

ОЦІНКА МІКРОБІОЦЕНОЗУ ОРТОТОПІЧНИХ І ГЕТЕРОТОПІЧНИХ СЕЧОВИХ РЕЗЕРВУАРІВ ТА СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ

Р.В. Савчук, Д.О. Жуковський, П.С. Філіппов

Одеський національний медичний університет

Вступ. Рак є однією з провідних причин смертності в усьому світі. Прогнозується, що до 2020 р. кількість нових випадків раку в світі становитиме понад 15 млн. [1]. Рак сечового міхура (РСМ) є шостим за частотою видом раку у США. У 2016 р. у світі було діагностовано близько 75 тис. нових випадків раку сечового міхура [2]. Середній вік пацієнтів з РСМ становить 73 роки, дві третини випадків захворювання припадає на чоловіків. Серед інших солідних злоякісних новоутворень органів РСМ має нижчу 5-річну виживаність протягом останніх десятиліть [3].

Поліпшення в діагностиці раку і його лікуванні сприяли збільшенню середньої тривалості життя, але діагностика та лікування раку мають серйозні фізичні і психологічні наслідки, які можуть значно погіршити якість життя [4].

Основним методом лікування м'язово-інвазивного раку сечового міхура є радикальна цистектомія у різних модифікаціях [5–8]. Радикальна цистектомія й ортотопічна реконструкція – це найскладніше хірургічне втручання в урології. Різні ускладнення відбуваються в ранньому і пізньому післяопераційних періодах у значній частині випадків, навіть у досвідчених хірургів. Високий відсоток ускладнень після виконання подібних операцій стримує багатьох хірургів від впровадження їх у клінічну практику [9–11]. Формування ортотопічного сечового міхура і гетеротопічна пластика передбачає утворення протиприродного контакту частини кишкової мікрофлори із сечовим трактом. Це впливає на властивості, видовий і кількісний склад мікроорганізмів, тривалу персистенцію мікробних агентів у сформованому сечовому резервуарі в післяопераційному періоді [12].

У структурі летальності хворих на РСМ, які перенесли цистектомію зі створенням кишкових резервуарів, хронічна ниркова недостатність на тлі розвитку пієлонефриту посідає друге місце після рецидиву РСМ [13, 14], а пієлонефрит у різних формах аж до уросепсису трапляється у 8–50% прооперованих пацієнтів [15, 16]. При інфекції сечових шляхів на тлі пору-

шеного відтоку сечі при ортотопічному або гетеротопічному відведенні сечі визначається високий ризик розвитку уросепсису [17].

Також деякі дослідники повідомляють, що гострий пієлонефрит у пацієнтів з різними видами деривації сечі негативно впливає на функцію нирок, і більшість інфекцій сечових шляхів виникає протягом першого року після операції [18, 19]. Основною інфекцією, яка колонізує кишковий сечовий міхур, є *E. coli*. Проаналізувавши види *E. coli*, S.J. Keegan et al. (2003) [20] виявили, що, як правило, різні штами мають різну вірулентність, яка перебуває в діапазоні між низьким (фекальні штами) і високим ступенем вірулентності (штами, що спричинюють позалікарняні інфекції сечовивідних шляхів). При інфекції сечовивідних шляхів наявність Р-фібрії у кишкової палички є маркером вірулентності, що має найбільш чітку кореляцію з тяжкістю захворювання [21].

Антибіотикопрофілактика не запобігає колонізації уропатогенними штамми, але змінює мікробний спектр [22]. У зв'язку з цим необхідний пошук нових способів моніторингу і пригнічення бактеріурії, спричиненої уропатогенними штамми.

Мета дослідження: оцінити мікробіоценоз ортотопічних і гетеротопічних сечових резервуарів у ранньому і пізньому післяопераційному періодах після радикальної цистектомії та розробити адекватну стратегію їх профілактики і лікування.

Матеріали і методи дослідження. Дане дослідження ґрунтується на вивченні 54 хворих з РСМ, яким було виконано комплексне обстеження й оперативне втручання в обсязі радикальної цистектомії з ортотопічною або гетеротопічною пластикою на клінічній базі кафедри урології і нефрології ОНМедУ – у відділеннях урології № 1 і № 2 КУ «Міська клінічна лікарня № 10», а також у відділенні онкоурології Одеського обласного онкологічного диспансеру. У дослідження також були включені пацієнти, що спостерігаються і проживають в Одеській

області, яким виконано оперативне втручання в інших спеціалізованих клініках України. Показаннями до проведення цистектомії були: інвазивний РСМ T_{2a}–T_{3a}, N₀–N₁, M₀, поверхневі пухлини високого ризику і рецидиви поверхневих пухлин, рак in situ, резистентний до БЦЖ-терапії, а також розповсюджені папілярні пухлини, що не піддаються контролю за допомогою трансуретральної резекції та внутрішньоміхурової терапії. Спочатку в дослідженні мало брати участь більше пацієнтів, але 16 хворих з різних причин (прогресування захворювання, гостра серцево-судинна недостатність, відмова від участі) не виконали повний цикл досліджень і діагностичних маніпуляцій, що стало причиною виключення їх із дослідження.

У дослідженні брали участь 54 пацієнти: чоловіків 46 (85,2%), жінок – 8 (14,8%). Віковий діапазон коливався від 45 до 80 років, у середньому – 61,5±2,6 року. Більшість пацієнтів надходила в лікувальні установи в плановому порядку, але 14 (26%) пацієнтів – ургентно з гемотампонадою сечового міхура або інтенсивною макрогематурією. Для відведення сечі після РЦЕ досліджуваним пацієнтам була виконана ортотопічна реконструкція сечового міхура за Штудером в 19 (35,2%) випадках, деривація сечі за Бриккером – у 35 (64,8%). Хотілося б відзначити, що середній вік пацієнтів з ортотопічною пластикою дорівнював 59,0±3,1 року, а у хворих після гетеротопічної пластики – 67,0±4,2 року. Оперативні втручання виконувалися за стандартною методикою з мобілізацією й екстирпацією сечового міхура і простати, лімфодисекцією, мобілізацією і вимиканням із травного тракту ділянки клубової кишки, формуванням ілеокондуїту і кількох анастомозів.

Дослідження мікробіоценозу ілеокондуїтів відбувалося шляхом узяття проб сечі в стерильних умовах і виконання посіву на живильні се-

редовища Diaslide DS-105 з наступним визначенням чутливості вирощених культур мікроорганізмів до антибіотиків. Дане дослідження виконувалося пацієнтам перед або відразу після виписування зі стаціонару, через шість місяців і через один рік після виконаного оперативного лікування.

Критерієм наявності інфекційно-запального процесу в сечових шляхах у пацієнтів після ортотопічної і гетеротопічної цистопластики була лейкоцитурія > 10 лейкоцитів у полі зору, бактеріурія – ≥ 10³ КУО/мл сечі.

Групою контролю були 20 пацієнтів обох статей, порівнянного віку, з неінвазивними формами РСМ, яким була виконана трансуретральна резекція пухлини.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою методів параметричної і непараметричної статистики, використовуючи програмне забезпечення Statistica for Windows v 5.0.

Результати та їх обговорення. За даними бактеріологічного дослідження, рівень бактеріурії > 10³ КУО/мл сечі в пацієнтів з ортотопічною пластикою сечового міхура визначався у 82% через 1 міс. після оперативного втручання, через 6 міс. – у 74%, а через 12 міс. – у 68% хворих (табл. 1).

Необхідно відзначити часту асоціацію мікроорганізмів з високими титрами бактеріурії, особливо у пацієнтів з ортотопічною пластикою й супровідним цукровим діабетом. Він ускладнює ранній і пізній післяопераційний період, а глюкозурія є сприятливим живильним середовищем для розвитку і розмноження мікроорганізмів.

Лейкоцитурія в ранньому післяопераційному періоді визначалася у 100% пацієнтів, а через 12 міс. – у 74% випадків. Наявність тривалої лейкоцитурії можна пояснити реакцією інте-

Таблиця 1

Мікробіоценоз неobladder в динаміці 1, 6, 12 міс., > 10³ КУО/мл сечі

Збудник	Частота зустрічальності у хворих з пластикою за Штудером, n=19			Контрольна група, n=20 12 міс.
	1 міс.	6 міс.	12 міс.	
Escherichia coli	12/19 (63,1%)	10/19 (52,6%)	6/19 (31,6%)	4/20 (20%)
Enterobacter cloacae	5/19 (26,3%)	2/19 (10,5%)	2/19 (10,5%)	2/20 (10%)
Klebsiella species	2/19 (10,5%)	1/19 (5,2%)	1/19 (5,2%)	0/20 (0%)
Staphylococcus aureus	7/19 (36,8%)	6/19 (31,6%)	5/19 (26,3%)	1/20 (5%)
Pseudomonas aeruginosa	1/19 (5,2%)	0/19 (0%)	0/19 (0%)	0/20 (0%)
Proteus species	1/19 (5,2%)	1/19 (5,2%)	0/19 (0%)	0/20 (0%)
Acinetobacter species	3/19 (15,8%)	3/19 (10,5%)	2/19 (10,5%)	0/20 (0%)
Інші	4/19 (21,1%)	4/19 (21,1%)	4/19 (21,1%)	4/20 (13,3%)

стинального кондуїту на подразнення сечею, з наступною запальною реакцією слизової оболонки і тривалою адаптацією останньої до нових умов життєдіяльності.

Основним мікроорганізмом, що визначався в більшості випадків, була *Escherichia coli* – ця бактерія виявлялася як у моноформі, так і в комбінації з іншими бактеріями. У перші 6 міс. вона зустрічалася в пацієнтів від 52 до 63% випадків і мала стійкість до багатьох антибактеріальних препаратів.

Через 12 міс. помічено зниження частоти наявності *Escherichia coli* до 31,6% у необладдері, на відміну від контрольної групи – 20% пацієнтів. Із патогенних мікроорганізмів з високою резистентністю до антибактеріальних препаратів можна відзначити *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus species*.

Протягом року після оперативного втручання в даній групі було виявлено розвиток пієлонефриту в 4 (21%) пацієнтів. Розвиток запального процесу у верхніх сечових шляхах супроводжувався порушенням функції неоециста у вигляді великої кількості залишкової сечі, гіперпродукції слизу, наявності неоецисто-ниркових рефлюксів. У динаміці розвитку інфекційного процесу провідне місце посідають порушення властивостей неоециста, які спричинюють виникнення запальних ускладнень. Функціональні порушення неоециста сприяють розмноженню умовно-патогенних бактерій і реалізації їхніх патогенних властивостей.

На відміну від неоециста, гетеротопічна пластика сечового міхура за Бріккером продемонструвала більш прийнятні результати бактеріальної концентрації через практичну відсутність нагромадження сечі в ілеокондуїті, активних і пасивних рефлюксів (табл. 2). Контакт сечі з сег-

ментом кишечника коротший, що знижує ризик агресивного розвитку мікрофлори, у післяопераційному періоді практично немає необхідності у відмиванні слизу і продукція його значно зменшена. Епізоди розвитку пієлонефриту були пов'язані зі стенотичними змінами анастомозів і розвитком уретерогідронефрозу. Лейкоцитурія також виражена в ранньому післяопераційному періоді в 86% випадків, а через 12 міс. знижується до 32%.

Escherichia coli не так агресивно поведи-лася, зустрічалася у 22,9% пацієнтів у концентрації > 10³ КУО/мл сечі. На відміну від неоециста, у ранньому післяопераційному періоді відзначений ріст *Staphylococcus aureus* – до 25,7% від загальної кількості пацієнтів з гетеротопічною пластикою з тенденцією до зниження до 5,7% через 12 міс. Така особливість може бути зумовлена активнішим контактом сечі зі шкірою пацієнта і наявністю уростом. Хотілося б зазначити, що в цій групі пацієнтів не спостерігалось високих рівнів бактеріурії – переважно 10³–10⁶ КУО/мл сечі.

При вивченні значущої бактеріурії в пацієнтів із різних вікових груп відмічено найбільший відсоток (до 50%) у віковій групі 55–75 років. Більшості пацієнтів з даної групи виконана ілеоцистоластика за Штудером, що може сприяти розвитку й розмноженню мікрофлори. Найнижчі показники (до 22,2%) відзначені в групі пацієнтів 75–80 років, що, можливо, пов'язане з переважним виконанням гетеротопічної пластики пацієнтам геріатричної групи. У групі пацієнтів молодшого віку (45–54 роки) відзначена досить низька (до 37,5%) значуща бактеріурія, незважаючи на те, що більшості з пацієнтів цієї групи виконана пластика за Штудером. Можливо, це пов'язане з більш вираженою регенеративною активністю організму і

Таблиця 2

Мікробіоценоз ілеокондуїту за Бріккером у динаміці 1, 6, 12 міс.
(бактеріурія > 10³ КУО/мл сечі)

Збудник	Частота зустрічальності у хворих з пластикою за Бріккером, n=35			Контрольна група, n=20 12 міс.
	1 міс.	6 міс.	12 міс.	
<i>Escherichia coli</i>	8/35 (22,9%)	8/35 (22,9%)	7/35 (20%)	4/20 (20%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	7/35 (20%)	5/35 (14,3%)	1/35 (2,9%)	2/20 (10%)
<i>Klebsiella species</i>	2/35 (5,7%)	0/35 (0%)	0/35 (0%)	0/20 (0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9/35 (25,7%)	8/35 (22,9%)	2/35 (5,7%)	1/20 (5%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1/35 (2,9%)	1/35 (2,9%)	0/35 (0%)	0/20 (0%)
<i>Proteus species</i>	0/35 (0%)	0/35 (0%)	0/35 (0%)	0/20 (0%)
<i>Acinetobacter species</i>	1/35 (2,9%)	1/35 (2,9%)	0/35 (0%)	0/20 (0%)
Інші	5/35 (14,3%)	4/35 (11,4%)	4/35 (11,4%)	4/20 (20%)

мінімальною кількістю супровідної патології. Ці результати ілюструє табл. 3.

Таблиця 3
Значуща бактеріурія через 1 рік
у пацієнтів різних вікових груп

Вік, роки	Кількість пацієнтів у групі	Пацієнти з бактеріурією >10 ³ частота зустрічальності
45–54	8	3/8 (37,5%)
55–64	12	6/12 (50%)
65–74	25	12/25 (48%)
75–80	9	2/9 (22,2%)

При оцінці чутливості до антибактеріальних препаратів різниці між групами пацієнтів з різними видами деривації сечі не виявлено. Відзначено, що ефект від призначення антибактеріальної терапії пацієнтам, яким виконано операцію за Бріккером, був швидшим, стабільнішим і більш довгостроковим, на відміну від пацієнтів, які перенесли ілеоцистопластику.

В обох групах пацієнтів відзначена часта резистентність до фторхінолонів і цефалоспо-

ринів 2–3-го покоління. Чутливість частіше була помічена до аміноглікозидів, напівсинтетичних пеніцилінів із клавулоновою кислотою і комбінації ампіциліну з сульбактамом.

Висновки

Після ортотопічної або гетеротопічної пластики супроводжуються адаптацією й морфологічною трансформацією кишкового епітелію до нового агресивного середовища – сечі, шляхом гіперпродукції слизу в необладдері. Слизова гіперсекреція впливає на клінічну ефективність антибактеріальних препаратів, посилюючи колонізацію та резистентність мікроорганізмів.

Рейтинговий ряд мікроорганізмів ортотопічних та гетеротопічних резервуарів очолила *Escherichia coli*. Серед інших збудників були верифіковані: *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus species*.

Неоцист сприйнятливий до персистенції і розвитку інфекційно-запального процесу та потребує контролю уродинаміки, об'єму залишкової сечі, та проведення раціональної антибактеріальної терапії відповідно до результатів бактеріологічного дослідження сечі.

Список літератури

1. Kanavos P. The rising burden of cancer in the developing world / P. Kanavos // *Annals of Oncology*. – 2006. – V. 17, N 8. – P. 15–23.
2. Siegel R.L. Cancer statistics, 2016 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2016. – V. 66, N 1. – P. 7–30.
3. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute / N. Howlander [et al.] (eds): [Електронний ресурс]. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/.
4. Reliability across studies from the functional assessment of cancer therapy general (FACT-G) and its subscales: a reliability generalization / D. Victorson, J. Barocas, J. Song, D. Cella // *Quality of Life Research*. – 2008. – V. 17, N 9. – P. 1137–1146.
5. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era / R.E. Hautmann, J.E. Gschwend, de Petriconi R.C. [et al.] // *J. Urol.* – 2006. – V. 176. – P. 486–492.
6. Campbell's Urology. Vol. 3 / Edited by P. C. Walsh [et al.]. – 8th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2002. – 3420 p.
7. Risk groups in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: statistical and clinical model improving homogeneity / E. Solsona, I. Iborra, R. Dumont [et al.] // *J. Urol.* – 2005. – V. 174. – P. 1226–1230.
8. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients / J.P. Stein, G. Lieskovsky, R. Cote [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – V. 19. – P. 486–775.
9. Hautmann R. E. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate / R.E. Hautmann, R.C. de Petriconi, B.G. Volkmer // *J. Urol.* – 2010. – V. 184. – P. 990–994.
10. Hautmann R. E. 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications / R.E. Hautmann, R.C. de Petriconi, B.G. Volkmer // *J. Urol.* – 2011. – V. 185. – P. 2207–2212.
11. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute—lessons to be learned / U.E. Studer, F.C. Burkhard, M. Schumacher [et al.] // *J. Urol.* – 2006. – V. 176. – P. 161–166.
12. The ileal neobladder: Complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup / R.E. Hautmann, R.C. de Petriconi, H.W. Gottfried [et al.] // *J. Urol.* – 1999. – V. 161. – P. 422–427.

13. Longterm outcome of ileal conduit diversion / S. Madersbacher, J. Schmidt, J. M. Eberle [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – V. 169. – P. 985–990.
14. Gburek B.M. Comparison of Studer ileal neobladder and ileal conduit urinary diversion with respect to perioperative outcome and late complications / B.M. Gburek, M.M. Lieber, M.L. Blute // *J. Urol.* – 1998. – V. 160. – P. 721–723.
15. Bacteriuria in patients with an orthotopic ileal neobladder: urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria? / F. Suriano, M. Gallucci, G.P. Flammia [et al.] // *BJU Int.* – 2008. – V. 101. – P. 1576–1579.
16. Catto J.W.F. The road to cystectomy: who, when and why? / J.W.F. Catto, D.J. Rosario // *EAU Update Series.* – 2005. – V. 3. – P. 118–128.
17. Urinary tract infections in patients with orthotopic neobladder / R. Mano, J. Baniel, H. Goldberg [et al.] // *J. Urol. Oncol.* – 2014. – V. 32, N 50. – P. 9–14.
18. Renal function change after refluxing type orthotopic ileal substitution / C. Song, S. C. Kim, J. Park [et al.] // *J. Urol.* – 2011. – V. 186. – P. 1948–1952.
19. Long-term changes in renal function outcomes following radical cystectomy and urinary diversion / M. Nishikawa, H. Miyake, M. Yamashita [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2014. – V. 19. – P. 1105–1111.
20. Hedges S. Interleukin-6 re-sponse of epithelial cell lines to bacterial stimulation in vitro / S. Hedges, M. Svensson, C. Svanborg // *Infect. Immun.* – 1992. – V. 60, N 4. – P. 1295–1301.
21. Characterization of *Escherichia coli* strains causing urinary tract infections in patients with transposed intestinal segments / S.J. Keegan, C. Graham, D.E. Neal [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – V. 169 (6). – P. 2382–2387.
22. Mucosal host responses to bacteriuria in colonic and ileal neobladders / B. Wullt, G. Bergsten, J. Carstensen [et al.] // *Eur. Urol.* – 2006. – V. 50, N 5. – P. 1065–1071.

Реферат

ОЦЕНКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ОРТОТОПИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОТОПИЧЕСКИХ МОЧЕВЫХ РЕЗЕРВУАРОВ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

Р.В. Савчук, Д.А. Жуковский,
П.С. Филиппов

Основным лечением мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия (РЦЭ) в различных модификациях. В статье проведена оценка бактериального спектра ортотопических и гетеротопических мочевого резервуаров в раннем и позднем послеоперационном периодах после РЦЭ. Исследование выполнили 54 пациентам. Мужчин участвовало в исследовании 46 (85,2%), женщин – 8 (14,8%). Для отведения мочи после РЦЭ исследуемым пациентам была выполнена ортотопическая реконструкция мочевого пузыря по Штудеру у 19 (35,2%) больных, деривация мочи по Бриккеру – 35 (64,8%) пациентам. В течение первого года после ортотопической или гетеротопической пластики происходит функциональная адаптация и морфологическая трансформация кишечного эпителия к новой агрессивной среде (моче). В этот период слизистая наиболее восприимчива к колонизации и жиз-

Summary

THE EVALUATION OF MICROBIOTA OF THE ORTHOTOPIC AND HETEROTOPIC URINARY RESERVOIRS AND STRATEGY OF TREATMENT

R.V. Savchuk, D.A. Zhukovskiy,
P.S. Filippov

The radical cystectomy (RCE) in different versions is the main treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). The aim of the article is the evaluation of the bacterial spectrum of orthotopic and heterotopic urinary reservoirs in the early and late postoperative period after RCE. The 54 patients, 46 men (85.2%) and 8 women (14.8%) were taken to the study. The urine examination was performed in 19 (35.2%) patients with orthotopic bladder reconstruction by Studer, and in 35 (64.8%) patients with Bricker derivation of urine. The functional adaptation and morphological transformation of the intestinal epithelium to a new aggressive environment (urine) may occur during the first year after the orthotopic or heterotopic plasty. The mucous is the most susceptible to colonization and activity of pathogenic and opportunistic microorganisms during this period. Neocyst is more susceptible to the persistence and development of infectious and inflammatory process that requires careful control of urodynamics, the volume of residual urine and

недеятельности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Наиболее частым микроорганизмом, встречающимся в нашем исследовании, была *Escherichia coli*, которая определялась в обеих группах вне зависимости от вида деривации мочи. Неоцист более восприимчив к персистенции и развитию инфекционно-воспалительного процесса, что требует более пристального контроля за уродинамикой, объёмом остаточной мочи и проведения курсов антибактериальной терапии согласно результатам бактериологического исследования мочи.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия, бактериурия, ортотопическая илеоцистопластика, гетеротопическая илеопластика.

Адреса для листування

Р.В. Савчук
E-mail: savrus7@rambler.ru

courses of antibiotic therapy according to the results of bacteriological examination of urine.

Keywords: radical cystectomy, bacteriuria, orthotopic ileocystoplasty, heterotopic ileocystoplasty.