

Джалилова А.Н., Царуева Т.В., Нураева Т.Ш.,  
Раджабова Ш.Ш., Джалилова Д.Н., Касумова А.М.

УДК 579.23:616.62-002-055.2]-08:616.98-07

DOI 10.25694/URMJ.2020.02.33

## Этиологическая структура и антибиотикорезистентность микробиоты при хроническом рецидивирующем цистите у женщин репродуктивного возраста с хламидийной инфекцией

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; г.Махачкала

Dzhalilova A.N, Tsarueva T.V., Nuraeva T.Sh., Radzhabova Sh.Sh. Dzhalilova D N., Kasumova A. M.

### Etiological structure and antibiotic resistance of microbiota in chronic recurrent cystitis in women of reproductive age with chlamydial infection

#### Резюме

Проведено комплексное обследование 52 женщин 3 раза в день в течение 3-х месяцев ин репродуктивного возраста с хламидийной инфекцией, осложненной циститом. В зависимости от применяемых методов лечения пациентки были распределены на две группы: основная и группа сравнения. Больные основной группы получали антибиотик фосфомицин (монурал) по 3 г. однократно в течении 14 дней, растительный препарат фитолизин NEFROCAPS по 1 капсуле и  $\alpha$  – адреноблокаторы, а пациенткам группы сравнения были назначены фосфомицин по той же схеме и  $\alpha$  – адреноблокаторы. Результаты лечения оценивали через 1,3 и 6 месяцев от начала терапии. У пациенток основной группы субъективные и объективные показатели регрессировали раньше и при бактериологическом исследовании мочи отмечен был позитивный эффект, чем у женщин группы сравнения. Эпизоды рецидивов у пациенток, получавших комплексную терапию в 2 раза реже, чем у больных, леченных эмпирически

**Ключевые слова:** пациентки, репродуктивный возраст, хламидийная инфекция, цистит, фософомицин, фитолизин

#### Summary

A comprehensive examination of 52 women performed 3 times a day for 3 months of reproductive age with a chlamydial infection complicated by cystitis. Depending on the treatment methods used, the patients divided into two groups: the main and the comparison group. Patients of the main group received the antibiotic fosfomycin (monural) for 3 g once for 14 days, the herbal preparation phytolysin NefroCaps 1 capsule and  $\alpha$ -blockers, and patients of the comparison group prescribed phosphomycin according to the same scheme and  $\alpha$ -blockers. Treatment results evaluated after 1.3 and 6 months from the start of therapy. In patients of the main group, subjective and objective indicators regressed earlier and a positive effect noted during bacteriological examination of urine than in women of the comparison group. Relapse episodes in patients receiving complex therapy 2 times less than in patients treated empirically

**Key words:** patients, reproductive age, chlamydial infection, cystitis, phosphosomycin, phytolysin

#### Введение

Инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин – одна из самых актуальных проблем современной урологии, что связано с широкой распространенностью и неадекватной терапией их [1]. Среди инфекций группы сравнения. Среди инфекций урогенитального тракта, передаваемых половым путем (ИППП) особое внимание специалистов с медицинского профиля занимает урогенитальный хламидиоз. В мире ежегодно регистрируется

около 92 млн больных урогенитальным хламидиозом [2]. В России заболеваемость инфекцией составила в 2014 году 46,9 случаев на 100 тысяч населения, у лиц в возрасте от 0 до 14 лет -0,7 случаев, у лиц в возрасте 15-17 лет – 45,8 случаев на 100 тысяч населения, у лиц старше 18 лет – 55, 2 случая на 100 тысяч населения [3]. Урогенитальный хламидиоз (УГХ) сопровождается воспалением слизистых оболочек и развитием воспалительных заболеваний органов урогенитального тракта [4], имеющие

тенденции к хроническому течению [5].

Следует отметить, что патогенез осложнений УГХ продолжает оставаться еще мало изученным и их диагностика и терапия представляет собой актуальную задачу практического здравоохранения [6]. Одним из основных компонентов лечения УГХ является антибактериальная терапия [7]. На эффективность лечения УГХ влияет наличие ассоциаций микроорганизмов (хламидий с условно-патогенной микробиотой), образующих в очаге воспаления «биопленки» [8]. Для терапии УГХ, осложненного воспалением мочевого пузыря (циститом) необходимо антибактериальную терапию дополнить фитопрепаратами и ферментом (для воздействия на биопленки). Фитопрепараты имеют много преимуществ по сравнению с лекарственными средствами иного происхождения, поскольку химическая природа их достаточно близка природе человеческого организма [10]. Назначение фитопрепаратов при инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта основано на их антимикробном, противовоспалительном, обезболивающем и мочегонном действиях [11]. Учитывая, что препараты растительного происхождения имеют широкий спектр действия, активны в отношении грамотрицательной и грамположительной микробиоты, устойчивой к антибиотикам, а также образование патогенными и условно-патогенными микроорганизмами в очаге воспаления ассоциаций (биопленки), нами для терапии наблюдаемых пациентов в комплексную терапию включены растительный препарат фитолизин NEFROCAPS и полифермента Вобензим в комплексной терапии пациенток с хламидийной инфекцией, осложненной циститом.

## Материалы и методы

В основу указанного исследования были положены данные обследования и лечения 52 женщин репродуктивного возраста (18-45 лет) с УГХ, осложненного циститом. Больные находились на амбулаторном и стационарном лечении в гинекологическом отделении родильного дома № 2 МЗ РД и женской консультации № 4. В зависимости от применяемых методов терапии пациентки были разделены на 2 группы: основная и сравнения. Женщины основной группы получали фосфомицин по 3 г однократно и пробиотик бифиформ по 2 капсулы два раза в день, фитолизин NEFROCAPS по 1 капсуле три раза в день в течении трех месяцев и полифермент вобензим (за 30' до еды) по 3 таблетки 3 раза в день 1 месяц и  $\alpha$ -адреноблокаторы. Пациентки группы сравнения принимали фосфомицин по 3 г однократно, пробиотик бифиформ по 2 капсулы два раза в день и  $\alpha$ -адреноблокаторы.

Критерии включения: УГХ, осложненный рецидивирующим хроническим бактериальным циститом. Диагноз заболевания установлен в соответствии с критериями Европейской ассоциации урологов (EAU) как проявляющееся двумя обострениями цистита в течении 6 месяцев или 3 с обострениями в течении года [9], выявление бактериурии и лейкоцитурии в начале наблюдения.

Критерии исключения: камни и опухоли мочевого пузыря, аномалии нижних мочевых путей, подозрение

на нейрогенный характер дисфункции нижних мочевых путей.

Методы исследования: всем пациенткам до начала терапии выполняли общий анализ крови и мочи, бактериологическое исследование 2-ой порции утренней мочи, УЗИ мочевого пузыря. Оценку выраженности симптомов цистита проводили на основании результатов анализа заполненных больным анкет «Шкала симптомов тазовой боли, учащенного мочеиспускания». Эффективность и безопасность проводимой терапии оценивали на основании субъективных и объективных критериев клинического статуса, данных лабораторного и инструментального методов исследования, эпизодов рецидивов. Обострение заболевания (цистита)- эпизод рецидива диагностировали при наличии клинических симптомов инфекции и лабораторных проявлений инфекционно-воспалительной патологии мочевого пузыря (бактериурия и лейкоцитурия).

При бактериологическом исследовании мочи были использованы дифференциально-диагностические и селективные питательные среды. Для культивирования условно-патогенной микробиоты семейства Enterobacteriaceae применили отечественные хромогенные питательные среды и микротест системы.

Диагностику внутриклеточных патогенов проводили серологическим (реакция иммуноферментного анализа (ИФА) и молекулярно-биологическим (ПЦР-полимеразная цепная реакция в режиме реального времени) методами.

«Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Международной Ассоциации (МАКМАХ версия – 2015- 02). Продукцию  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС, ESBL) детектировали с помощью метода «двойных дисков» согласно методическим указаниям МУК 4.2.1890-04. Гемолитическую активность выраженных культур оценивали на 5%-ном кровяном агаре по диаметру зоны гемолиза вокруг колоний в мм.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и STATISTICA 10. Для выявления статистических различий двух независимых выборок использовали критерий Х<sup>2</sup>, критерий Х<sup>2</sup> с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера.

## Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании культуры *E. coli* в основном изолировали из биоматериалов пациенток в возрасте 40-45 лет (78,6%). В монокультуре UPEC уропатогенные *E. coli* высевались из мочи пациенток в 64,5 % случаев, а в ассоциации с другими условно-патогенными микроорганизмами в 36,7%. В условиях стационара уринарные штаммы *E. coli* в составе ассоциаций выделялись в 46,8 % случаев, в поликлинической группе число ассоциаций составили только 23,8 %, при этом двух компетентные ассоциации встречались в подавляющем большинстве случаев. Доля ассоциантов с микробным числом  $\geq 105$  КОЕ/мл была достоверно выше в смешанной культуре со стационарными UPEC, чем с поликлиническими

(59,7 против 34,4;  $p \leq 0,05$ ).

Необходимо подчеркнуть, что ведущая этиологическая значимость бактерий семейства Enterobacteriaceae, в частности *E.coli* обусловлена их доминированием среди факультативно-анаэробной микрофлоры кишечника. По результатам микробиологического исследования пациенток основной группы бактериурию выявили у 8 женщин, а из группы сравнения – у 19. Среди инфекционных агентов лидировала *E. coli* (таблица 1).

Как видно из результатов, представленных в таблице 1, основными уропатогенами инфекционно-воспалительной патологии мочевого пузыря являются грамотрицательная микрофлора семейства Enterobacteriaceae.

Через 1 месяц после лечения бактериологическое исследование выявило снижение абсолютного числа штаммов как грамотрицательной микрофлоры. Через 3 месяца после терапии стерильные посевы были у 87,3 и 61,5 % соответственно основной группы сравнения.

Согласно данным дневников мочеиспускания у пациенток обеих групп имело место уменьшение среднего

объема мочеиспускания и увеличение его частоты относительно нормальных показателей. Спустя 3 месяца от начала терапии частота мочеиспускания у больных основной группы в 1,5 раза, через 6 месяцев – в 1,2 раза по сравнению с исходными данными, интенсивность болевого синдрома уменьшилась в 2,0 раза. Число рецидивов цистита за период наблюдения у женщин основной группы отмечено у 2-х, а в группе сравнения - у 8 больных.

При оценке антибиотикорезистентности микрофлоры инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта (мочевого пузыря) *E. coli* показала наибольшую чувствительность к фосфомицину (таблица 2).

Данные, представленные в таблице 2 указывают, что чувствительность выделенных штаммов микрофлоры к препаратам, рекомендованным Европейской Ассоциацией Урологов (EAU) для стартовой терапии инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта недостаточно высока. Наибольшую чувствительность *E.coli* показало к фосфомицину (96,4%), несколько меньшую к фторхинолонам. Низкой оказалась чувствительность *E.*

**Таблица 1** Спектр микрофлоры, выделенной из 2-ой порции утренней мочи. Пациенток с инфекционно-воспалительной патологией урогенитального тракта (n=52)

Микрофлора	% высеваемости
Грамотрицательные микроорганизмы из семейства Enterobacteriaceae: <i>Escherichia coli</i> (монокультура).	64,5
В ассоциации с другими микроорганизмами:	
<i>Klebsiella spp.</i>	36,7
<i>Proteus mirabilis</i>	17,4
<i>Serratia marcescens</i>	11,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5,7
Грамположительные микроорганизмы:	
<i>Enterococcus faecalis</i>	10,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,6
<i>Staphylococcus saprofiticus</i>	5,4

**Таблица 2.** Антибиотикочувствительность микрофлоры мочи пациенток с рецидивирующим хроническим бактериальным циститом

Возбудитель / Антибиотик	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Proteus spp</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Гентамицин	42,2	36,4	31,3	30,6	28,3	31,6	28,1	27,5
Ванкомицин	48,7	47,9	43,4	44,5	40,4	42,3	43,4	40,3
Амикацин	36,7	30,5	25,7	32,3	30,6	29,6	27,5	28,1
Меропенем	47,1	40,2	36,4	29,5	27,3	29,7	28,6	24,2
Импипенем	45,3	41,3	33,3	31,7	32,2	31,3	22,8	24,5
Ампцициллин	36,6	33,7	30,1	30,2	28,7	26,5	25,3	24,6
Карбенциллин	28,2	23,4	21,6	23,5	20,1	25,3	23,2	20,5
Цефтазидим	31,4	30,5	28,2	29,3	26,5	23,9	25,8	23,1
Неомицин	30,7	31,8	24,5	25,7	27,3	25,4	25,6	24,2
Офлоксацин	91,5	92,1	89,4	90,6	86,4	87,8	85,8	82,2
Ципрофлоксацин	93,2	91,4	92,5	90,9	83,2	86,5	84,4	79,5
Фосфомицин	96,4	94,6	91,4	92,3	90,1	90,4	89,5	88,3

coli к карбенициллину (28,2%) ампициллину (36,6%).

Таким образом, фосфомицин является препаратом выбора при терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей. Клиническая и микробиологическая эффективность фосфомицина повышается при комбинации его с фитопрепаратом фитолизина NEFROCAPS и полиферментом вобензим.

### Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что антибактериальная терапия является ведущей в комплексе с препаратами, обладающими полимодальным действием (фитопротекторы, ферменты). Резистентность к фосфомицину встречается относительно редко (1-4 %), что обусловлено наличием гена FOSB у грамположительных бактерий. Включение в комплексную терапию

ИМВП фитопрепаратов и ферментов улучшает антибактериальный, противовоспалительный и спазмолитический эффект. Пациентки с рецидивирующим бактериальным циститом комплексное лечение перенесли без осложнений и побочных эффектов. ■

*Джалилова Альбина Нурмагомедовна – асс. каф. акушерства и гинекологии, к.м.н. Царуева Тамара Велиевна – доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, к.м.н. Нураева Тамара Шамильевна – асс. каф. акушерства и гинекологии Раджабова Шарипат Шамиловна – доцент кафедры каф. акушерства и гинекологии ФПК и ППС, д.м.н. Джалилова Динара Нурмагомедовна - асс. каф. кожных и венерических болезней, к.м.н. Касумова Аминат Магомедовна – асс. каф. микробиологии, к.м.н.*

### Литература:

1. Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция)? Урологические ведомости. 2017; 7(3): 52-59.
2. Чеботарев В.В., Асхаков М.С., Одинец А.В., Чеботарёв Н.В. Руководство для клинических ординаторов по дерматовенерологии. Т.2: Паразитарные и инфекционные заболевания. Болезни, передаваемые половым путем. Ставрополь: Издательство СтГМУ. 2017: 346 с.
3. Инфекции, передаваемые половым путем: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 5 изд., перераб. и доп. М.; Деловой экспресс. 2015: 768 с.
4. Асхаков М.С. Инфекции, передаваемые половым путем: старая проблема – новое поколение. Вестник молодого ученого. 2016; 2 (13): 7-11.
5. Асхаков М.С. Новая методика лечения клинических и этиологических рецидивов хронического простатита. XIX Итоговая научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием: Тезисы докладов. 2011: 60-61.
6. Асхаков М.С., Чеботарёв В.В., Арутюнян Г.Г., Аюбян А.А. Современные методы диагностики урогенитальной хламидийной инфекции. Интернаука. 2018; 4-1 (38): 17-19.
7. Абдурахманов Р.М., Де Тодд, Абдурахманов А.Р., Хайнуллин Р.Р. Возможности методов экстракорпоральной фармакотерапии в дерматовенерологии. Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция: Инфекции, передаваемые половым путем и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов. Казань. 2013: 15-17.
8. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные пленки, инфекции. Журнал инфектологии. 2010; 2 (3): 4-15.
9. European association of urology. Guidelines on urinary infections. www.uroweb.org. updated 2017.
10. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фитолизин NEFROCAPS в комплексном лечении женщин с хроническим рецидивирующим циститом. Урология. 2018. 1: 30-34.
11. Аледий Р.Э., Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Сорокин Н.В. и др. Опыт применения канефрона при лечении острого неосложненного цистита у женщин. Урологические ведомости. 2016; 6 (2): 16-22.
12. O' Tolle G.A., Kolter R. Flagellar and twitching motility are necessary for Pseudomonas aeruginosa biofilm development. Mol. Microbiol. 1998; 30:295–304.
13. Кульчавеня Е.В., Чередниченко А.Г., Неймарк А.И. Шевченко С.Ю. Частота встречаемости госпитальных уропатогенов и динамика их чувствительности. Урология. 2015; 2: 13-16.
14. ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ РЕЦИДИВОВ ДИСБИОЗА ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА. Ковалев В.В., Прохорова О.В., Лаврентьева И.В. Уральский медицинский журнал. 2019. № 15 (183). С. 32-35.
15. ВИДОВОЙ СОСТАВ ВАГИНАЛЬНЫХ ЛАКТОБАКТЕРИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДИСБИОЗОМ ВЛАГАЛИЩА. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Тумбинская Л.В., Гончарова Е.В. Уральский медицинский журнал. 2011. № 13 (91). С. 75-78.