратов в моче в десятки раз превышают сывороточные, что в условиях небольшой микробной нагрузки позволяет быстро достигнуть эрадикации возбудителя.

С другой стороны, при развитии осложнений всегда существует причина, поддерживающая развитие инфекционного процесса (обструкция мочевыводящих путей, структурно-функциональные нарушения в нижних отделах мочевой системы, локализация урологических инфекций в ткани предстательной железы, сниженная резистентность организма и др.), что затрудняет достижение полного клинического или бактериологического излечения. Учитывая возможность неблагоприятного прогноза заболевания, в ряде случаев требуется немедленное проведение эффективной антибактериальной терапии.

При осуществлении микробиологического анализа мочи прежде всего выполняется первичный посев мочи на питательную среду, что позволяет спустя сутки оценить рост колоний и охарактеризовать их. После этого требуются еще одни сутки на идентификацию возбудителя, определение его семейства, типа и вида, еще одни сутки – на составление антибиотикограммы. Таким образом, выполнение бактериологического анализа мочи даже с помощью современных анализаторов занимает минимум 2-3 сут.

В то же время с учетом быстрого развития осложненной антибактериальной терапии осложненной ИМП должна начинаться сразу после восстановления оттока мочи. Поэтому лечение таких пациентов должно проводиться в режиме эмпирической антибактериальной терапии, подразумевающей выбор антибиотиков, которые являются активными в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей этого вида инфекций.

Сегодня существует большое количество рекомендаций относительно выбора препаратов и их комбинаций для лечения тяжелых ИМП – это разработки американских урологов, Европейской ассоциации урологов, собственные наблюдения различных исследователей. Имеются публикации российских и отечественных авторов, посвященные эмпирической антибактериальной терапии больных пиелонефритом. В ряде случаев рекомендации сходны, иногда противоречивы, но проблема борьбы с инфекцией при возможном или уже развивающемся осложнении остается актуальной.

Планируя схему эмпирической антибиотикотерапии, врач прежде всего должен спрогнозировать, какой возбудитель вероятнее всего стал причиной развития инфекционного процесса. Кроме того, ориентируясь на результаты рандомизированных клинических исследований, врач должен учесть эффективность антибиотиков, чувствительность предполагаемого возбудителя к действию противомикробных средств, опираясь на локальные данные о его чувствительности. Наиболее трудным вопросом является последний, так как в большинстве случаев можно только предполагать степень чувствительности флоры данного пациента к антибиотику и руководствоваться представлениями о чувствительности наиболее вероятных возбудителей инфекции.

Известно, что в подавляющем большинстве случаев внебольничные ИМП в амбулаторной практике и стационаре вызываются кишечной палочкой, поэтому при выборе антибиотика определяющими его эффектами являются природная активность против *Escherichia coli* и в некоторой степени уровень приобретенной резистентности возбудителя. Необходимо

отметить, что *E. coli* почти всегда присутствует во флоре наружных половых органов. Однако защитные свойства слизистой оболочки, выстилающей изнутри мочевой пузырь, крайне велики. Поэтому для того чтобы развился воспалительный процесс, необходимо наличие следующих условий: снижение иммунитета, нарушение оттока мочи и массивная контаминация мочевого пузыря патогенными микроорганизмами.

В то же время при госпитальных инфекциях возрастает значение других уропатогенных микроорганизмов с непредсказуемым уровнем резистентности (который определяется локальными эпидемиологическими данными). К уропатогенным микроорганизмам, вызывающим более 90% ИМП, относятся бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*.

Нами было проведено исследование результатов бактериологических анализов мочи у различных групп пациентов с урологической патологией с целью идентификации возбудителей инфекции и определения чувствительности последних к действию противомикробных средств. Исследование было выполнено на базе бактериологического отдела университетской



Л.В. Натрус

Данные всех пациентов были разделены на четыре группы в зависимости от диагноза, указанного в направлении на бактериологическое исследование. В 1-ю группу вошли 20 больных с инфекцией, возникшей на фоне обострения мочекаменной болезни (МКБ) и обструкции мочевыводящих путей конкрементом. Во 2-ю – 29 пациентов с пиелитом или обострением хронического пиелонефрита, в 3-ю – 11 больных с острым циститом, в 4-ю – 91 обследуемый с ИМП неустановленной этиологии и все остальные участники, не попавшие в предыдущие три группы.

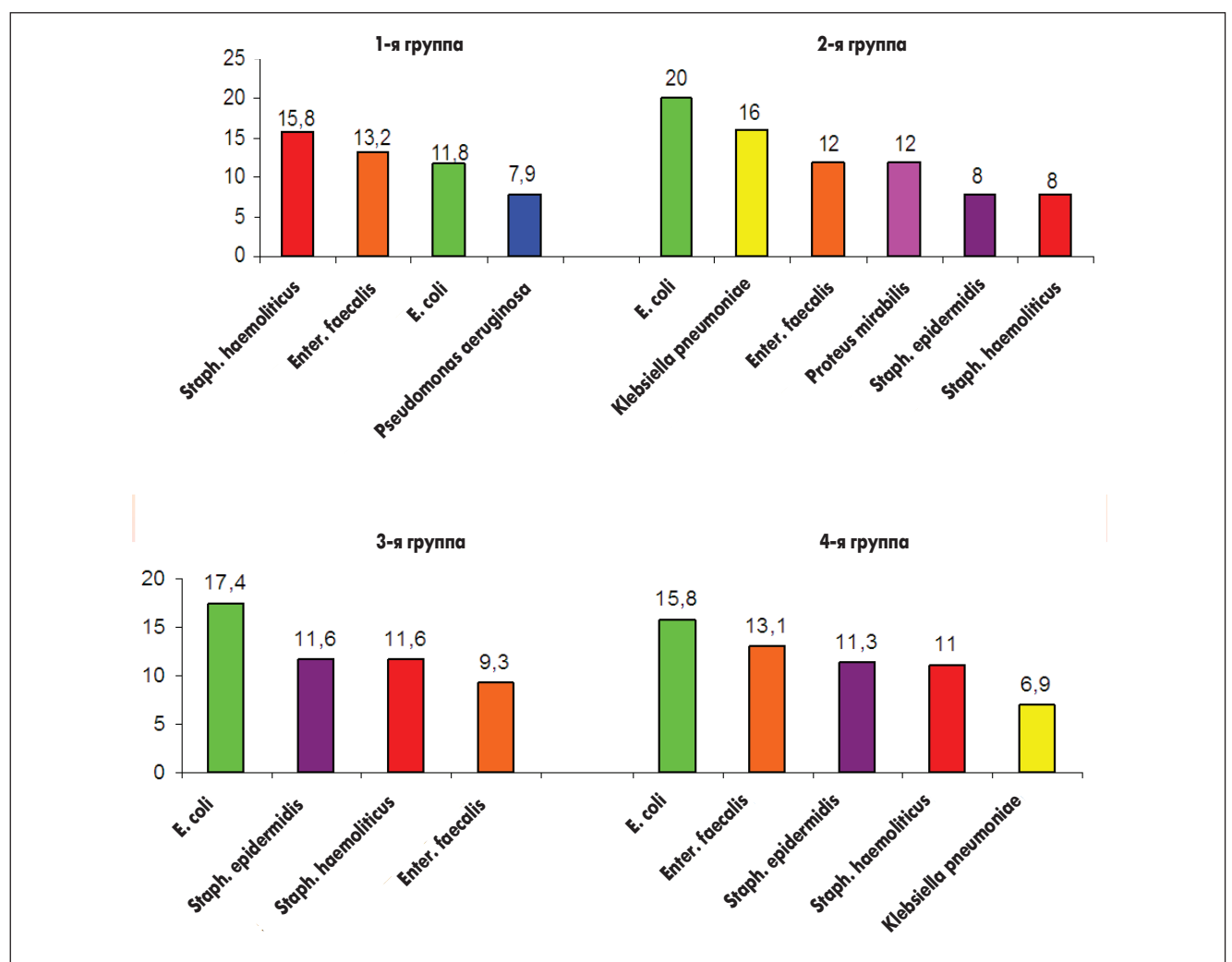


Рис. 1. Характеристика возбудителей у урологических пациентов 1-4-й групп по данным статистической программы
Примечание: 1-я группа – пациенты с МКБ; 2-я группа – с острым циститом; 3-я группа – с хроническим пиелонефритом; 4-я группа – с ИМП неустановленной этиологии.

клиники Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького с использованием полуавтоматического анализатора, тест-систем и специализированного программного обеспечения. За 18 мес исследования в наблюдение вошли пациенты (n=151) урологического стационара и поликлиники университетской клиники. Оценка ассоциаций микроорганизмов в моче показала, что монокультуры были причиной ИМП в 34% случаев, ассоциация двух культур – в 35% случаев, трех – в 25% случаев. Выявление в составе мочи ассоциации четырех культур у 6% пациентов рассматривалось как контаминация, в связи с чем эти данные были исключены из анализа.

Всем больным было выполнено бактериологическое исследование мочи по показаниям для назначения планового лечения либо с целью идентификации возбудителя в случае уже начатой эмпирической терапии. Характеристика возбудителей у урологических пациентов 1-4-й групп по данным статистической программы представлена на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, кишечная палочка является ведущим возбудителем во всех случаях ИМП, кроме 1-й группы пациентов. Детальное изучение микробиологического пейзажа пациентов из этой группы показало, что *E. coli* в количестве КОЕ 1×10^3 удалось выявить в виде монокультуры лишь в 5% случаев.

Основной пул возбудителей был представлен монокультурой *E. faecalis*, его ассоциацией с *S. haemolyticus* или *P. aeruginosa* в количестве КОЕ $1 \times 10^3 - 10^4$.

Практически у всех пациентов этой группы основная жалоба была связана с острой болью в области почки, обусловленной наличием камней, что подтверждалось результатами ультразвукового исследования. У 4 из 20 больных отмечалось повышение температуры тела до 39°C . Остальные объективные показатели (лейкоцитоз, характеристика красной крови, анализ мочи и др.) значительно варьировали, что не позволило выделить конкретные специфические критерии, характерные для пациентов данной группы. Вероятно, такая особенность флоры, выявленной у больных одной из четырех групп, была связана с наличием камня в почке. Особенность инфекционно-воспалительных процессов, возникающих на фоне МКБ, состоит в том, что инфекционный агент попадает в кровоток из бактериальных пленок, которые образуются на камнях. Далее происходит фагоцитоз с последующей гибелью микроорганизма и его распадом, проникновение эндотоксина в клубочек нефрона с повреждением его мембраны, что, в свою очередь, повышает ее проницаемость для микробов. Таким образом, конкремент как инородное тело становится очагом инфекции для организма, в результате чего возникает бактериурия. Персистенция бактерий в мочевыводящих путях представляет одну из наиболее трудных задач в лечении ИМП. К сожалению, несмотря на многообразие консервативных методов терапии и лекарственных средств, полного выздоровления пациентам удается достичь не часто.

В ходе анализа лечения пациентов 1-й группы выявлено, что в 78% случаев ведущую группу антибиотикотерапии составляли цефоперазон и метронидазол. На мой взгляд, такая стартовая эмпирическая антибактериальная терапия вполне оправдана, поскольку чувствительность указанных возбудителей к комбинации этих препаратов не вызывает сомнения. Необходимо отметить, что программа микробиологического мониторинга позволяет анализировать антибиотикограммы в группах пациентов путем суммирования случаев с различной чувствительностью флоры для эпидемиологического анализа в популяции. В ходе выполнения этой процедуры обращено внимание на тот факт, что в разных группах чувствительность одних и тех же представителей флоры отличалась и ее изучение может лечь в основу разработки собственных схем эффективной и рациональной эмпирической терапии для конкретных групп пациентов. Анализ чувствительности *E. faecalis* урологических пациентов 1-4-й групп по данным суммарных антибиотикограмм показан на рисунке 2.

У пациентов разных групп чувствительность несколько отличалась, но во всех случаях регистрировалась выраженная чувствительность *E. faecalis* к фосфомицину – антибиотику широкого спектра действия, обладающему уникальным механизмом подавления первого этапа синтеза участков клеточной стенки микроорганизма.

При сравнении суммарных антибиотикограмм *E. coli* (рис. 3) нам удалось обнаружить, что во всех группах этот возбудитель действительно имел высокую чувствительность к карбапенемам (имипенему,

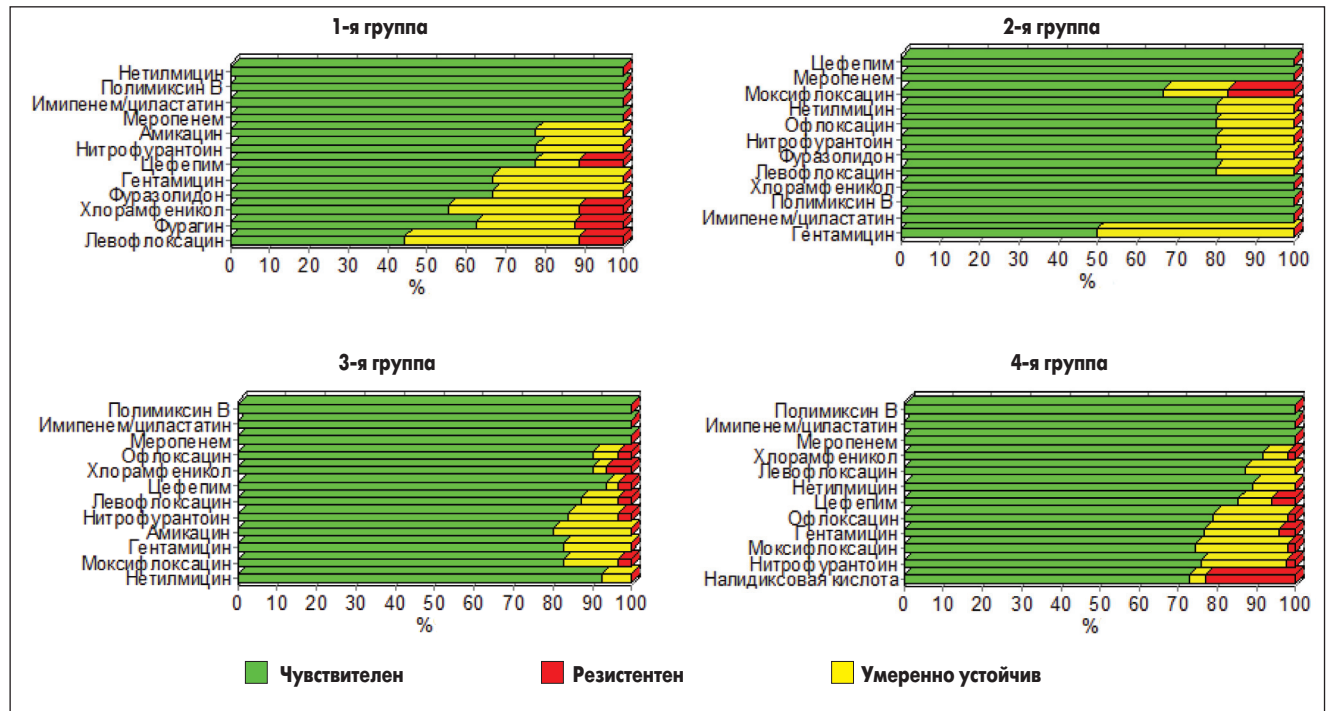


Рис. 3. Чувствительность *E. coli* к различным препаратам в разных группах пациентов

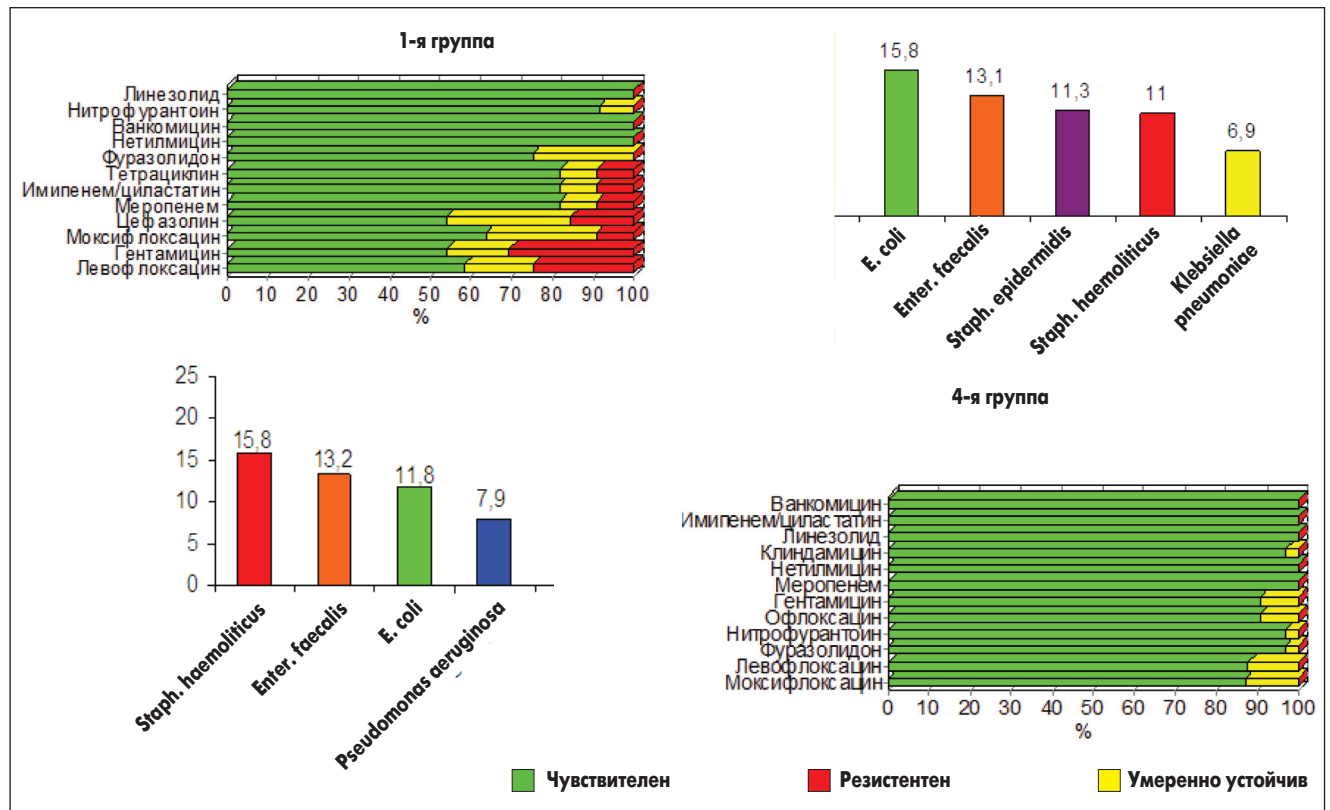


Рис. 4. Чувствительность *Staphylococcus haemolyticus* к антибиотикам в различных группах пациентов

меропенему). Однако рекомендованный многими авторами препарат цефепим (цефалоспорины IV поколения), по нашим данным, был эффективен только у пациентов 2-й группы с признаками острого цистита, а в остальных когортах чувствительность *E. coli* к данному антибиотику была невысокой.

Кроме того, интересные данные были получены в отношении *Staphylococcus haemolyticus* (рис. 4). Данный

возбудитель в 1-й группе пациентов был одним из ведущих урологических патогенов, тогда как в 4-й группе он занимал четвертое место по распространенности. Однако, учитывая большую численность 4-й группы, нельзя отрицать значительную роль данного микроорганизма в развитии инфекции. При этом его чувствительность к антибиотикам у пациентов 1-й группы (при наличии камня в почке) оказалась значительно более низкой, чем у участников 4-й группы. Возможно, в 1-й группе антибиотикотерапия больным показана, а у пациентов 4-й группы выявление данного микроорганизма может быть отражением иммуносупрессии организма, что следует учитывать при назначении комплекса терапии.

Необходимо отметить, что в лечении инфекции, обусловленной гемолитическим стафилококком, особое внимание следует уделять повышению иммунитета, тем более с учетом того, что длительная непрерывная антибактериальная терапия приводит к дисбактериозу кишечника, урогенитального тракта, аллергии организма и селекции резистентных штаммов микроорганизмов. В настоящее время для лечения ИМП чаще всего используются иммуномодуляторы.

Эти и подобные рекомендации можно сформулировать для конкретной группы пациентов на основании выявления определенных закономерностей ведущих возбудителей, изучения свойств микроорганизмов, определения эпидемиологических особенностей региона, биоорганического состава концентратов, особенностей течения инфекции. Полученные результаты будут способствовать разработке наиболее оптимальных подходов к лечению пациентов с ИМП.

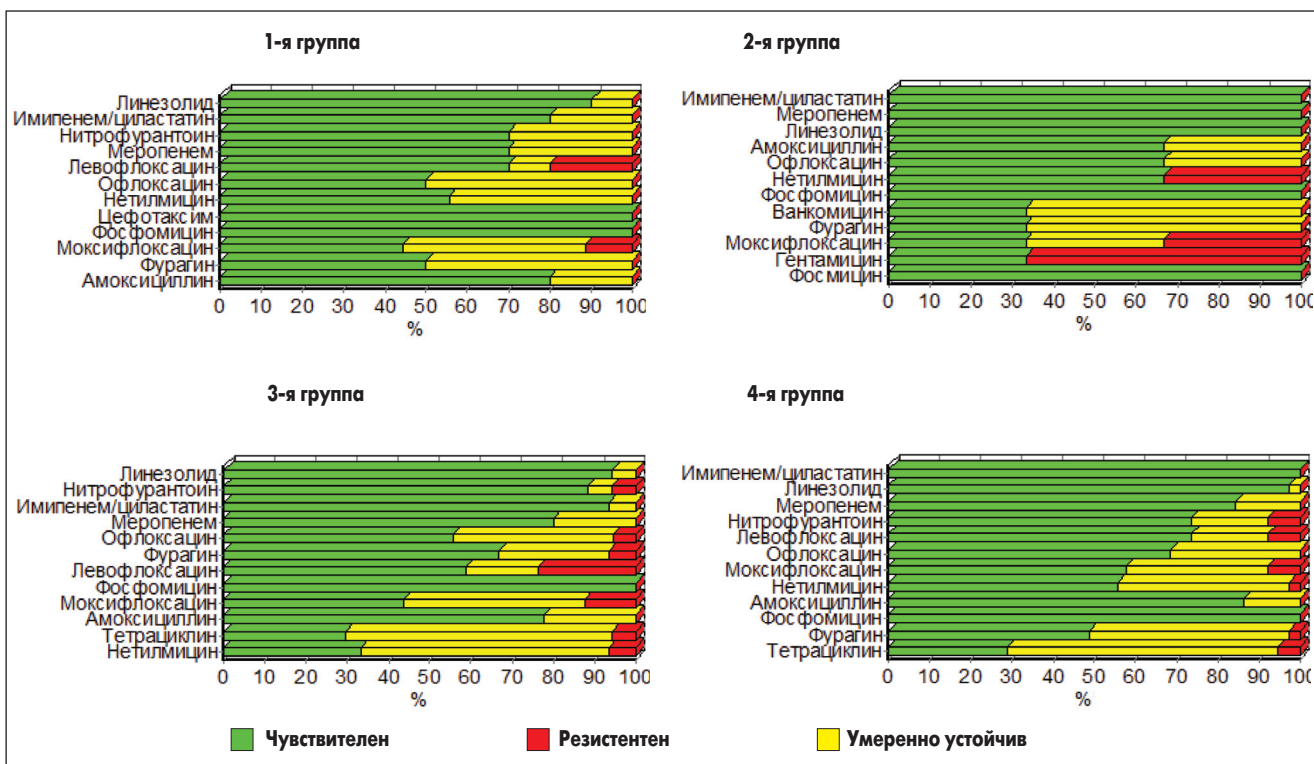


Рис. 2. Анализ чувствительности *E. faecalis* у урологических пациентов 1-4-й групп по данным суммарных антибиотикограмм

Список литературы находится в редакции.