

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ В УРОЛОГИИ

А.В. Зайцев, Д.Ю. Пушкарь, Б.Н. Годунов, В.В. Дьяков
Кафедра урологии МГМСУ, Москва

Эффективная антимикробная профилактика является необходимым условием выполнения современных урологических операций. К сожалению, в настоящее время не происходит столь интенсивного синтеза новых антибиотиков, как 30 лет назад. Вместе с тем антимикробная резистентность к большинству наиболее часто применяемых антибиотиков настолько высока, что это становится предметом серьезной обеспокоенности.

Осложненная инфекция мочевыводящих путей (ИМП) развивается на фоне нарушения уродинамики по обструктивному типу - при камнях различной локализации, стриктурах верхних мочевыводящих путей, инфравезикальной обструкции, а также у лиц, перенесших различные медицинские диагностические и лечебные манипуляции, что делает более трудными диагностику и лечение данного вида поражения мочевой системы. Больные с осложненной ИМП нуждаются в госпитализации и стационарном лечении, а также требуют в последующем пристального медицинского наблюдения.

Для проведения эффективной антибактериальной терапии осложненных ИМП крайне важно различать внебольничные и нозокомиальные (госпитальные, внутрибольничные) инфекции. Нозокомиальные ИМП (НИМП) развиваются спустя 48 часов после госпитализации пациентов и вызываются госпитальными штаммами микроорганизмов, для которых характерно наличие высокого уровня резистентности ко многим антимикробным препаратам. Все НИМП относят к осложненным инфекциям. Их бактериальный спектр в основном представлен такими микроорганизмами, как *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и *Enterococcus* spp.

Риск развития НИМП после катетеризации мочевого пузыря в госпитальных условиях составляет 5 % у мужчин и 10-20 % у женщин, после цистоскопии - 4,7 %, после трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря - 39 %, после ТУР простаты 6-49 %, после трансректальной биопсии простаты 6,2-87 %, а после дистанционной литотрипсии - 5,7 % (Trinchieri A., 2002). По данным Европейской ассоциации урологов, через один месяц после ТУР простаты бактериурия наблюдается у 25 % больных (Johansen T.V., 2004).

Резистентность уропатогенов и неэффективность антимикробной терапии представляют опасность для всех пациентов. В связи с этим исследования НИМП должны проводиться на регулярной основе и на международном уровне. Необходимы предупреждение и регистрация НИМП у урологических пациентов. Вместе с тем врачи-урологи составляют всего лишь часть клинических специалистов, которые занимаются этой проблемой во всей Европе. В 2003 и 2004 г. Европейским обществом по изучению инфекций в урологии (в составе Европейской ассоциации урологов) проведено два исследования по различным аспектам нозокомиальной инфекции, в которых приняла участие и клиника урологии МГМСУ. Целью исследований было изучение распространенности НИМП, факторов риска, антибактериальной политики, видов микроорганизмов и их чувствительности, а также качественное улучшение знаний по этой проблеме и создание международной системы исследований НИМП в европейском урологическом сообществе. В исследование PER-study 2003 (Pan European Prevalence Study on nosocomial urinary tract infection in urology) было включено 3350 пациентов, находившихся одновременно в 206 госпиталях более чем 40 стран. В день проведения исследования у 61 % больных были выполнены оперативные вмешательства: в 50 % случаев эндоскопические, в 40 % - открытые, по 5 % пациентов

перенесли лапароскопические операции или биопсию предстательной железы; 58 % больных были старше 60 лет.

Развитие НИМП наблюдалось у 326 (9,7 %) больных, самым частым ее проявлением была асимптоматическая бактериурия (рис. 1). Вместе с тем в 11 % случаев было отмечено наиболее грозное клиническое проявление НИМП - уросепсис.

К факторам риска развития НИМП были отнесены:

- наличие катетера в мочевыводящих путях (средняя продолжительность пребывания - 15 суток) - 85 %;
- обструкция мочевыводящих путей - 51 %;
- наличие ИМП в анамнезе - 46 %;
- госпитализация в течение предшествующих 6 месяцев - 46 %;
- мочекаменная болезнь - 24 %.

Бактериальный спектр НИМП лишь в 35 % был представлен *E. coli*, наряду с этим наблюдался высокий процент выявления основных представителей нозокомиальной микрофлоры (рис. 2).

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что антибактериальная терапия проводится сегодня 58 % урологических больных, при этом в 50 % случаев антибиотики назначают в целях профилактики, в 22 % - в связи с подозрением на ИМП и лишь 22 % пациентов получают препараты по поводу доказанной ИМП (рис. 3). Очевидно, что для профилактики и лечения НИМП должны применяться разные антимикробные препараты.

При выборе антибиотика для терапии НИМП необходимо учитывать возрастающую роль в ее этиологии грамположительных кокков, синегнойной палочки, а также высокую частоту выделения резистентных и полирезистентных штаммов. Из препаратов, широко применяемых в урологической практике, этому условию в максимальной степени сегодня отвечают фторхинолоны, цефалоспорины III-IV поколений, ванкомицин, амикацин и карбапенемы.

Данные о частоте развития НИМП и чувствительности микрофлоры к различным антимикробным препаратам, полученные в ходе аналогичного исследования в 2004 г., в настоящее время подвергаются статистической обработке и будут представлены на XX конгрессе Европейской ассоциации урологов в марте этого года.

Новые тенденции в развитии хинолонов связаны с появлением фторированных производных, обладающих гораздо более высокой активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая грамположительные и внутриклеточные возбудители инфекций, а также анаэробы. Появление форм для парентерального введения позволяет использовать «новые» фторхинолоны для ступенчатой антимикробной терапии. Первым препаратом этой группы стал левофлоксацин. В настоящее время продолжаются сравнительные исследования клинической и бактериологической эффективности так называемых классических и новых фторхинолонов при разных режимах дозирования у больных НИМП.

Исследование эффективности левофлоксацина, цiproфлоксацина и гатифлоксацина в 26 госпиталях США (TRUST), проведенное в 2000 г., показало, что *P. mirabilis* более чувствителен к левофлоксацину (94 %), чем к цiproфлоксацину (87,7 %) и гатифлоксацину (87,7 %). Чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к левофлоксацину и цiproфлоксацину была несколько выше (73-73,5 %), чем к гатифлоксацину (71 %). Микроорганизмы *Stenotrophomonas maltophilia* были также более чувствительны к левофлоксацину и

гатифлоксацину (77,7-79,8 %), чем к ципрофлоксацину (29,7-33,0 %). Чувствительность выделенных штаммов *E. coli* к трем исследованным фторхинолонам оказалась практически равной.

При лечении осложненных ИМП эффективность воздействия левофлоксацина на бактериурию достигает 90 %, а офлоксацина - 88,5 % (Peng M.Y., 1999). Высокая эффективность левофлоксацина отмечена и при лечении осложненных ИМП у спинальных больных (MacMillan R.D., 2001).

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что при лечении тяжелой осложненной ИМП доза левофлоксацина 500 мг 1 раз в сутки сопоставима с дозой ципрофлоксацина 500 мг 2 раза в сутки. Сравнение эффективности левофлоксацина и ломефлоксацина в лечении осложненной ИМП показало, что применение 250 мг левофлоксацина в сутки в течение 7-10 дней эффективнее и лучше переносится больными, чем прием 400 мг ломефлоксацина в сутки в течение 14 дней. Полная эрадикация возбудителя наступила в 95,5 % (168 из 176) случаев в группе левофлоксацина и в 91,7 % (154 из 168) - в группе ломефлоксацина (Klimberg I.W. и соавт., 1998).

По мнению ряда авторов, левофлоксацин может быть хорошей альтернативой при эмпирической терапии осложненной ИМП, а также быть резервным препаратом в случае рецидивирующей инфекции и инфекции, резистентной к бета-лактамам (Martin S.J. и соавт., 2001).

По данным Aron и соавт. (2000), выполнение биопсии простаты без назначения антибиотиков значительно повышает частоту бактериурии и бактериемии. Частота развития ИМП в этом случае составляет 8-26 % (Karoo D. и соавт., 1998; Isen K. и соавт., 1999). Большинство авторов признают необходимость проведения профилактической антибактериальной терапии, включающей как минимум однократный прием антибиотика широкого спектра действия (чаще всего - фторхинолона) перед пункцией простаты или во время нее. Выбор препарата для антибиотикопрофилактики ИМП во многом зависит от его фармакокинетики и способности создавать высокую концентрацию в тканях во время процедуры. Левофлоксацин отвечает этим требованиям и позволяет снизить количество осложнений после биопсии простаты и эндоскопических исследований (Trinchieri A. 2002). Применение левофлоксацина в однократной дозе 500 мг позволило снизить уровень развития ИМП у 400 больных, перенесших трансректальную биопсию простаты, до 0,25 % (Griffith B.C., 2002). Исследование, проведенное в Токийском медицинском университете, показало достаточную эффективность однодневного применения левофлоксацина (100 мг 3 раза) в целях профилактики ИМП у больных после урогинекологических исследований по сравнению с однократным внутримышечным назначением нетилмицина или дибекаина (Hayashi, 2001).

Исследование концентрации левофлоксацина в плазме крови и слизистой оболочке мочевого пузыря, выполненное в 2001 г. японскими учеными, показало, что при средней концентрации препарата в плазме 2,4 мкг/мл его уровень в слизистой оболочке составляет 5,7 мкг/мл. Полученные данные позволяют рекомендовать левофлоксацин для профилактики ИМП при выполнении ТУР мочевого пузыря (Hattori T. и соавт., 2001).

По мнению Naber K. (2004), возглавляющего Европейское общество по изучению инфекций в урологии, у больных с осложненной и нозокомиальной инфекцией левофлоксацин является наиболее пригодным для эмпирической терапии препаратом, поскольку обладает высокой продолжительной активностью как в отношении грамнегативных, так и грампозитивных уропатогенов. При выявлении менее чувствительных микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, или формировании биопленки доза левофлоксацина благодаря его хорошей переносимости может быть увеличена. Левофлоксацин имеет благоприятные фармакокинетические параметры и две

лекарственные формы (парентеральную и пероральную), что позволяет оптимизировать дозы и схемы его применения, использовать препарат в рамках ступенчатой терапии и в результате повысить эффективность лечения больных с тяжелыми клиническими проявлениями осложненной ИМП.

Клиника урологии МГМСУ располагает успешным опытом применения левофлоксацина для профилактики НИМП в послеоперационном периоде после масштабных оперативных вмешательств и при лечении осложненной ИМП (Лоран О.Б. и соавт., 1999; Зайцев А.В. и соавт., 2003). Выбор фторхинолонов объясняется доказанной способностью препаратов этой группы лучше других проникать в биопленку (Stratton, 1996). Антимикробная активность левофлоксацина *in vitro* в 2 раза превышает таковую офлоксацина. Препарат отличается выгодной фармакокинетикой: очень высокой биодоступностью (99 %) и высокой степенью экскреции с мочой в неизменном виде (87 %; Davis, 1994). Несмотря на наличие перекрестной устойчивости между левофлоксацином и другими фторхинолонами, некоторые микроорганизмы, устойчивые к хинолонам, могут быть чувствительны к левофлоксацину.

Эффективность терапии левофлоксацином в дозе 250 мг 1 раз в сутки была признана хорошей у 90 % больных с осложненной инфекцией верхних мочевыводящих путей после инвазивных инструментальных вмешательств, включая контактную уретеролитотрипсию, а также у 75 % пациенток с нейрогенными расстройствами мочеиспускания и рецидивирующими ИМП.

Накопленный в клинике опыт позволяет сделать вывод о том, что при выполнении трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы профилактическое назначение антибактериальных средств показано во всех случаях даже пациентам с отсутствием факторов риска развития мочевой инфекции. У больных, имевших в анамнезе инфекции мочеполовой системы (простатит, орхит, эпидидимит, уретрит), риск развития какого-либо осложнения (гематурии, острой задержки мочеиспускания) был выше в 1,8 раза, а риск возникновения инфекционных осложнений возрастал в 8,3 раза по сравнению с пациентами с неотягощенным урологическим анамнезом. Отметим, что пероральный прием левофлоксацина в дозе 250 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 2-5 дней оказался высокоэффективным для профилактики инфекционных осложнений после такой часто используемой важной диагностической процедуры, как трансректальная биопсия простаты (Берников А.Н. и соавт., 2002).

Нозокомиальная инфекция серьезно влияет на здоровье урологических больных, ухудшает результаты дорогостоящих оперативных вмешательств и ведет к значительным затратам в здравоохранении. Успешные профилактика и лечение НИМП невозможны сегодня без объединения усилий специалистов в разных областях медицины, создания международных программ по изучению этой проблемы, постоянного исследования видового состава и чувствительности микрофлоры, проведения оптимальной антибактериальной политики и совершенствования методов дренирования мочевыводящих путей.

Литература

Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Осложненные инфекции мочевыводящих путей // Клиническая антимикробная химиотерапия. 1999. № 3. С. 91-94.

Берников А.Н., Раснер П.И., Говоров А.В. и др. Профилактическая антибактериальная терапия при трансректальной биопсии предстательной железы // Фарматека. 2002. № 10. С. 59-60.

Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. и др. Место левофлоксацина в профилактике и лечении инфекции мочевыводящих путей // Фарматека. 2003. № 13. С. 42-47.

Bouza E, San Juan R, Munoz P, et al. Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). European Study Group on Nosocomial Infection. Clin Microbiol Infect 2001; 7(10):532-42.

Farrell DJ, Morrissey I, De Rubeis D, et al. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. J Infect. 2003;46(2):94-100.

Johansen TE. Nosocomially acquired urinary tract infections in urology departments. Why an international prevalence study is needed in urology. Int J Antimicrob Agents 2004;23(suppl. 1):S30-34.

Drago L, De Vecchi E, Nicola L, et al. Activity of Levofloxacin and Ciprofloxacin in Combination with Cefepime, Ceftazidime, Imipenem, Piperacillin-Tazobactam and Amikacin against Different Pseudomonas aeruginosa Phenotypes and Acinetobacter spp. Chemotherapy 2004;50(4):202-10.

Wagenlehner FM, Naber KG. Emergence of antibiotic resistance and prudent use of antibiotic therapy in nosocomially acquired urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2004;23(suppl. 1): S24-29.

Wagenlehner FM, Naber KG. New drugs for Gram-positive uropathogens. Int J Antimicrob Agents 2004;24(suppl. 1):39-43.

Muratani T, Matsumoto T. Bacterial resistance to antimicrobials in urinary isolates. Int J Antimicrob Agents 2004;24(suppl. 1):28-31.

Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. Drugs 2004;64(12):1359-73.

Naber KG. Levofloxacin in the treatment of urinary tract infection and prostatitis. J Chemotherapy 2004;16(suppl. 2):18-21.