

Особенности микробного пейзажа и антимикробной химиотерапии у больных нелактационным маститом

*К. В. ЛИПАТОВ¹, Е. А. КОМАРОВА¹, М. А. МИРСКАЯ², В. И. ХРУПКИН¹, М. А. КИРЮПИНА¹

¹ Первый московский медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва

² Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского, Москва

Features of Microbial Landscape and Antimicrobial Chemotherapy in Patients with Non-Lactational Mastitis

*K. V. LIPATOV¹, E. A. KOMAROVA¹, M. A. MIRSKAYA², V. I. KHRUPKIN¹, M. A. KIRYUPINA¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

² City Clinical Hospital №23 n.a. I.V. Davydovsky

Проанализированы результаты микробиологического обследования 336 пациенток с различными формами нелактационного мастита. Возбудитель идентифицирован у 321 (95,5%) больных. Чаще всего выделялась монокультура — 84,4% наблюдений, микробные ассоциации встречались в 15,6% случаев. Преобладал золотистый стафилококк — 69,7% пациенток. Видовой состав микрофлоры зависел от формы заболевания: при острой форме нелактационного мастита *Staphylococcus aureus* был выделен в 86,1% случаев, при подострой и хронической — 69,8 и 57,4%, соответственно, при этом возрастала роль грамотрицательных микроорганизмов и микробных ассоциаций. Частота выделения полиантибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов зависела от длительности заболевания, предшествующего приема антибактериальных препаратов и формы клинического течения. При острых формах нелактационного мастита метициллинорезистентный золотистый стафилококк (MRSA) был выделен всего в 2% случаев среди всех *S.aureus*, при подостром же и хроническом течении заболевания частота его выделения резко возрастала до 11,7 и 23,4%, соответственно, среди всех стафилококков. Микробиологический мониторинг раневого отделяемого при лечении пациенток с нелактационным маститом в сочетании с рациональной антибактериальной терапией и адекватным хирургическим вмешательством являются залогом успешного лечения данной категории больных.

Ключевые слова: нелактационный мастит, возбудители, антибиотикорезистентность.

The article analyzes the results of a microbiological examination of 336 patients with various forms of non-lactating mastitis. The causative agent was identified in 321 (95.5%) patients. Monoculture was identified in the majority of observations (84.4%), microbial associations were found in 15.6% of cases. *Staphylococcus aureus* had prevailed as the causative agent (69.7% of cases). Microflora composition depended on the form of the disease: *S.aureus* was isolated from the samples in 86.1% of cases of acute form of non-lactating mastitis, in 69.8% of cases of subacute form, and in 57.4% of patients with chronic form of non-lactating mastitis. The role of gram-negative microorganisms and microbial association is constantly evolving. The frequency of isolation of multiple antibiotic-resistant strains of microorganisms depended on the duration of the disease, the previous intake of antibacterial drugs and the clinical course of the disease. In acute forms of non-lactating mastitis methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA) was isolated in only 2% of cases among all isolated *S.aureus*, while in subacute and chronic forms of the disease the frequency of MRSA isolation dramatically increased to 11.7% and 23.4% of all strains of staphylococci, respectively. Microbiological monitoring of wound fluid in the treatment of patients with non-lactating mastitis in combination with rational antibiotic therapy and adequate surgical intervention is the key to successful treatment of this category of patients.

Keywords: non-lactating mastitis, pathogens, antibiotic resistance.

Введение

Последние годы характеризуются значительным увеличением числа больных нелактационным маститом, который сегодня встречается значительно чаще воспалительного процесса, возникающего в лактирующей молочной железе [1–3]. Известно, что, как правило, нелактационный мастит развивается на фоне непролиферативных форм фиброзно-кистозной мастопатии, что опре-

деляет ряд особенностей его хирургического лечения [4, 5]. Однако, несмотря на значимость хирургического вмешательства, важную роль в лечении этого заболевания играет антимикробная химиотерапия, которая, в свою очередь, базируется на результатах проведенного микробиологического исследования [6, 7]. Микробиологический мониторинг при нелактационном мастите приобретает неопределимую роль в связи с преобладающим подострым и хроническим течением патологического процесса, повторными курсами антибактериальной терапии, высоким процентом рецидивов после хирургического лечения [8–12]. К настоящему времени опубликовано явно недостаточное коли-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: E-mail: k_lipatov@mail.ru

чество данных, анализирующих микробный пейзаж в очаге воспаления у заболевших нелактационным маститом, а также его взаимосвязь с различными клинико-морфологическими формами этого заболевания [13–18]. Вопросы антибактериальной терапии нелактационного мастита также не нашли необходимого отражения в литературе. Все это в совокупности ухудшает результаты лечения пациенток и определяет необходимость проведения дальнейших исследований.

Цель исследования — анализ микробного пейзажа в очаге инфекции и микробиологический мониторинг при лечении различных форм нелактационного мастита. Исследованию подвергался интраоперационно забранный материал.

Материал и методы

Проанализированы результаты микробиологического обследования 336 пациенток с нелактационным маститом, находившихся на лечении в клинике в период с 2010 по 2016 гг. Все больные были госпитализированы в экстренном или плановом порядке с различными клиническими и клинико-морфологическими формами заболевания. Возраст заболевших составил от 18 до 72 лет, при этом наибольшее число женщин — 46,4% — находилось в предменопаузальном периоде. Это согласуется с известным фактом о том, что нелактационный мастит обычно развивается на фоне фиброзно-кистозной мастопатии — заболевании, которое чаще всего встречается в пременопаузе [4, 5]. Длительность заболевания варьировала от нескольких дней до многих месяцев. При этом острые клинические формы встречались реже — 36%, чем подострые и хронические — 64% наблюдений. При этом большинство пациенток на догоспитальном этапе наблюдались у хирурга или маммолога и получали консервативное лечение в виде перорального приёма различных антибактериальных препаратов (чаще всего это были препараты широкого спектра действия — пенициллины, макролиды, фторхинолоны). 48 (14,3%) пациенток были ранее уже оперированы по поводу нелактационного мастита той же локализации. Они были госпитализированы в связи с рецидивом гнойного процесса. Несмотря на то, что основным методом лечения гнойного нелактационного мастита является хирургический, крайне важное значение придавали антибактериальной терапии, которая основывалась на результатах микробиологического исследования раневого экссудата. Материал забирался интраоперационно. Исследование включало в себя качественный и количественный анализ бактериальной флоры и определение её чувствительности к антибиотикам. С этой целью применяли диско-диффузионный метод. Для идентификации возбудителя раневого экссудата со стенок операционной раны собирали стерильными дакроновыми тампонами. Затем тампон с отделяемым с целью его разведения до 10^2 взбалтывали в 5 мл сахарного бульона. Далее полученную взвесь высевали в количестве 0,1 мл на чашки Петри агаром Эндо и колумбийским агаром + 5% бараньей крови. Инкубация чашек Петри с солевым и эндо

агаром проводилась при температуре +37°C в течение 18–24 ч. Чашки Петри с колумбийским агаром инкубировались в CO_2 термостате при параметрах $T+37^\circ\text{C}$, 5% CO_2 в течение 24–48 ч. По истечении этого времени в каждой чашке проводился подсчёт числа выросших колоний и идентификация каждого вида возбудителя.

Количественное определение содержания микробных тел в 1 г ткани проводили по методу С. Вахтера (1973) и Е. Лёбле (1974) в модификации И. И. Колкера (1981). С этой целью во время хирургического вмешательства из удалённой ткани молочной железы готовили кусочек массой 1 г. Затем его гомогенизировали и из полученной массы готовили 10, 100 и 1000-кратные разведения, которые в объёме 0,2 мл высевали на чашки Петри. Их инкубировали в термостате в течение 24 ч при температуре +37°C. В дальнейшем выполняли подсчет выросших колоний, а количество бактерий в 1 г ткани рассчитывали по формуле:

$$H = A \times 5 \times X,$$

где H — количество бактерий в 1 грамме ткани, A — число выросших колоний, 5 — число перерасчёта, X — число разведений.

Результаты исследования

Идентифицировать возбудителя заболевания и изучить его чувствительность к антибиотикам удалось у 321 (95,5%) пациенток. Оставшиеся посева роста микрофлоры не обнаружили. Возможно, в этих случаях имела место анаэробная микрофлора, идентификация которой не производилась, или наблюдались дефекты в заборе биологического материала. Если рассматривать группу пациенток в целом, то чаще всего из очагов инфекции выделялась монокультура — 271 (84,4%) наблюдение. Ассоциации нескольких микроорганизмов встречались значительно реже — 50 (15,6%) случаев. Если анализировать видовой состав микроорганизмов, то в посевах преобладал золотистый стафилококк — 224 (69,7%) больных. Другая кокковая грамположительная флора и грамотрицательные микроорганизмы регистрировались значительно реже (табл. 1).

Более детальный анализ микробного пейзажа очагов инфекции показал, что значительное влияние на видовой состав микрофлоры оказывал клинический вариант течения заболевания, его длительность, а также характер предшествующего амбулаторного и стационарного лечения. И если при острой форме нелактационного мастита *S.aureus* был выделен в 86,1% случаев, то при подострой и хронической — значительно реже: 69,8 и 57,4%, соответственно. Частота же высевания грамотрицательных микроорганизмов и микробных ассоциаций значительно возрастала (табл. 2).

Таблица 1. Общая характеристика микробного пейзажа у больных нелактационным маститом

Возбудитель	Число больных	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	224	69,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	37	11,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	31	9,6
<i>Escherichia coli</i>	29	9,0
<i>Proteus</i> spp.	27	8,4
<i>Klebsiella</i> spp.	18	5,6
<i>Acinetobacter</i> spp.	5	1,6
Ассоциации микроорганизмов	50	15,6

Таблица 2. Зависимость микробного пейзажа в очаге инфекции от варианта клинического течения нелактационного мастита

Возбудитель	Вариант клинического течения		
	острый мастит (n=115)	подострый мастит (n=159)	хронический мастит, в том числе со свищом (n=47)
<i>Staphylococcus aureus</i>	99 (86,1%)	111 (69,8%)	27 (57,4%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (4,3%)	25 (15,7%)	4 (8,5%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4 (3,5%)	14 (8,8%)	7 (14,9%)
<i>Escherichia coli</i>	2 (1,7%)	13 (8,2%)	9 (19,1%)
<i>Proteus spp.</i>	3 (2,6%)	14 (8,8%)	7 (14,9%)
<i>Klebsiella spp.</i>	2 (1,7%)	8 (5%)	6 (12,8%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	—	—	5 (10,6%)
Ассоциации микроорганизмов	0	26 (16,4%)	18 (38,3%)

Таблица 3. Частота выделения полиантибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов при различных вариантах клинического течения нелактационного мастита

Возбудитель	Вариант клинического течения		
	острый мастит	подострый мастит	хронический мастит, в том числе со свищом
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	2%	11,7%	23,4%
<i>Escherichia coli</i> (БЛРС)	0	23,1%	44,4%
<i>Proteus spp.</i> (БЛРС)	0	14,3%	28,6%
<i>Klebsiella spp.</i> (БЛРС)	0	12,5%	16,7%
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	0	100%

Примечание. MRSA – метициллинорезистентный золотистый стафилококк; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра.

Таблица 4. Характеристика антибиотикочувствительности выделенных бактерий

Антибиотик	<i>S.aureus</i>	<i>S.aureus</i> (MRSA)	<i>S.epider- midis</i>	<i>S.pyoge- nes</i>	<i>E.coli</i>	<i>E.coli</i> (БЛРС)	<i>Proteus</i> spp.	<i>Proteus</i> spp. (БЛРС)	<i>Klebsi- ella spp.</i>	<i>Klebsi- spp. (БЛРС)</i>	<i>Acinetoba- cter spp.</i>
Оксациллин	S	R	S	S	R	—	R	—	R	—	R
Цефазолин	S	R	S	S	S	—	S	—	S	—	R
Линкомицин	S	R	S	S	R	—	R	—	R	—	R
Ванкомицин	S	S	S	S	R	—	R	—	R	—	R
Линезолид	S	S	S	S	R	—	R	—	R	—	R
Гентамицин	—	R	—	S	S	—	S	R	S	R	R
Амикацин	—	R	—	—	S	I	S	S	S	I	R
Ципрофлоксацин	—	R	—	S	S	R	S	I	S	R	R
Цефоперазон	—	R	—	—	S	R	S	R	S	R	I
Имипенем	—	R	—	—	S	S	S	S	S	S	S
Меропенем	—	R	—	—	S	S	S	S	S	S	S

Примечание. MRSA – метициллинорезистентный золотистый стафилококк; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; S – высокая чувствительность; I – умеренная устойчивость; R – резистентность; «—» – чувствительность не изучалась.

Acinetobacter spp., относящийся к группе неферментирующих бактерий, обнаруживали только у ранее оперированных больных, что позволило считать его результатом возникновения внутрибольничной инфекции на предыдущих этапах лечения пациенток.

Проведённое изучение антибиотикочувствительности бактерий показало, что частота выделения полиантибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов зависела от длительности заболевания, предшествующего приёму антибактериальных препаратов и формы клинического течения. При острых формах нелактационного мастита метициллинорезистентный золотистый стафилококк (MRSA), который, как известно, отличается полиантибиотикорезистентностью, был выделен всего в 2% случаев среди всех найденных *S.aureus*. При подостром же и хроническом течении заболевания частота его выделения резко возросла до 11,7 и 23,4%, соответственно, среди

всех стафилококков. Анализ историй болезни этих пациенток показал, что все они на догоспитальном или предшествующем стационарном лечении получали различные антибактериальные препараты. В противовес этому, *Streptococcus pyogenes*, также один из наиболее часто выделяемых микроорганизмов, во всех случаях отличался хорошей чувствительностью к антибиотикам и отсутствием резистентных форм. Антибиотикочувствительность грамотрицательных микроорганизмов также снижалась при хронических и рецидивирующих формах мастита в условиях предшествующего безуспешного консервативного лечения антибактериальными препаратами (табл. 3).

Сводные данные по антибиотикочувствительности выделенных бактерий представлены в табл. 4. Как видно из табл. 4, метициллинорезистентный золотистый стафилококк во всех случаях сохранял высокую чувствительность к ванкомицину и линезолиду. Ванкомицинорезистентные его штаммы за-

регистрованы не были. Идентифицированный во всех 5 случаях *Acinetobacter* spp. отличался полиантибиотикорезистентностью, сохраняя при этом чувствительность к карбапенемам. Аналогичная ситуация отмечена и у энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра. Гарантированная активность у энтеробактерий проявляется только у карбапенемов.

Заключение

Наиболее частым возбудителем нелактационного мастита является золотистый стафилококк, частота выделения которого несколько уменьшается при подострых и хронических формах заболе-

вания при одновременном увеличении грамотрицательных микроорганизмов и микробных ассоциаций. Значительное увеличение числа антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов в очаге при подострых и хронических формах нелактационного мастита вероятнее всего связано с длительным безуспешным приёмом антибактериальных препаратов на предыдущих этапах лечения. Микробиологический мониторинг раневого отделяемого при лечении пациенток с нелактационным маститом в сочетании с рациональной антибактериальной терапией и адекватным хирургическим вмешательством являются основой успешного лечения этой непростой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евскина Е.В., Кокорин К.В., Соколова И.А. Анализ особенностей клинического течения лактационных маститов в зависимости от сроков их возникновения. Материалы международной научно-практической конференции «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых». — 2017. — С. 83—85. / *Evskina E.V., Kokorin K.V., Sokolova I.A. Analiz osobennostey klinicheskogo techeniya laktatsionnykh mastitov v zavisimosti ot srokov ikh vozniknoveniya. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Khirurgicheskie infektsii kozhi i myagkikh tkanej u detej i vzroslykh».* — 2017; 83—85. [in Russian]
2. Котов И.И., Бублейник О.А., Кацовский А.М. Современный взгляд на лечение лактационного мастита. Материалы международной научно-практической конференции «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых». — 2017. — С. 141—142. / *Kotov I.I., Bublejnik O.A., Katsovskij A.M. Sovremennyy vzglyad na lechenie laktatsionnogo mastita. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Khirurgicheskie infektsii kozhi i myagkikh tkanej u detej i vzroslykh».* 2017; 141—142. [in Russian]
3. Amir J. Breastfeeding and *Staphylococcus aureus*: three case reports. *Breastfeed Rev.* 2002; 10: 1: 15—18.
4. Горяинова Л.К. Мастопатия. Особенности патогенеза и лечения на современном этапе. Поликлиника. — 2011. — № 3. — С. 106—111. / *Goryainova L.K. Mastopatiya. Osobennosti patogeneza i lecheniya na sovremennom etape. Poliklinika* 2011; 3: 106—111. [in Russian]
5. Корженкова Г.П. Фиброзно-кистозная мастопатия вариант нормы или болезнь? Онкогинекология. — 2012. — № 3. — С. 46—54. / *Korzhenkova G.P. Fibrozno-kistoznaya mastopatiya variant normy ili bolezny? Onkoginekologiya* 2012; 3: 46—54. [in Russian]
6. Зузова А.П., Тарасов А.А. Современные тенденции в клинике хирургических инфекций кожи и мягких тканей. Материалы международной научно-практической конференции «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых». — 2017. — С. 93—94. / *Zuzova A.P., Tarasov A.A. Sovremennyye tendentsii v klinike khirurgicheskikh infektsij kozhi i myagkikh tkanej. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Khirurgicheskie infektsii kozhi i myagkikh tkanej u detej i vzroslykh».* 2017; 93—94. [in Russian]
7. Журнаджьянц В.А., Кибеков Э.А., Сердюков М.А., Шихрагимов М.И. Современные методы комплексного лечения гнойных заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки в условиях хирургического отделения. Материалы 3-го Международного конгресса «Раны и раневые инфекции», посвященного 100-летию со дня рождения М.И.Кузина. — 2016. — С. 124—125. / *Zurnadzhyants V.A., Khibekov E.H.A., Serdyukov M.A., Shikhragimov M.I. Sovremennyye metody kompleksnogo lecheniya gnojnykh zabolevaniy kozhi i podkozhnoy zhirovoy kletchatki v usloviyakh khirurgicheskogo otdeleniya. Materialy 3-go Mezhdunarodnogo kongressa «Rany i ranevye infektsii», posvyashchenno 100-letiyu so dnya rozhdeniya M.I.Kuzina.* 2016; 124—125. [in Russian]
8. Белятич Л.И., Ключева Е.В. Этиология инфекции кожи и мягких тканей. Антибиотикорезистентность микробиоты у больных гнойной хирургии. Материалы международной научно-практической конференции «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых». — 2017. — С. 25—27. / *Belyatich L.I., Klyueva E.V. Etiologiya infektsii kozhi i myagkikh tkanej. Antibiotikorezistentnost' mikrobioty u bol'nykh gnojnoj khirurgii. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Khirurgicheskie infektsii kozhi i myagkikh tkanej u detej i vzroslykh».* 2017; 25—27. [in Russian]
9. Дерябин Д.Г., Курлаев В.К. Роль стафилококков в возникновении, развитии и хронизации лактационных маститов. Журнал микробиологии. — 2000. — № 2. — С. 118—121. / *Deryabin D.G., Kurlaev V.K. Rol' stafilokokkov v vozniknovenii, razviti i khronizatsii laktatsionnykh mastitov. Zhurnal mikrobiologii* 2000; 2: 118—121. [in Russian]
10. Branch-Elliman W., Golen T.H., Gold H.S. Risk factors for *Staphylococcus aureus* postpartum breast abscess. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 71—77.
11. Chen C.Y., Anderson B.O., Lo S.S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections may not impede the success of ultrasound-guided drainage of puerperal breast abscesses. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 148—154.
12. Jahanfar S.Э., Teng C.L. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *San Paulo Med J* 2016; 134 (3): 273.
13. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Петрова Д.А., Зацаринный В.В. Микрофлора и её резистентность к антибиотикам у больных в гнойной хирургии. Материалы 3-го Международного конгресса «Раны и раневые инфекции», посвящённого 100-летию со дня рождения М.И.Кузина. 2016. — С. 314—316. / *Fedoseev A.V., Murav'ev S.YU., Petrova D.A., Zatsarinnyy V.V. Mikroflora i ee rezistentnost' k antibiotikam u bol'nykh v gnojnoj khirurgii. Materialy 3-go Mezhdunarodnogo kongressa «Rany i ranevye infektsii», posvyashchenno 100-letiyu so dnya rozhdeniya M.I.Kuzina.* 2016; 314—316. [in Russian]
14. Dabbas N., Chand M., Pallett A. Have the organisms that cause breast abscess changed with time? — Implications for appropriate antibiotic usage in primary and secondary care. *Breast J* 2010; 16: 412—415.
15. Perales Palacios I. Diagnostic microbiology in mastitis. What do we know about counts and significant microorganisms? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; 7: 156—168.
16. Perez A., Orta L., Padilla E. CA-MRSA puerperal mastitis and breast abscess: A potential problem emerging in Europe with many unanswered questions *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 949—951.
17. Rodvold K.A., McConeghy K.W. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: Past, present, and future. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (Suppl 1): 20—27.
18. Yu H.J., Deng H., Ma J., Huang S.J., Yang J.M., Huang Y.F. et al. Clinical metagenomic analysis of bacterial communities in breast abscesses of granulomatous mastitis. *Int J Infect Dis* 2016; 53: 30—33.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Липатов Константин Владимирович — д. м. н., профессор кафедры общей хирургии Первого Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Комарова Елена Александровна — к. м. н., ассистент кафедры общей хирургии Первого Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Мирская Мария Александровна — врач-микробиолог, Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского, Москва

Хрупкин Валерий Иванович — д. м. н., профессор кафедры общей хирургии Первого Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Кириопина Мария Андреевна — студентка 4 курса лечебного факультета Первого Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва