

УДК 618.1-089.168.1-085

Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин

Г.В. Ершов, Д.Н. Бочкарев, И.В. Смоленов

Отделенческая клиническая больница ст. Волгоград-1, Волгоград, Россия

Проведено микробиологическое обследование 188 женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) с целью определения этиологической структуры и антибиотикорезистентности возбудителей ВЗОМТ, не относящихся к микроорганизмам, передающихся преимущественно половым путем. Материалом для исследования (204 образца) было отделяемое из цервикального канала (48,5%), аспират из полости матки (29,9%), аспират при пункции Дугласова пространства (8,8%) и интраоперационный материал (12,8%). Рост микроорганизмов отсутствовал в 112 образцах. Структура выделенной микрофлоры была следующей: представите-

ли семейства *Enterobacteriaceae* (преимущественно *E. coli*) – 41 (35,9%), *Streptococcus* spp. – 23 (20,2%), *Enterococcus faecalis* – 13 (11,4%), *Staphylococcus* spp. – 12 (10,5%). Анаэробы (20,2%) представлены в основном грамотрицательными бактериями (*Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.). Основными выявленными проблемами антибиотикорезистентности были продукция β -лактамаз расширенного спектра у энтеробактерий (39%) и метициллинорезистентность у *Staphylococcus* spp. (50%).

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, этиология, антибиотикорезистентность.

Etiological Structure and Antimicrobial Resistance of Pathogens Isolated from Women with Pelvic Inflammatory Diseases

Ershov G.V., Botchkarev D.N., Smolenov I.V.

Regional Clinical Hospital Volgograd-1, Volgograd, Russia

The aim of the study was to investigate the etiological structure and antimicrobial resistance of pathogens other than *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis* isolated from women with pelvic inflammatory diseases. One hundred eighty eight women with pelvic inflammatory disease (PID) were examined. Specimens for culture (n=204) were: cervical swabs (48.5%), uterine aspirate (29.9%), punctate of rectouterine pouch (8.8%) and intraoperative material (12.8%). No significant growth were observed in 112 specimens. *Enterobacteriaceae* (predominantly

E. coli) were found in 41 (35.9%) specimens, *Streptococcus* spp. – in 23 (20.2%), *E. faecalis* – in 13 (11.4%), *Staphylococcus* spp. – in 12 (10.5%) specimens. Anaerobic bacteria (predominantly *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.) were cultured from 20.2% of specimens.

The main problems of antimicrobial resistance in isolated microorganisms detected were ESBL production in *Enterobacteriaceae* (39%), and methicillin resistance in *Staphylococcus* spp. (50%).

Key words: pelvic inflammatory diseases, etiology antimicrobial resistance.

Контактный адрес:

Дмитрий Николаевич Бочкарев

Эл. почта: bochkar.lab@mail.ru

В группу *воспалительных заболеваний органов малого таза* (ВЗОМТ) включают эндометрит, сальпингит, tuboовариальные абсцессы, пельвиоперитонит и сочетание вышеуказанных патологий [1]. В США ежегодно регистрируются свыше 1 млн случаев острого сальпингита, причем около 20% из них подлежат госпитализации. ВЗОМТ являются наиболее частой гинекологической причиной обращения за неотложной помощью. По поводу данной группы заболеваний в США ежегодно регистрируется 2,5 млн амбулаторных визитов, от 125 до 150 тыс госпитализаций и 100 тыс хирургических вмешательств [2–4]. В России число пациентов с сальпингоофоритом в 1997 г. составило 1206,1 на 100 тыс женщин, а в 1999 г. – 1360,6. По сравнению с 1993 г. рост заболеваемости воспалительными заболеваниями придатков матки составил 67% [5].

Neisseria gonorrhoeae – первый микроорганизм, участие которого было доказано в развитии ВЗОМТ. Приблизительно у 15% женщин с гонококковой инфекцией цервикального канала развивается ВЗОМТ [6–8]. Каких-либо специфических симптомов и признаков, позволяющих отличить случаи развития ВЗОМТ на фоне гонококковой инфекции от инфекции другой этиологии, не существует. Тем более что гонококковая инфекция цервикального канала во многих случаях протекает бессимптомно, чем объясняется либо отсутствие лечения, либо его позднее назначение. В целом, *N. gonorrhoeae* является причиной около трети всех случаев ВЗОМТ [6–9].

Роль *Chlamydia trachomatis* как возбудителя ВЗОМТ признана с середины 70-х годов XX века. Хламидии обнаруживаются в более 30% случаев ВЗОМТ [10]. Как и при гонококковом цервиците, около 15% хламидийной инфекции цервикального канала приводит к развитию ВЗОМТ [11].

Согласно данным исследования, проведенного в Китае, частота выделения *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* при ВЗОМТ составила 6,9% и 4,6% соответственно [12].

На основании данных исследования, проведенного в Швеции, сделано заключение, что частота случаев ВЗОМТ, связанных с гонококковой инфекцией, имеет тенденцию к снижению, в то время как частота случаев негонококковых ВЗОМТ увеличивается [13]. Однако это вероятнее всего связано не с изменением этиологической структуры возбудителей ВЗОМТ, а с увеличением диагностических возможностей.

Таким образом, не вызывает сомнения, что наиболее важную роль в развитии ВЗОМТ играют возбудители инфекций, передаваемых половым путем,

в первую очередь *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*. Однако ряд других микроорганизмов, среди них – представители вагинальной микрофлоры, такие как грамположительные и грамотрицательные анаэробы, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, и представители семейства *Enterobacteriaceae* – также имеют определенное значение в этиологии ВЗОМТ [1].

В ранее проведенных исследованиях у пациенток с ВЗОМТ из клинического материала были выделены стрептококки групп А и В, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Haemophilus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Peptococcus* sp. и *Peptostreptococcus* spp. [8, 14]. Более поздние исследования подтвердили данные о возможной связи *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes* с ВЗОМТ [15]. В этих исследованиях показано, что среди пациенток с ВЗОМТ, вызванных гонококком, смешанная полимикробная инфекция составила около 35%.

Согласно исследованиям, проведенным в Индии в одном регионе, количество клинических образцов, из которых выделено несколько микроорганизмов, составляло 43,2%. Преобладающими микроорганизмами среди аэробов были коагулазонегативные стафилококки, *E. coli* и *Staphylococcus aureus*, среди анаэробов грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы были представлены в равном соотношении [16]. В другом регионе Индии количество микробных ассоциаций достигало 62,7%. Преобладающими аэробными микроорганизмами были коагулазонегативные стафилококки, *E. coli* и *Enterococcus faecalis*, а наиболее часто выделяемыми анаэробами были пептострептококки и представители рода *Bacteroides* [17]. Согласно исследованиям, проведенным в Калифорнийском университете [18], у 30% обследованных женщин с ВЗОМТ были выделены аэробные и/или анаэробные бактерии, тогда как, по данным исследователей Техасского университета, у 95% обследованных ими пациенток были выделены аэробные и у 38% – анаэробные микроорганизмы [19]. В исследованиях, проведенных в Испании, доля *E. coli* в структуре патогенов составила 15,2% [20]. Данные исследователей из Финляндии [21] свидетельствуют, что наиболее значимыми аэробными микроорганизмами у пациенток с ВЗОМТ были *E. coli* и *H. influenzae*. Доля выделенных анаэробных микроорганизмов по результатам исследования, проведенного в Венгрии, составила 30% [22], а доля стрептококков и энтерококков – 17% и 9% соответственно. Интересны данные, собранные Национальным комитетом Франции по пневмококковым инфекциям, согласно которым 0,9% всех полученных штаммов пнев-

мококков за период с 1992 по 1996 гг. были выделены из полового тракта женщин с ВЗОМТ [23].

Большое разнообразие потенциальных возбудителей, вызывающих ВЗОМТ у женщин, требуют пристального внимания и оценки как значения каждого из них в отдельности, так и различных их сочетаний для разработки режимов рациональной антибактериальной терапии.

Цель настоящего исследования – изучение региональной структуры и резистентности возбудителей ВЗОМТ, не передающихся половым путем.

Материалы и методы

В исследование включали пациенток, госпитализированных в гинекологические отделения стационаров Волгограда в 2001–2002 гг., с амбулаторно возникшими острыми или обострениями хронических ВЗОМТ.

Наличие ВЗОМТ предполагалось при обнаружении следующих основных признаков: болезненность при пальпации в нижней части живота, при влагалищном исследовании, пастозность и увеличение размеров придатков матки, болезненность при тракциях шейки матки, а также наличие двух или более вспомогательных критериев: аксиллярная температура более 38,3° С, патологические выделения из цервикального канала или влагалища, повышение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка. Верификация диагноза ВЗОМТ проводилась при помощи трансвагинального ультразвукового исследования, а также при наличии характерных лапароскопических находок (воспалительные образования придатков матки, спаечный процесс в малом тазу, непроходимость, гиперемия, отечность и инфильтрация маточных труб), свидетельствующих о наличии ВЗОМТ [1].

Все больные на момент включения в исследование либо не получали антибактериальную терапию, либо она проводилась в течение не более одних суток.

В настоящей работе не проводилось выделение *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, исходя из доказанной их роли в возникновении ВЗОМТ у женщин и развитии их осложнений.

Приемлемыми образцами для бактериологического исследования считался материал, полученный во время оперативного вмешательства (открытый или лапароскопический доступ), а также материал, полученный при пункции Дугласова пространства: выпот в брюшную полость, содержимое маточных труб, образцы тканей резецируемых маточных труб и яичников [24, 25]. Кроме того проводилось исследование образцов, полученных из цервикального канала и полости матки [16, 17, 24, 25]. Перед культуральным исследованием образцов, полученных

из цервикального канала или полости матки, нативный материал окрашивали по Граму. Результаты исследования мазка, окрашенного по Граму, использовали в дальнейшем для интерпретации роста колоний микроорганизмов на чашках первичного посева [24].

При отсутствии лейкоцитов в мазке и значительном количестве морфологических типов микроорганизмов в мазке и колоний на чашках первичного посева считалось, что данный образец взят с нарушением техники забора материала и/или контаминирован влагалищной микрофлорой. Дальнейшая работа с такими образцами не проводилась.

При исследовании образцов, полученных во время оперативного вмешательства (выпот в брюшную полость, образцы тканей маточных труб или яичников) или при пункции Дугласова пространства, идентифицировались и учитывались как значимые все микроорганизмы, выросшие в чистой культуре.

Идентификация аэробных грамположительных кокков, грамотрицательных аэробных ферментирующих бактерий проводилась 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, США).

Культивирование анаэробных микроорганизмов осуществлялось с использованием анаэроостатов и газогенерирующих пакетов (Difco, Becton Dickinson, США).

Идентификацию микроорганизмов проводили до вида, при невозможности – до рода.

Определение чувствительности выделенной аэробной флоры к антибиотикам при помощи диско-диффузионного метода и интерпретация полученных результатов проводились согласно стандартам Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS) [26]. Использовались агар Мюллера–Хинтон (Becton Dickinson, США; bioMerieux, Франция), диски с антибиотиками (Becton Dickinson, США; bioMerieux, Франция). Контроль качества методики постановки чувствительности, качества используемых реагентов (сред и дисков с антибиотиками) производился при помощи контрольных штаммов Американской коллекции типовых культур (АТСС). Использовались контрольные штаммы *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. pneumoniae* ATCC 49619.

Для фенотипической детекции бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL) у представителей се-

мейства *Enterobacteriaceae* использовался метод двойных дисков [26, 27].

Выбор антибактериальных препаратов для определения чувствительности микроорганизмов проводился с учетом выделенного микроорганизма. Для анаэробной микрофлоры определение чувствительности не проводилось. Резистентные и промежуточно-резистентные микроорганизмы были объединены в группу нечувствительных штаммов.

Полученные данные анализировались с помощью программы мониторинга за антибиотикорезистентностью, предоставленной Всемирной организацией здравоохранения WHONET 5.1.

Результаты исследования

Всего обследовано 188 женщин с ВЗОМТ, их средний возраст составил $30 \pm 9,5$ лет (от 15 до 52 лет). Среди них пациенток с обострением хронического сальпингофорита было 154 (81%), с острым сальпингофоритом – 1 (<1%), с обострением хронического метроэндометрита – 10 (5%), с острым метроэндометритом – 16 (9%), пациенток с тубоовариальным образованием было 7 (4%) (рис. 1).

У женщин, включенных в исследование, в целом проанализировано 204 различных образца (рис.2). Из них 99 (48,5%) составили образцы, полученные из цервикального канала, 61 (29,9%) исследованный образец был получен из полости матки, 44 (21,6%) образца были представлены материалом, полученным при пункции Дугласова пространства или отобранным при проведении оперативного вмешательства (выпот в брюшную полость, образцы резецируемых тканей яичников и маточных труб).

Состав выделенных микроорганизмов

Из исследованных образцов было выделено 226 штаммов. Причем в 49,6% образцов рост микроорганизмов отсутствовал или образец был контаминирован посторонней микрофлорой. Из 40,2% образцов была выделена аэробная грамположительная (стафилококки, стрептококки, энтерококки) и грамотрицательная (представители семейства *Enterobacteriaceae*, неферментирующие бактерии) микрофлора. Остальные 10,2% штаммов были представителями анаэробной микрофлоры. Большинство анаэробных микроорганизмов (17 из 23 изолятов) были выделены из материала, полученного при проведении оперативного вмешательства (образцы резецированных тканей), пункции Дугласова пространства или из полости матки. У 23 пациенток из клинического материала были выделены по 2 клинически значимых штамма различных микроорганизмов, причем у 11 из них это было сочета-

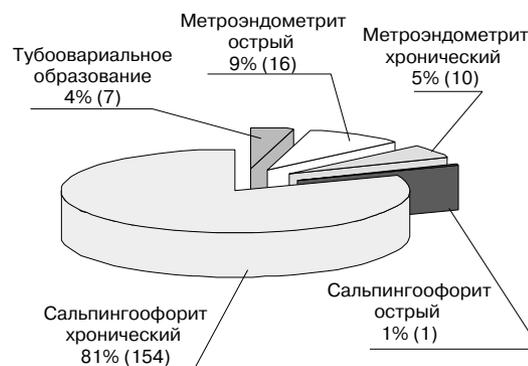


Рис. 1. Структура воспалительных заболеваний пациенток, включенных в исследование

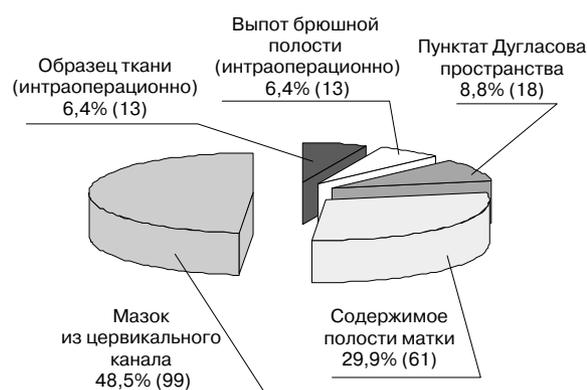


Рис. 2. Источники получения исследованных образцов

ние анаэробов и аэробов. У 10 пациенток были выделены по два различных штамма аэробных микроорганизмов, у 2 – сочетания анаэробов.

В структуре выделенной микрофлоры (рис. 3) преобладали (35,9%) представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli* – 35 штаммов, *Klebsiella oxytoca* – 3 и по 1 штамму *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* и *Enterobacter gergoviae*). На долю стрептококков и анаэробных микроорганизмов пришлось по 20,2%. Штаммы пневмококка были выделены у одной пациентки из пунктата Дугласова пространства и биопсийного материала. Анаэробы были представлены в основном грамотрицательными бактериями: *Fusobacterium* spp. (11 штаммов), *Bacteroides urealyticus* (6 штаммов), *Prevotella* spp. (4 штамма) и *Porphyromonas* spp. (1 штамм). Кроме того был выделен 1 грамположительный

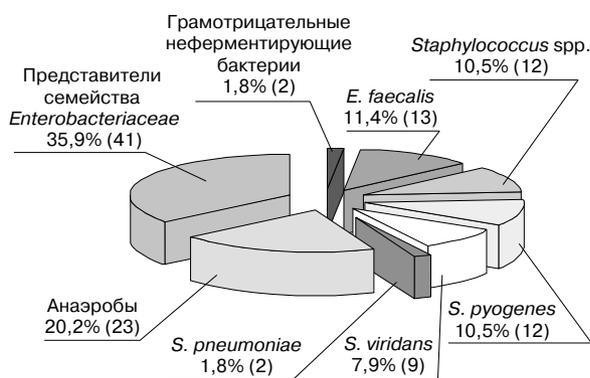


Рис. 3. Структура выделенной микрофлоры

анаэробный кокк – *Peptostreptococcus* spp. Энтерококки были представлены одним видом – *Enterococcus faecalis* (13 штаммов). Среди стафилококков наиболее часто выделялись коагулазонегативные штаммы (*S. epidermidis* – 8 штаммов и *S. haemolyticus* – 2 штамма), а *S. aureus* был представлен всего 2 штаммами. Аэробные грамотрицательные неферментирующие бактерии выделялись редко: по 1 штамму *Pseudomonas fluorescens* и *Flavobacterium* spp.

Чувствительность к антибиотикам

Enterobacteriaceae

Определение чувствительности выделенных представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *E. gergoviae*) выявило высокую частоту резистентности к тетрациклинам (тетрациклину и доксициклину), ампициллину, ингибиторозащищенным пенициллинам, цефалоспорином (цефазолин, цефотаксим, цефоперазон) и ко-тримоксазолу (рис. 4). Высокая частота резистентности к цефалоспорином I–III поколений обусловлена наличием штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). Количество штаммов, продуцирующих эти ферменты, составило 39% (16 из 41 протестированных представителей семейства *Enterobacteriaceae*). Доля нечувствительных к фторхинолонам (ципрофлоксацину и офлоксацину) штаммов составила 19,5% (8 штаммов). Наибольшую чувстви-

Рис. 4. Частота нечувствительности к различным антибиотикам штаммов (резистентные и промежуточно-резистентные) *Enterobacteriaceae* (n=41)

тельность микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* продемонстрировали к аминогликозидам: 1 изолят был промежуточно-резистентен к гентамицину, 5 – к амикацину.

Staphylococcus spp.

Большинство протестированных штаммов были резистентны к бензилпенициллину – 83,3%. Частота резистентности к оксациллину составила 50%. Из протестированных штаммов стафилококков по 40% были нечувствительны к гентамицину, ципрофлоксацину и тетрациклину, 33,3% – к ко-тримоксазолу. Не было выявлено штаммов, устойчивых к клиндамицину и ванкомицину.

Streptococcus spp.

Клиндамицин обладал относительно высокой активностью в отношении выделенных стрептококков (*S. pyogenes* и *S. viridans*). К нему были нечувствительны лишь 3 из 12 штаммов *S. pyogenes* и 1 из 9 штаммов *S. viridans*. Наименее активным из протестированных препаратов в отношении стрептококков оказался тетрациклин (все штаммы *S. pyogenes* и 4 из 9 штаммов *S. viridans* были резистентны). Все выделенные штаммы *Streptococcus* spp. были чувствительны к бензилпенициллину и ванкомицину. Из 12 штаммов *S. pyogenes* 1 был резистентен и 4 промежуточно-резистентны к офлоксацину. Протестированные 2 штамма *S. pneumoniae* были чувствительны к пенициллину, клин-

дамицину, офлоксацину и резистентны к ко-тримоксазолу.

Enterococcus spp.

Среди 13 протестированных изолятов *E. faecalis* не было ни одного штамма, резистентного к пенициллину, в то время как все штаммы были нечувствительны к ципрофлоксацину (3 – резистентны, 9 – промежуточно резистентны). К тетрациклину и доксициклину было нечувствительно по 5 из 13 штаммов. У 5 штаммов *E. faecalis* выявлен высокий уровень резистентности к гентамицину. Все штаммы были чувствительны к ванкомицину.

Обсуждение результатов

Понятие воспалительных заболеваний органов малого таза является собирательным [1, 5]. В него входят различные нозологические формы, в этиологии которых ведущую роль часто играют возбудители, передающиеся половым путем. Поэтому подавляющее большинство проведенных за последние десятилетия исследований в области этиологии и антибактериальной терапии ВЗОМТ было направлено на изучение именно этих возбудителей. Результатом этих исследований явились неоспоримые доказательства этиологической значимости при ВЗОМТ таких микроорганизмов, как *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* [1]. Однако накопленные данные свидетельствуют [1, 16, 17], что помимо вышеуказанных микроорганизмов в этиологии ВЗОМТ часто играют роль и микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенной флоре и в норме колонизирующие нижние отделы полового тракта женщин.

В ходе настоящего исследования анаэробы составили 20% от всех выделенных микроорганизмов в сравнении с 9,1% [17], 30% [22] и 38% [19] согласно данным, представленным в доступной литературе. Причем среди них преобладали грамотрицательные бактерии рода *Fusobacterium* spp. и *Bacteroides* spp., тогда как в других работах соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов было примерно одинаковым [16] или преобладали пептококки и пептострептококки [17]. Среди аэробных микроорганизмов преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae* (из них, как и в большинстве других исследований – *E. coli*), тогда как грамположительные микроорганизмы (стафилококки и энтерококки) выделялись относительно редко. В нашем исследовании также выделялись стрептококки (*S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*), что не противоречит данным литературы [1, 15, 22, 23].

Таким образом, значительную роль в развитии и поддержании воспаления при ВЗОМТ, помимо

N. gonorrhoeae и *C. trachomatis*, могут играть аэробные грамотрицательные бактерии (представители семейства *Enterobacteriaceae*), грамположительные аэробные кокки (стафилококки, стрептококки, энтерококки), а также анаэробная микрофлора.

Инфекционная этиология ВЗОМТ у женщин подразумевает в качестве этиотропной терапии использование антибактериальных препаратов. И в американских [1], и в европейских руководствах [28] при ВЗОМТ в качестве возможных вариантов терапии рассматриваются цефалоспорины II–III поколений (цефокситин, цефотетан, цефтриаксон), аминогликозиды (гентамицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин), клиндамицин, метронидазол и доксициклин. Официальные российские руководства, посвященные данному вопросу, в настоящее время отсутствуют, в связи с чем используемые в России схемы терапии часто являются неадекватными и не учитывают локальную ситуацию с антибиотикорезистентностью [5]. Так, например, в реальной клинической практике гинекологи г. Волгограда для терапии ВЗОМТ широко используют природные и полусинтетические пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, ампициллин/оксациллин), тетрациклин и ко-тримоксазол.

Основными проблемными с точки зрения антибиотикорезистентности возбудителями в ходе проведенного исследования являлись представители семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра, и метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus* spp. Это ставит под сомнение эффективность назначения при таких инфекциях монотерапии пенициллинами и цефалоспоридами.

Несмотря на то что гентамицин оказался наиболее активным препаратом в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, он проявляет низкую активность в отношении грамположительных микроорганизмов, анаэробов и гонококков, в связи с чем, как и другие аминогликозиды, не может считаться препаратом выбора для терапии ВЗОМТ.

В отношении грамположительной флоры достаточно высокой активностью обладал клиндамицин. Кроме того этот антибиотик обладает высокой активностью и в отношении анаэробных микроорганизмов, а в одном из исследований он продемонстрировал *in vitro* активность против *C. trachomatis*, сравнимую с активностью азитромицина [29].

Фторхинолоны продемонстрировали относительно невысокую активность *in vitro* в отношении выделенных патогенов. Однако, учитывая то, что

- рицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования. КМАХ 2001; 3:223-42.
28. Ross J.D.C. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease and perihepatitis. Int J STD AIDS 2001; 12(Suppl.3):84-8.
29. Rice R.J., Bhullar V., Mitchell S.H., Bullard J., Knapp J.S. Susceptibilities of *Chlamydia trachomatis* isolates causing uncomplicated female genital tract infections and pelvic inflammatory disease. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:760-2.
30. Schentag J.J., Gilliland K.K., Paladino J.A. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? Clin Infect Dis 2001; 15(Suppl 1):39-46.
31. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis 2002; 29:497-502.