

Изучение чувствительности к антибиотикам условно-патогенной микробиоты, выделенной у женщин с хламидийной микст инфекцией

¹ФГБОУ ВО Дагестанский Государственный медицинский университет, Минздрава России, г. Махачкала

Omarova S.M., Bagandova D.Sh., Saidova P.S., Isaeva R.I., Yusupova M.T.

Study of antibiotic sensitivity of opportunistic microbiota isolated from women with mixed chlamydial infection

Резюме

Обоснование: Урогенитальный хламидиоз является одним из самых распространенных в мире заболеваний, передающихся половым путем. По данным литературы, хламидиозом поражено 30-60% женщин и до 51% мужчин, страдающих негонokokковыми воспалительными заболеваниями мочеполовых органов и вторичным бесплодием [1; 3].

Цель исследования: анализ микробного пейзажа и антибиотикочувствительности штаммов условно патогенных микроорганизмов (УПМ) выделенных у женщин репродуктивного возраста при смешанной хламидийной инфекции.

Методы: В исследование были включены 152 женщины репродуктивного возраста с диагнозом урогенитальный хламидиоз, обратившихся по поводу бесплодия. Применяли бактериологический метод диагностики в соответствии с действующим Приказом МЗ СССР №535 и Методическими указаниями МУК 4.2.1890-04.

Результаты: Показана этиологическая структура заболеваний и чувствительность к антибиотикам штаммов *E. coli*, *S. aureus* и *K. pneumoniae*, выделенных из клинического материала от женщин с хламидийными эндоцервицитом смешанной этиологии. Наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов обладали ципрофлоксацин и гентамицин, бета-лактамы антибиотики проявляли слабую антибактериальную активность, устойчивыми выделенные штаммы были к макролидам, пенициллинам и имипенему.

Заключение: УПМ изолированные из мазков и соскобов цервикального канала были наиболее чувствительны к цефалоспорином III-IV поколения, фторхинолонам, имипиенем, ванкомицинам и устойчивы (энтеробактерии) к пенициллинам, что необходимо учитывать при составлении адекватных схем лечения у женщин с данной патологией

Ключевые слова: хламидийный эндоцервицит смешанной этиологии, условно-патогенная микробиота, определение чувствительности к антимикробным препаратам, антибиотикорезистентность

Для цитирования: Омарова С.М., Багандова Д.Ш., Саидова П.С., Исаева Р.И., Юсупова М.Т., Изучение чувствительности к антибиотикам условно-патогенной микробиоты, выделенной у женщин с хламидийной микст инфекцией, Уральский медицинский журнал, №11 (194) 2020, с. 112 - 116, DOI 10.25694/URMJ.2020.11.29

Summary

Background: Urogenital chlamydia is one of the most common sexually transmitted diseases in the world. According to the literature, chlamydia affects 30-60% of women and up to 51% of men suffering from non-gonococcal inflammatory diseases of the genitourinary organs and secondary infertility [1; 3].

Aims: analysis of the microbial landscape and antibiotic sensitivity of opportunistic pathogenic microorganism (OMP) strains isolated from women of reproductive age with mixed chlamydial infection.

Materials and methods: The study included 152 women of reproductive age with a diagnosis of urogenital chlamydia who applied for infertility. A bacteriological diagnostic method was used in accordance with the current Order of the USSR Ministry of Health No. 535 and Methodological Guidelines MUK 4.2.1890-04.

Results: The etiological structure of diseases and antibiotic sensitivity of *E. coli*, *S. aureus* and *K. pneumoniae* strains isolated from clinical material from women with chlamydial endocervicitis of mixed etiology are shown. Ciprofloxacin and gentamicin had the

highest activity against the studied strains, beta-lactam antibiotics exhibited weak antibacterial activity, the isolated strains were resistant to macrolides, penicillins and imipenem.

Conclusions: UPM isolated from smears and scrapings of the cervical canal were the most sensitive to cephalosporins of the III-IV generation, fluoroquinolones, imipinems, vancomycins and are resistant (enterobacteria) to penicillins, which must be considered when drawing up adequate treatment regimens for women with this pathology.

Key words: chlamydial endocervicitis of mixed etiology, opportunistic microbiota, determination of sensitivity to antimicrobial drugs, antibiotic resistance

For citation: Omarova S.M., Bagandova D.Sh., Saidova P.S., Isaeva R.I., Yusupova M.T., Study of antibiotic sensitivity of opportunistic microbiota isolated from women with mixed chlamydial infection, Ural Medical Journal, No. 11 (194) 2020, p. 112 - 116, DOI 10.25694/URMJ.2020.11.29

Введение

Отсутствие эффекта от антибиотикотерапии, связанное с антибиотикорезистентностью, приводит к тому, что болезнь продолжает прогрессировать и переходит в более тяжелую форму, лечение которой становится более затруднительным.

Опасность заключается в том, что некоторые болезни при недостаточности терапии антибиотиками могут приобретать хроническое течение. Человек становится носителем усовершенствованных микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам определенной группы. Он же теперь является источником инфекции, бороться с которой становится бессмысленным. Такие пациенты переходят в разряд хронических больных с изменениями в функционировании ряда органов и систем. В полной мере это относится и к развитию вторичного бесплодия после перенесенного инфекционного заболевания уrogenитального тракта [1].

Наибольшее значение в изучении вторичного бесплодия приобрели урогенитальные хламидийные инфекции, относящиеся к инфекциям, передаваемым половым путем [14]. Они оказывают негативное влияние на репродуктивное здоровье, часто являются причиной серьезных осложнений - бесплодия, невынашивания беременности и т.д. Так частота и уровень невынашивания беременности в популяции репродуктивно активного населения составляет около 25%. При этом генитальная инфекция является основной причиной подобных осложнений. Как известно воздействие на организм инфекционного возбудителя приводит к стимуляции провоспалительных цитокинов и как результат происходят изменения шейки матки (действие простагландинов приводит к ее размягчению) [6, 7].

Сведения об урогенитальной хламидийной инфекции за последние годы существенно изменились и расширились. Урогенитальный хламидиоз является одним из самых распространенных в мире заболеваний, передающихся половым путем. По данным литературы, хламидиозом поражено 30-60% женщин и до 51% мужчин, страдающих негонококковыми воспалительными заболеваниями мочеполовых органов [1; 3]. Повторное заболевание и персистенция хламидийной инфекции наблюдается в 10% - 15% случаев [1]. Одним из наиболее частых проявлений первичной хламидийной инфекции у женщин является эндоцервицит, Хламидийный эндоцер-

вицит наблюдается у 12-60% женщин, обследованных в клиниках, специализированных по ЗППП, и у 9-48% женщин с гинекологической патологией. В большинстве случаев обнаруживают микст - инфекцию, обусловленную сочетанием хламидий с микроорганизмами различных таксономических групп. Частота сочетанных форм хламидиозов может достигать, по различным данным, 70-80% [1; 2].

Исследования, проведенные зарубежными и отечественными исследователями, показали, что хламидийная инфекция выявлена в шейке матки у 5-20% женщин, обследованных в женских консультациях и в венерологических лечебных учреждениях.

В настоящее время в диагностике инфекционных процессов применяется комплекс методов исследования, с целью всестороннего изучения патогенеза развития заболеваний, что особо важно, когда речь заходит о репродуктивном здоровье [2,3,4,5]. Наряду с классическими микробиологическими методами широко изучается роль антигенов всех участников инфекционного процесса (бактерий, вирусов, грибов) в возникновении иммунологических реакций. В таких иммунопатологических реакциях при хронических персистирующих инфекциях, которые поддерживают постоянный воспалительный процесс при урогенитальном хламидиозе (УГХ) происходят изменения в организме в виде вторичного гуморального иммунного ответа с повышенным синтезом специфических антител классов IgM и IgG к *S. trachomatis* и бактериальным представителям при микст-инфекции. Повышение уровня иммунологической ответной реакции в виде гиперстимуляции антигенов возбудителей УГХ приводит к хронизации воспалительного процесса урогенитального тракта и соответственно к рубцеванию тканей, что может играть в развитии бесплодия и прерывания беременности у женщин с хламидийной патологией смешанной этиологии.

Как правило, хламидийная инфекция носит смешанный характер представляя сочетания хламидий с бактериями, вирусами и грибами. В связи с этим возникает необходимость комплексного изучения урогенитального хламидиоза как с точки зрения общего инфекционного процесса, так и для выяснения факторов, способствующих развитию хронических процессов с тяжелыми осложнениями [7,8].

Цель исследования: анализ микробного пейзажа и

антибиотикочувствительности штаммов условно патогенных микроорганизмов (УПМ) выделенных у женщин репродуктивного возраста при смешанной хламидийной инфекции.

Материалы и методы

Анализ в подгруппах

В исследование были включены 152 женщины репродуктивного возраста с диагнозом урогенитальный хламидиоз, обратившихся по поводу бесплодия.

Методы регистрации исходов

Диагноз УГХ смешанной этиологии подтвержден с учетом положительных результатов лабораторной диагностики с применением бактериологического метода – посев клинического материала осуществляли в соответствии с действующим Приказом МЗ СССР №535, а определение чувствительности выделенных условно патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам, определяли диско-диффузионным методом в соответствии с Методическими указаниями МУК 4.2.1890-04.

Этическая экспертиза

Получено «информированное согласие» от пациентов

Статистический анализ

Методы статистического анализа данных: Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием относительных величин показателей в процентах. Оценку точности и надежности - с помощью расчета 95% доверительного интервала. Оценку значимости различий для независимых величин - сопоставлением доверительных интервалов с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Объекты (участники) исследования

Развитие устойчивости к антибиотикам зависит от циркулирующих штаммов на определенной территории и их фенотипических особенностей. Так, группой авторов отмечена высокая эффективность фторхинолонов в отношении энтеробактерий, кокков и многих других бактерий, вызывающих различные воспаления мочеполового тракта [9]. С этим согласуются данные Zhanel и соавт. отмечающих высокую эффективность цiproфлоксацина в отношении штаммов *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*. Устойчивость этих штаммов бактерий колебалась от 5,5% до 9,7%. Количество чувствительных штаммов к цiproфлоксацину превышала 90% [10]. В последние годы отмечают высокий уровень резистентности штаммов *E. coli*, *S. aureus* и *K. pneumoniae* к ампициллину, к бета-лактамам антибиотикам и фторхинолонам [10, 11, 12].

В настоящей работе представлены данные об активности антибиотиков различных групп в отношении штаммов *E. coli*, *K. pneumoniae* и *S. aureus* циркулирующих на территории Дагестана. В исследование были включены штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae* и *S. aureus*, выделенные из клинического материала от мужчин, обратившихся в специализированные урологические центры. В подавляющем большинстве случаев у женщин с диагнозом коль-

пит хламидийной этиологии, *Ch. trachomatis* встречалась в виде микст – инфекции бактериально-бактериального, бактериально-вирусного и бактериально-грибкового характера.

Основные результаты исследования

Из исследуемого материала (соскобы с цервикального канала) было выделено 393 штамма, из них 54 (13,7%) штамма *K. pneumoniae*, 36 (9,2%) штаммов *E. coli*, 279 (71,0%) штаммов *S. aureus*. Другие уропатогены встречались реже в 6,1% (24 штамма).

Результаты определения чувствительности к антибиотикам штаммов, выделенных у обследованной группы женщин, показали, что наибольшей активностью в отношении выделенных культур *K. pneumoniae*, *E. coli* и *S. aureus* обладали цiproфлоксацин и гентамицин. Высокую чувствительность к гентамицину проявили 48,7% штаммов *E. coli* и 36,5% к цiproфлоксацину. В случае *K. pneumoniae* - 56,9% штаммов были чувствительны к цiproфлоксацину и 46,6% штаммов к гентамицину. В отношении штаммов *S. aureus* наибольшей активностью обладали: цiproфлоксацин – 59,7% и гентамицин – 53,7%. Наибольшая частота резистентности была выявлена к рулиду и доксициклину: *K. pneumoniae* – рулид - 92,9%, доксициклин – 84,4%; *E. coli* – рулид 93,4%, доксициклин – 74,4%; *S. aureus* – рулид 90,9%, доксициклин – 66,4%.

Так, большинство ампициллинорезистентных штаммов *E. coli* были резистентны к рулиду (98%), а наибольшей активностью в отношении ампициллинорезистентных штаммов обладал гентамицин (28%). Резистентные к рофецину *E. coli* были наиболее чувствительны к гентамицину (27%) и цiproфлоксацину (37%), а резистентны были к рулиду (98%) и доксициклину (75%). В отношении доксициклинорезистентных штаммов наибольшей активностью обладал гентамицин (30%), а устойчивы были к рулиду (86%). Штаммы резистентные к гентамицину были чувствительны к цiproфлоксацину (47%), устойчивы к рулиду (98%) и доксициклину (84%). Резистентные к рулиду штаммы были чувствительны к гентамицину (27%) и резистентны к доксициклину (66%). Цiproфлоксацинорезистентные штаммы были чувствительны к гентамицину (28%) и устойчивы к рулиду (96%). В отношении ломефлоксацинорезистентных штаммов наибольшей активностью обладал гентамицин (38%) и резистентны были к рулиду (94%) от выделенных культур.

Дополнительные результаты исследования

Наиболее частыми фенотипами множественной устойчивости выделенных штаммов из исследуемого материала от мужчин были сочетания: рулид – рофецин (66,7%; 83,3%; 64,5%), рулид – рофецин – ампициллин (44,4%; 41,7%; 47,3%), рулид – рофецин – ампициллин – доксициклин (38,9%; 16,7%; 34,4%). Реже выделенные штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae* и *S. aureus* были одновременно устойчивы рулид – рофецин – ампициллин – доксициклин – ломефлоксацин – цiproфлоксацин – гентамицин. Существенных отличий уровня полирезистентности у штаммов *E. coli*, *K. pneumoniae* и *S. aureus* к антибиотикам не отмечено.

Всего 12 (22,2%) штаммов *K. pneumoniae* были одновременно резистентны к рулид – рофесин – ампициллин – доксициклин – ломефлоксацину. *K. pneumoniae* (6 шт.) были резистентны ко всем антибиотикам. Ассоциированная резистентность *E. coli* к 7 антибиотикам была выявлена у 3 штаммов. 66 (23,7%) штаммов *S. aureus* были одновременно резистентны к рулид – рофесин – ампициллин – доксициклин – ломефлоксацин. Ассоциированная резистентность к 6 антибиотикам рулид – рофесин – ампициллин – доксициклин – ломефлоксацин – ципрофлоксацин была выявлена у 39 (13,9%) штаммов. 18 штаммов были устойчивы ко всем антибиотикам.

Полученные результаты позволяют сформулировать некоторые положения и практические рекомендации, важные для обоснования эмпирической терапии хламидийных уретритов, в этиологии которых существенную роль играли штаммы *E. coli*, *S. aureus* и *K. pneumoniae*. Согласно полученным данным, препаратами выбора для лечения указанных инфекций могли бы стать ципрофлоксацин и гентамицин.

Резюме основного результата исследования

Данные литературы, а также наши наблюдения свидетельствуют о сохранении антибактериальной активности фторхинолонов. Результаты данных по резистентности штаммов *E. coli*, *S. aureus* и *K. pneumoniae* выделенных на территории Дагестана к фторхинолонам показывают, что наиболее эффективным ципрофлоксацин был в отношении штаммов *S. aureus* и *K. pneumoniae*, а штаммы *E. coli* были более устойчивы. Наиболее активным гентамицин был в отношении штаммов *E. coli*.

Обсуждение основного результата исследования

В-лактамы антибиотики проявляли слабую активность в отношении выделенных штаммов. Резистентность к рофесину выделенных штаммов, была более достаточно выраженной, что объясняется низкой продукцией бета – лактамаз штаммами, что согласуется с литературными данными показывающими, что у больных с такой патологией, было выявлено только 5% *E. coli* продуцирующих БЛРС [13].

Заключение

Таким образом, УПМ изолированные из мазков и соскобов цервикального канала обследованной группы женщин репродуктивного возраста со смешанной хламидийной инфекцией, были наиболее чувствительны к цефалоспорином III-IV поколения, фторхинолонам, имипинемам, ванкомицинам и устойчивы (энтеробактерии) к пенициллинам, что необходимо учитывать при составлении адекватных схем лечения у женщин с данной патологией. ■

Омарова Салидат Магомедовна, д.б.н., профессор;
Багандова Джамиля Шамильевна, ассистент; **Саидова Патимат Сатрудиновна**, ассистент; **Исаева Роза Изидиновна**, к.м.н.; **Юсупова Малькура Таймуровна**, ассистент, ФГБОУ ВО Дагестанский Государственный медицинский университет, Минздрава России, г. Махачкала. Автор, ответственный за переписку: Омарова Салидат Магомедовна, 367015, Республика Дагестан, Махачкала, улица Азиза Алиева, проезд 2, дом ба, телефон: 8(928)679-06-22; e-mail: omarovanpo@mail.ru;

Литература:

1. Айламазян Э.Х., Евсюкова И. И. Генитальный хламидиоз - проблема бесплодия. Журнал акушерства и женских болезней. 2000; 2: 7-12.
2. Белозоров А.П., Федец О.И., Милютин Е.И., Джораева С.К. Сравнительный анализ некоторых новых методов диагностики урогенитального хламидиоза. Дерматология и венерология. 2001; 11 (1): 42-44.
3. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций. М: Медицинская книга; 2003: 7-9.
4. Михайлов А.В., Гасанова Т.А. Распространенность трихомоназа и особенности его лабораторной диагностики у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями малого таза. ЗППП.-2000.- №2.-С.26-30.
5. Омарова С.М., Муслимов М.О., Акаева Ф.С. Изучение методов диагностики хламидийных уретритов смешанной этиологии. Росс иммунол журн РАН. 2015; 9 (8), 2(1): 141-142.
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005; 304.
7. Хрянин А.А., Решетников О.В., Хламидийные инфекции: от науки к практике. Киев: Издательство ООО Тетрис-принт; 2012: 180.
8. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кривечук Н.А., Гуцин Е.А., Алаева О.А. Хламидиоз у женщин: сопоставление разных методов диагностики, факторы риска и клинические проявления. Вест. дерматол. венерол 2006; 2: 40-43.
9. Ofloxacin. A reappraisal of its use in the management of genitourinary tract infections. Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Drugs. 1998 Nov; 56 (5):895-928].
10. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby M-P, Nichol KA, Palatnik LP, Johnson J, Noreddin A, Harding GK, Nicolle LE, Hoban DJ; NAUTICA Group. Агенты Int J Antimicrob. 2005 Nov; 26 (5):380-8].
11. Survey of the susceptibility of urinary isolates to antibacterial agents in 2003. Ishikawa K, Hayakawa S, Miyakawa S, Kusaka M, Shiroki R, Hoshinaga K. J Infect Chemother.2005 Feb;11 (1): 44-7.
12. Antimicrobial resistance profiles of dairy and clinical isolates and type strains of enterococci. de Fatima Silva Lopes M, Ribeiro T, Abrantes M, Figueiredo Marques

- JJ, Tenreiro R, Crespo MT. Int J Food Microbiol. 2005 Aug. 25; 103 (2):191-198.*
13. *Antibiotic sensitivity of Enterobacteriaceae isolated from women vagina and uterine cervix. Nolewajka-*
- Lasak Я, Rajca M, Kaminski K, Kunicka M, Krol W. Med Dosw Mikrobiol. 2003; 55 (4):351-6.*
14. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR. Recommend and Reports 2015; 64:3: 78-82;*