

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ СРЕДСТВАМ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН

*Г. В. Ершов, П. А. Крупнов*

*Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-I,  
Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

Была изучена структура и профиль резистентности к антибактериальным препаратам возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. На основании выявленного профиля резистентности обоснованы режимы антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.

*Ключевые слова:* воспалительные заболевания органов малого таза.

## ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF SIGNIFICANT PATHOGENS OF INFLAMMATORY DISEASES OF PELVIC ORGANS IN WOMEN

*G. V. Ershov, P. A. Krupnov*

The article presents data on the spectrum and level of resistance of significant pathogens of inflammatory diseases of pelvic organs in women. Regimens of antimicrobial therapy of inflammatory diseases of pelvic organs in women are recommended according to the findings of local level of resistance to antibiotics of significant pathogens.

*Key words:* inflammatory diseases of pelvic organs.

Основную роль в этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин играют инфекционные агенты, передающиеся половым путем. Поэтому большинство исследований было направлено на выделение и изучение свойств именно такой флоры. Результатом этих исследований в настоящее время являются неоспоримые доказательства этиологической значимости при ВЗОМТ таких микроорганизмов, как *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamidia trachomatis* [2, 6, 7]. Роль условно-патогенных микроорганизмов, в норме колонизирующих нижние отделы полового тракта женщин, в этиологии ВЗОМТ изучена недостаточно.

Известно, что структура возбудителей ВЗОМТ может существенно различаться в разных регионах мира [1, 3, 4]. Кроме того, показано, что в разных регионах возбудители ВЗОМТ могут проявлять и различный уровень резистентности к рекомендуемым для лечения этой патологии антибактериальным препаратам [1, 3, 5, 10, 11, 14]. Это подтверждается и неодинаковой клинической эффективностью одних и тех же режимов антибактериальной терапии ВЗОМТ в различных регионах [9, 12, 13, 15].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение структуры и профиля резистентности возбудителей ВЗОМТ, обоснование режимов антибактериальной терапии ВЗОМТ с учетом выявленной структуры и профиля резистентности.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в дизайне проспективного лабораторного исследования, определялась

структура возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза, а также спектр резистентности возбудителей к антимикробным средствам. В исследование были включены пациентки 16—60 лет, госпитализированные с острыми ВЗОМТ и обострениями хронических ВЗОМТ в гинекологические отделения Отделенческой клинической больницы ст. Волгоград I и Клинической больницы № 7 с 2001 по 2004 г. Наличие воспалительного заболевания предполагалось при обнаружении трех основных признаков (болезненность внизу живота, болезненность придатков матки при пальпации и болезненность при тракциях шейки матки), а также двух и более вспомогательных критериев (аксиллярная температура более 38,3 °С, патологические выделения из цервикального канала или влагалища, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение уровня С-реактивного белка). Верификация диагноза ВЗОМТ проводилась при помощи трансвагинального ультразвукового исследования (наличие утолщенных заполненных жидкостью маточных труб, свободной жидкости в малом тазу или тубоовариального образования), а также характерных лапароскопических находок, свидетельствующих о наличии ВЗОМТ. Все больные на момент включения в исследование не получали антибактериальную терапию, или им проводилось лечение не более 1 суток. В качестве приемлемых образцов для бактериологического исследования рассматривался материал, взятый во время оперативного вмешательства (открытый или лапароскопический доступ): выпот в брюшную полость, содержимое маточных труб, образцы тканей резецируемых маточных труб и яичников, а также материал, полученный при пункции Дугласового пространства.

Кроме того, с учетом основного (интраканаликулярно) пути распространения инфекции было допустимо исследование образцов, полученных из цервикального канала и полости матки. Все полученные образцы незамедлительно доставлялись в бактериологическую лабораторию. Исследование было направлено на выделение и идентификацию следующих потенциальных патогенов: грамположительных кокков (стафилококки, стрептококки, энтерококки), грамотрицательных аэробных (в том числе неферментирующих) бактерий, а также анаэробов.

Идентификация аэробных грамположительных кокков, грамотрицательных аэробных ферментирующих бактерий производилась обычными рутинными методами на основании морфологических, культуральных и биохимических свойств микроорганизмов. Для идентификации аэробных грамотрицательных неферментирующих бактерий применялись коммерческие тест-системы Oxi/Ferm Tube Test (Becton Dickinson).

Методика постановки и интерпретация полученных результатов определения чувствительности выделенной аэробной флоры производилась при помощи диско-диффузионного метода согласно стандартам Национального комитета по клиническому и лабораторным стандартам США (NCCLS) 2001 г.

Обработка результатов определения чувствительности микробов к антимикробным веществам (МПК) производилась с помощью программы мониторинга за антибиотикорезистентностью, предложенной Всемирной организацией здравоохранения WHONET 5.1, позволяющей рассчитать количество чувствительных, умеренно-резистентных, резистентных штаммов, МПК50, МПК90, диапазон МПК и распределение МПК. В соответствии с общепринятой практикой к резистентным относятся как резистентные, так и умеренно-резистентные штаммы. МПК50 и МПК90 — это концентрации антибиотика, подавляющие рост 50 и 90 % исследованных штаммов, соответственно. Диапазон МПК — это промежуток между наименьшим и наибольшим значением МПК. Распределение МПК — это количество штаммов с определенными значениями внутри диапазона МПК.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего обследовано 439 женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, поступивших на стационарное лечение за период с ноября 2001 г. по октябрь 2004 г.

Средний возраст больных составил (29,7 ± 8,9) лет (от 15 до 61 года). У 82,9 % (364) больных был установлен диагноз «обострение хронического сальпингоофорита». Количество пациенток с острым сальпингоофоритом составило 1,4 % (6), с обострением хронического метроэндометрита — 7,1 % (31), с острым метроэндометритом — 5,5 % (24), больных с тубоовариальным образованием было 3,2 % (14) (рис. 1).

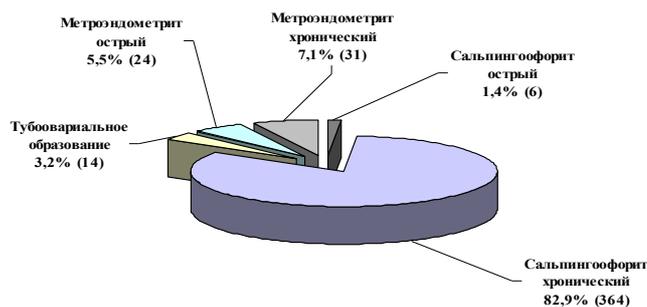


Рис. 1. Нозологическая структура воспалительных заболеваний органов малого таза у больных, включенных в исследование

В рамках исследования получено и проанализировано 458 различных биологических образцов (рис. 2). Из них основную часть составили образцы, полученные из цервикального канала — 72,1 % (330), 14 % (64) образцов были получены из полости матки, 3,9 % (18) — при пункции Дугласова пространства. Во время проведения оперативных вмешательств по поводу ВЗОМТ производилось взятие выпота брюшной полости — 4,4 % (20) образцов и образцов резецированных тканей яичников и маточных труб — 3,9 % (18). При этом часть полученного материала (по 12 образцов тканей и выпота в брюшную полость) была забрана при проведении лапароскопических операций. Помимо этого у незначительной части пациенток исследовалась кровь на стерильность, что составило 1,7 % (8) образцов.

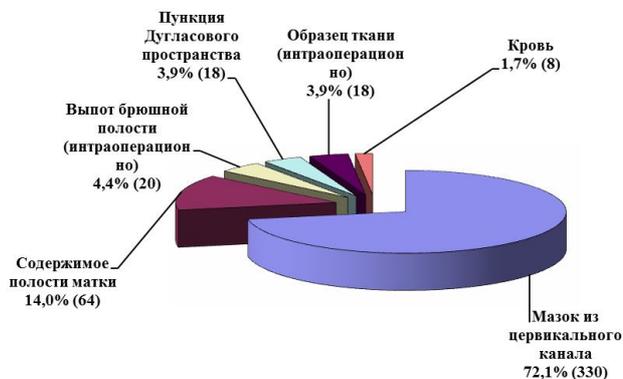


Рис. 2. Виды биологических образцов, исследованных у больных с ВЗОМТ

Из исследованных образцов всего получено 499 изолятов. Только у 158 пациенток были получены изоляты микроорганизмов (всего 202 штамма), которые были расценены как этиологически значимые. У остальных (281 пациентки) рост микроорганизмов из полученного материала отсутствовал или образец был контаминирован нормальной микрофлорой.

В структуре выделенных патогенов (рис. 3) преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae* — 33,2 % (*Escherichia coli* — 59 штаммов, *Klebsiella oxytoca* — 3 штамма, *Proteus mirabilis* — 2 штамма и по одному штамму *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* и *Enterobacter gergoviae*). Выделенные штам-

мы энтерококков в основном представлены *E. faecalis* — 38 штаммов и 2 штамма — *E. faecium*. Анаэробы представлены в основном грамотрицательными бактериями: *Fusobacterium spp.* (18 штаммов), группой *Bacteroides ureolyticus* (10 штаммов), *Prevotella spp.* (6 штаммов) и *Porphyromonas spp.* (2 штамма). Кроме этого был выделен 1 штамм, являющийся грамположительным кокком (*Peptostreptococcus spp.*). Основную часть среди стафилококков занимают коагулазо-негативные штаммы (*Staphylococcus epidermidis* — 16 штаммов и по одному штамму *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus coagulase negative*). *Staphylococcus aureus* было выделено всего 2 штамма. Незначительная часть пришлась на долю аэробных грамотрицательных неферментирующих бактерий было выделено по одному штамму *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putrefaciens* и *Flavobacterium spp.* Штаммы пневмококка были выделены у одной пациентки из пункта Дугласова пространства и образца ткани.

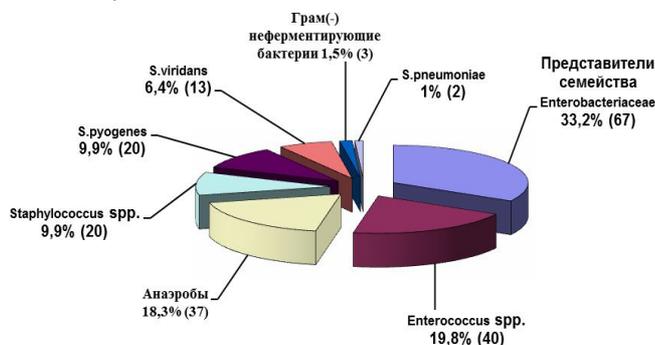


Рис. 3. Структура патогенов, выделенных у больных с ВЗОМТ

Выделенные штаммы *E. coli* продемонстрировали высокий уровень резистентности практически ко всем протестированным антибактериальным препаратам. Минимальный уровень резистентности наблюдается у аминогликозидов (рис. 4). Неожиданным оказался более высокий процент резистентных штаммов к амикацину, нежели к гентамицину. Микроорганизмов, резистентных и промежуточно-резистентных к ингибитор-защищенным пенициллинам (ко-амоксиклаву), было соответственно 7 (11,9 %) и 10 (16,9 %) штаммов. Все эти штаммы были продуцентами ESBL.

Практически все протестированные антибактериальные препараты показали низкую активность в отношении стафилококков (рис. 5).

Так же, как и изоляты *E. coli*, выделенные штаммы стафилококков продемонстрировали высокий уровень резистентности к пенициллинам, тетрациклинам и ко-тримоксазолу. Обращает на себя внимание, что половина всех выделенных штаммов — метициллин-резистентны.

Достаточно высокую резистентность стафилококки продемонстрировали к аминогликозидам и фторхинолонам. Резистентность к этим группа антибактериальных препаратов была выявлена у штаммов, резистентных к оксациллину.

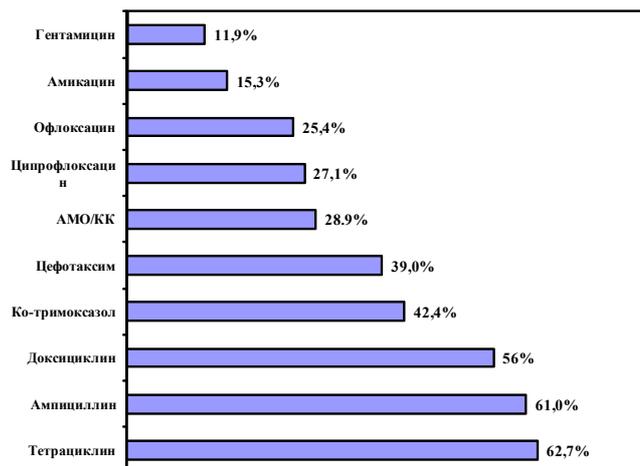


Рис. 4. Нечувствительные (резистентные и промежуточно-резистентные) штаммы *E. coli* ( $n = 59$ ) (АМО/КК — амоксициллин/клавулановая кислота)

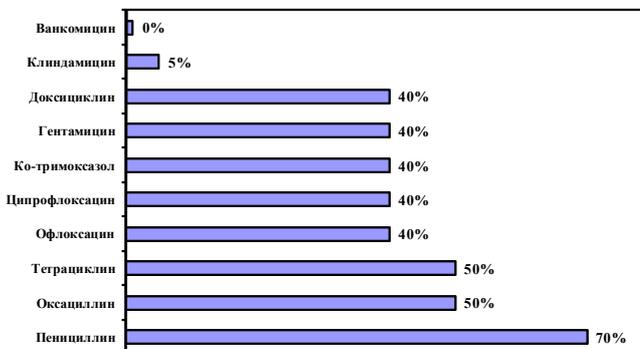


Рис. 5. Нечувствительные (резистентные и промежуточно-резистентные) штаммы *Staphylococcus spp.* ( $n = 20$ )

Неожиданным оказался низкий уровень резистентности к клиндамицину (в том числе и метициллин-резистентных штаммов). Не было выделено ванкомицин-резистентных штаммов стафилококков.

Среди всех протестированных изолятов *Enterococcus spp.* (рис. 6) не было ни одного штамма, резистентного к пенициллину. Был установлен высокий уровень резистентности к тетрациклину (25 нечувствительных штаммов из 40 штаммов) и доксициклину (22 из 40). У 12,8 % выделенных штаммов выявлен высокий уровень резистентности к гентамицину.

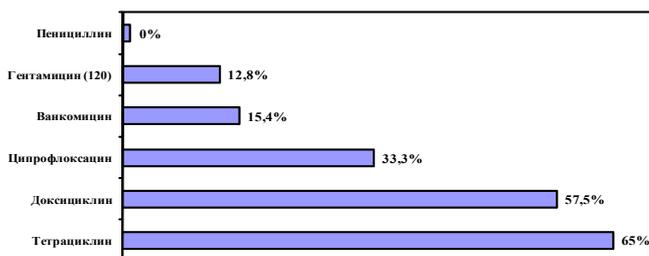


Рис. 6. Нечувствительные (резистентные и промежуточно-резистентные) штаммы *Enterococcus spp.* ( $n = 40$ )

В структуре возбудителей ВЗОМТ *S. pyogenes* и *S. viridans* суммарно составляют 16,3 % от всех выделенных изолятов. Наиболее низкий уровень резистентности выделенные штаммы продемонстрировали к офлоксацину и клиндамицину (рис. 7).

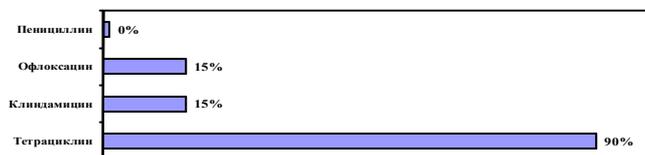


Рис. 7. Нечувствительные (резистентные и промежуточно-резистентные) штаммы *S. pyogenes* ( $n = 20$ )

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало немаловажную роль условно-патогенной флоры в развитии ВЗОМТ. Помимо гонококков и хламидий в структуре возбудителей ВЗОМТ представлены микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (главным образом, *E. coli*), энтерококки и анаэробная флора.

Чувствительность выделенных штаммов к антибактериальным препаратам свидетельствует о высоком уровне резистентности к пенициллинам и цефалоспорином (почти треть штаммов энтеробактерий являются продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра действия и половина стафилококков — метициллин-резистентны). Данное обстоятельство обуславливает необходимость ограниченного использования пенициллинов (включая ингибитор-защищенные) и цефалоспоринов в лечение ВЗОМТ и поиск более эффективных схем антибактериальной терапии этого заболевания.

Учитывая существенную роль *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* в этиологии ВЗОМТ и высокую чувствительность этих возбудителей к гентамицину, а также значительное число выделенных стафилококков, чувствительных к клиндамицину, использование комбинации клиндамицин + гентамицин + доксициклин следует признать рациональной. Этот режим антимикробной терапии обладает высокой эффективностью также в отношении гонококков, анаэробных возбудителей и *C. trachomatis* (благодаря добавлению доксициклина). Однако применение режима традиционно ограничено из-за высокого риска развития нежелательных явлений и, вследствие этого, невысокой приверженности больных лечению.

Отсутствиестораживающих данных о росте резистентности гонококков к фторхинолонам в России сохраняет возможность их использования в качестве терапии первой линии в лечении ВЗОМТ. Офлоксацин продемонстрировал достаточно высокую активность в отношении ключевых возбудителей ВЗОМТ, за исключением анаэробной флоры. Использование комбинированной терапии офлоксацин + метронидазол может рассматриваться в качестве оправданной стартовой эмпирической терапии данного заболевания.

Появление новых антибактериальных средств (в частности, фторхинолонов активных в отношении атипичных возбудителей и анаэробов) делает теоретически возможным проведение монотерапии ВЗОМТ у женщин. Несмотря на отсутствие ВЗОМТ в перечне официальных показаний к применению моксифлоксацина, данный антибиотик обладает сходной антимикробной активностью с комбинацией офлоксацин + метронидазол и может использоваться в виде ступенчатой терапии. Гипотетически моксифлоксацин может обладать преимуществами, связанными с лучшим профилем безопасности препарата и лучшей переносимостью курсовой терапии. Данные об эффективности применения данного антибиотика при ВЗОМТ ограничены.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Занько С. Н., Косинец А. Н., Супрун Л. Я. Хронические воспалительные заболевания придатков матки. — Витебск, 1998. — 168 с.
2. Яглов В. В. // Гинекология. — 2001. — Т. 1, № 3.
3. Banwat E. B., Audu E. S., Egah D. Z. // Int. J. Antimicrob. agents. — 2002. — Vol. 20 (5). — P. 366—374.
4. Baveja G., Saini S., Sangwan K., Arora D. R. // J. Commun. dis. — 2001. — Vol. 33 (2). — P. 121—125.
5. Bygdeman S. M., Ruden A. K., Jonsson A., et al. // Int. J. STD. AIDS. — 1993. — Vol. 4 (1). — P. 33—40.
6. CDC: 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases // MMWR. — 1998. — Vol. 49. — P. 833.
7. CDC: Fluoroquinolone-resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, Hawaii, 1999 // MMWR. — 2000. — Vol. 49. — P. 833.
8. Chaudhry R., Thakur R., Talwar V., Aggarwal N. // Indian. J. pathol. microbiol. — 1996. — Vol. 39 (2). — P. 115—120.
9. Dodson M. G. // Drugs Exp. Clin. Res. — 1992. — Vol. 18 (4). — P. 129—139.
10. Hasselquist M. B., Hillier S. // Sex. Transm. Dis. — 1991. — Vol. 18 (3). — P. 146—149.
11. Joesoef M. R., Knapp J. S., Idajadi A., et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1994. — Vol. 38 (11). — P. 2530—2533.
12. Kosseim M., Ronald A., Plummer F. A., et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1991. — Vol. 35. — № 8. — P. 1651—1656.
13. McGregor J. A., Crombleholme W. R., Newton E., et al. // Obstet. gynecol. — 1994. — Vol. 83. — № 6. — P. 998—1004.
14. Rice R. J. // Cleve Clin. J. Med. — 1992. — Vol. 59 (1). — P. 97—98.
15. Walker C. K., Kahn J. G., Washington E. A., et al. // J. Infect. Dis. — 1993. — Vol. 168. — P. 969.

## Контактная информация

**Ершов Георгий Владимирович** — кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, заведующий гинекологическим отделением НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-I ОАО «РЖД», e-mail: ershovgw@yandex.ru