

Российский  
онкологический  
научный центр  
им. Н.Н. Блохина  
РАМН, Москва

## Инфекционные осложнения в онкологической клинике

Д-р мед. наук Н.В. Дмитриева, канд. мед. наук И.Н. Петухова,  
д-р мед. наук, проф. А.З. Смолянская

*Анализ причин смерти онкологических больных [5] выявил, что инфекционные осложнения являлись причиной гибели примерно 1/3 онкологических больных (28,6–32,0%), причем число пациентов, у которых на аутопсии были обнаружены нераспознанные проявления инфекции, было еще большим и составило 39,3–42,8% (данные за 1990–1999 гг.).*

Риск развития инфекции у онкологических больных существенно повышен в связи с наличием опухолевой интоксикации, истощения, анемии, длительностью и объемом оперативных вмешательств, обширной кровопотерей в ходе операции, а также предшествующей химио- или лучевой терапией и/или использованием глюкокортикоидных препаратов. При этом инфекции в большинстве случаев имеют нозокомиальную («госпитальную») природу, протекают крайне тяжело и плохо поддаются терапии в связи с высокой резистентностью возбудителей [10]. Особую сложность лечению инфекций у онкологических больных придает развитие бактериально-бактериальных и грибково-бактериальных (микст) инфекций.

Анализ причин смерти онкологических больных [5] выявил, что инфекционные осложнения являлись причиной гибели примерно 1/3 онкологических больных (28,6–32,0%), причем число пациентов, у которых на аутопсии были обнаружены нераспознанные проявления инфекции, было еще большим и составило 39,3–42,8% (данные за 1990–1999 гг.).

Инфекционные осложнения не только являются одной из основных причин смерти онкологических больных, но и резко утяжеляют течение послеоперационного периода, являются причиной необходимости повторных операций, осложняют и удлиняют течение межкурсовых периодов (между повторными курсами химиотерапии), ухудшают качество жизни, приводят к более продолжительному пребыванию в стационаре и повышают стоимость стационарного лечения.

Агрессивное химиолучевое лечение практически в 100% приводит к развитию дисбактериозов кишечника, при которых наряду с исчезновением нормальной микрофлоры наблюдается вегетация таких микроорганизмов, как дрожжеподобные грибы *Candida*, золотистые стафилококки, синегнойные палочки, клебсиеллы, энтеробактер, серрации, протей и другие. Дисбактериозы кишечника ухудшают общее состояние пациентов и затрудняют проведение лекарственного лечения в необходимые сроки и в необходимых дозах, ухудшая прогноз лечения больного.

По нашим данным, полученным в результате анализа инфекционных осложнений у 569 онкологических больных [1], спектр инфекционных осложнений включает пневмонии (39%), глубокие и поверхностные раневые инфекции (31%), мочевые инфекции (8%), лихорадку неясного генеза (в том числе фебрильную нейтропению) (6%), сепсис (4%) и прочие.

Основными возбудителями, выделяемыми из крови больных сепсисом, являются коагулазонегативные (54,6%) и золотистые (11,9%) стафилококки. Другие микроорганизмы (стрептококки, энтерококки, кишечная палочка, клебсиелла и другие) выделялись в небольшом проценте случаев (1,1–7,0%). В ряде случаев септические осложнения вызываются генерализованной грибковой инфекцией, возбудителем которой являются дрожжеподобные грибы *Candida*.

Среди микроорганизмов-возбудителей мочевых инфекций, выделенных из мочи онкологических больных, наиболее часто выделялись энтерококки (24,2%), синегнойная палочка (17,5%), кишечная палочка (15,7%).

В спектре возбудителей, выделенных из мокроты онкологических больных, преобладали стрептококки (24,5%), золотистые стафилококки (16,1%), энтерококки (14,3%).

При исследовании раневого отделяемого в зависимости от локализации раневого процесса (раны брюшной полости, области малого таза, конечностей, области головы и шеи и т.д.) выделяли как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы, представленные золотистыми (21,2%) и коагулазонегативными (20,6%) стафилококками, энтерококками (14,3%), синегнойными палочками (9,7%), кишечными палочками (6,3%).

Выделенные возбудители инфекционных осложнений нередко обладали множе-

ственной лекарственной устойчивостью к различным антимикробным препаратам, включая препараты, применение которых было начато в 90-е годы: цефтазидим (фортум), цефоперазон (цефобид), ципрофлоксацин (ципробай), офлоксацин (таривид), клиндамицин (далацин Ц), нетилимицин (нетромицин), пиперациллин (пиприл), цефуроксим (зиннат), имипенем/циластатин (тиенам), меропенем (меронем), цефепим (максипим).

Были проанализированы результаты лечения различных инфекционных осложнений у 533 онкологических больных. Из них 422 больных получали лечение по поводу послеоперационных осложнений, 37 больных – по поводу осложнений, связанных с цитостатической химиотерапией, остальные получали антибиотики до операции или на фоне симптоматической терапии.

Химиотерапия инфекционных осложнений проводилась на фоне микробиологического мониторинга, что способствовало индивидуализации режимов введения антибиотиков.

При лечении пневмоний как при этиотропном, так и при эмпирическом назначении препаратов, наиболее эффективными являлись цефалоспорины III–IV поколения (цефтазидим, цефтриаксон, цефепим) и их сочетания с аминогликозидами (амикацином, нетромицином), а также фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин) в монотерапии или в сочетании с другими препаратами (амоксциллин/клавулановая кислота, клиндамицин), особенно при абсцедирующих пневмониях [4]. Клинический эффект от приведенных выше лечебных схем составил 71–89%.

#### Антибиотики и их комбинации

#### Клинический эффект (%)

Фторхинолоны (преимущественно ципрофлоксацин) .....	71,1
Цефалоспорины III поколения (преимущественно цефтазидим) .....	80,9
Цефтазидим в комбинации с другими антибиотиками .....	87,5
Клиндамицин в комбинации с другими антибиотиками .....	88,2
Карбапенемы (как 1-я и 2-я линия антибиотикотерапии) .....	88,9
Карбапенемы (как 3-я и 4-я линия антибиотикотерапии) .....	57,0

В тяжелых случаях, когда не наблюдалось эффекта после первой схемы антибактериального лечения, проводилась смена режима антибиотикотерапии. Так, в отделении реанимации и интенсивной терапии у больных с тяжелыми послеоперационными пневмониями (нередко сочетавшимися с другими гнойно-воспалительными осложнениями: раневыми инфекциями, перитонитом, уроинфекциями) проводилась терапия мощнейшими антибиотиками – карбапенемами (имипенем/циластатином, меропенемом). В большинстве случаев их применяли в качестве 2–3-й линии. Несмотря на отчаянность положения больных, большинство из которых страдали опухолями пищевода и легких и перенесли обширные и нередко комбинированные операции по удалению опухолей этих

органов, был достигнут положительный клинический эффект в 57% случаев [7].

Раневые инфекции составляли вторую по частоте группу инфекций у онкологических больных (31%). Среди раневых инфекций преобладали поверхностные нагноения ран (60%), в то время как глубокие раневые инфекции (перитониты, абсцессы брюшной полости) отмечались в 40% случаев. Особенностью антибиотикотерапии последней категории больных явилось следующее. В схемы антибактериальной терапии, подобные тем, которые проводились у больных пневмониями, обязательно включали антибактериальные препараты, обладающие антианаэробной активностью (метронидазол, диоксидин), а также использовали антибиотики, оказывающие действие на анаэробную часть спектра возбудителей (клиндамицин, амоксициллин/клавулановая кислота). Клинический эффект при эмпирическом назначении антибиотиков при раневых инфекциях составил 85,4% [1].

При лечении осложненных уроинфекций препаратами выбора являлись фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин). Эти препараты применялись как парентерально, так и перорально. Клинический эффект в виде исчезновения симптомов мочевого инфекции наблюдался в 90,3% случаев [2].

Своевременное и правильное антибактериальное лечение инфекционных осложнений у онкологических больных способствовало не только их скорейшему излечению, но и служило препятствием нарастанию антибиотикорезистентности и культивированию «госпитальных» штаммов в отделениях Онкологического центра.

Больные с фебрильной нейтропенией различной степени выраженности (с нейтрофилами менее 500 кл./мм<sup>3</sup> – 21 больной и с нейтрофилами менее 100 кл./мм<sup>3</sup> – 13 больных) получали в основном комбинированную антибиотикотерапию преимущественно цефтазидимом в сочетании с аминогликозидами (амикацином, нетромицином). Клинический эффект был достигнут в 67% случаев. При неэффективности к лечению добавляли ванкомицин (в случае подозрения на грамположительную инфекцию). Отсутствие эффекта у 5 больных потребовало назначения противогрибкового препарата амфотерицин В [1].

248 больных получали антибактериальные препараты для профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Антибиотики этим больным вводились периоперационно (т. е. первая доза антибиотика вводилась не более чем за 1 ч до кожного разреза) и в зависимости от объема и тяжести операции – в течение 1–3 дней, а в отдельных случаях – 5–7 дней после операции.

Среди последних значительную группу (93 больных) составляли больные, подвергшиеся операции по поводу опухолей дна полости рта и гортани. Использование клиндамицина в сочетании с нетилимицином (схема специально была подобрана с учетом микрофлоры ротовой полости, которая обсеменяет послеоперационные раны у этих больных) позволило в 4 раза снизить частоту раневой инфекции у этой категории больных (11,1% по сравнению с 41,4% среди больных, получавших с целью профилактики традиционные антибакте-

риальные препараты – цефотаксим, карбенициллин ± гентамицин) [4].

Рациональная антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия играют основную роль в борьбе с внутрибольничной инфекцией и заключаются в целенаправленном назначении адекватных режимов и доз препаратов [3, 8].

На выбор схемы антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики непосредственно влияют знание инфицирующего микроорганизма и результаты антибиотикограммы. В ряде случаев лечение приходится проводить эмпирически (когда не удается выделить возбудитель, либо нельзя ждать его выявления и т. д.). При этом выбор эмпирического лечения должен основываться на предположении вероятного возбудителя и его лекарственной устойчивости, основываясь на суммарных данных о наиболее частых возбудителях в данном отделении (или в стационаре) у боль-

ных со сходной локализацией процесса [9].

Следует также помнить, что лечение больных с инфекционными осложнениями должно основываться не только на назначении адекватной антимикробной химиотерапии, но и на коррекции общего состояния больного, что играет важнейшую роль в его излечении.

Правильная стратегия и тактика применения антибиотиков в клинике препятствует нарастанию лекарственной устойчивости микроорганизмов-возбудителей инфекционных осложнений, способствует быстрейшему выздоровлению и улучшению качества жизни больных, а также уменьшению стоимости их лечения. Поэтому правильный выбор антибиотика, разработка рациональных комбинаций и режимов профилактики и лечения инфекций у онкологических больных с учетом таксономии и спектра резистентности микроорганизмов являются одной из важнейших задач, стоящих перед врачами-клиницистами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Н.В. Антимикробная химиотерапия и профилактика инфекционных осложнений у онкологических больных: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 39 с.
2. Дмитриева Н.В., Дронова О.М., Петухова И.Н., Антипов Ю.П. Применение цефуроксима у онкологических больных// Актуальные проблемы химиотерапии бактериальных инфекций/ Тезисы докл. Всес. конф. 22–24 октября 1991 г. – М., 1991. – С. 182–183.
3. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Антибиотикопрофилактика послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных// Клини. антимикроб. химиотер. – 1999. – Т. 1, N 1. – С. 12–17.
4. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Борисова О.К. и др. Применение клиндамицина и нетилмицина для профилактики послеоперационной раневой инфекции у больных раком верхних дыхательных и пищеварительных путей// Тер. арх. – 1993. – N 10. – С. 55–58.
5. Дронова О.М. Внутрибольничные инфекции в онкологической клинике: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 1991. – 45 с.
6. Кассиль В.Л., Свиридова С.П., Дмитриева Н.В. Интенсивная терапия при острых бактериальных пневмониях тяжелого течения// Вестн. интенс. тер. – 1993. – N 2–3. – С. 36–38.
7. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Дронова О.М. Опыт применения имипенема/циластатина при инфекционных осложнениях у онкологических больных// Ibid. – 1993. – N 1. – С. 27–30.
8. Шевола Д., Дмитриева Н. Антибиотикопрофилактика в медицинской практике. – М., 1999. – 128 с.
9. Этиологическая структура и чувствительность к антибиотикам основных возбудителей инфекционных осложнений в онкологической клинике. – М., 1999. – 67 с.
10. Schimpff S.C. Infections in the Cancer Patient – Diagnosis, Prevention and Treatment// Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease/ Eds: G.L.Mandell, J.E.Bennett, R.Dolin. 4-th ed., 1995. – P. 2666–2675.