

<https://doi.org/10.17816/mechnikov34916>

## ПРОГНОЗ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИТА ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПРИ ИЗОЛЯЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГРУППЫ ESKAPE

Н.А. Коробков, Н.В. Бакулина, Е.И. Кахиани

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Коробков Н.А., Бакулина Н.В., Кахиани Е.И. Прогноз и эффективность этиотропного лечения эндометрита после кесарева сечения при изоляции возбудителей группы ESKAPE // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 3. – С. 35–40. <https://doi.org/10.17816/mechnikov34916>

Поступила: 02.07.2020

Одобрена: 18.08.2020

Принята: 14.09.2020

♦ **Цель** — определение частоты изоляции лекарственно устойчивых ESKAPE-патогенов (rESKAPE) при эндометрите после кесарева сечения, оценка прогноза заболевания и результатов стартовой эмпирической антимикробной терапии при изоляции полирезистентных возбудителей.

**Методы.** Проведен ретроспективный анализ всех случаев эндометрита после кесарева сечения в Санкт-Петербурге. Период исследования: сентябрь 2008 — сентябрь 2019 г.

**Основные результаты.** Из 255 случаев эндометрита после кесарева сечения 68 (26,7 %) были обусловлены патогенами группы rESKAPE. У родильниц с эндометритом, вызванным rESKAPE-патогенами, чаще отмечены клинические неудачи при назначении стартовой эмпирической антимикробной терапии, чем при эндометрите другой этиологии ( $p = 0,0012$ ); тяжелое течение инфекционного процесса с угрозой его генерализации и гистерэктомией ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Эндометрит после абдоминального родоразрешения, вызванный rESKAPE-патогенами, связан с неблагоприятным прогнозом заболевания и высоким риском отсутствия эффекта от антимикробной терапии.

♦ **Ключевые слова:** эндометрит после кесарева сечения; полирезистентные возбудители; ESKAPE-патогены.

## PROGNOSIS AND EFFECTIVENESS OF ANTIBACTERIAL TREATMENT OF ENDOMETRITIS AFTER CESARIAN SECTION WITH ISOLATING DRUG-RESISTENT ESKAPE PATHOGENS

N.A. Korobkov, N.V. Baculina, E.I. Kahiani

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Korobkov NA, Baculina NV, Kahiani EI. Prognosis and effectiveness of antibacterial treatment of endometritis after cesarian section with isolating drug-resistant ESKAPE pathogens. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(3):35-40. <https://doi.org/10.17816/mechnikov34916>

Received: July 2, 2020

Revised: August 18, 2020

Accepted: September 14, 2020

♦ **Purpose.** The purpose of this study was to determine the frequency of isolation of drug-resistant ESKAPE pathogens isolation in endometritis after cesarean section; to assess the prognosis of the disease and the effectiveness of initial empirical antimicrobial therapy for isolating multiresistant pathogens.

**Methods.** A retrospective analysis of all the cases of endometritis after cesarean section in St. Petersburg was performed. The study period: September 2008 – September 2019.

**Results.** 68 (26.7%) out of 255 cases of endometritis after cesarean section were caused by pathogens of the rESKAPE group. In puerperas with endometritis caused by rESKAPE pathogens, the following are more often observed: clinical failures in prescribing initial empirical antimicrobial therapy compared with endometritis of another etiology ( $p = 0.0012$ ); severe course of infectious process with the risk of its generalization and hysterectomy ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Endometritis after abdominal delivery caused by rESKAPE pathogens is associated with an unfavorable prognosis of the disease and a high risk of ineffective antimicrobial therapy.

♦ **Keywords:** endometritis after cesarean section; cesarean delivery; drug-resistant ESKAPE pathogens.

## Введение

Хотя инфекции, вызванные патогенами группы ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *E. coli*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) с множественной лекарственной устойчивостью, были недавно признаны серьезной проблемой для здоровья во всем мире [1–3], их значение в развитии послеродовой инфекции все еще не известно. На сегодняшний день исследования по целенаправленному изучению инфекций, вызванных резистентными ESKAPE-патогенами (rESKAPE), немногочисленны и, как правило, основаны на данных пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации [4, 5]. Исследования, проведенные в разных странах, показали, что инфекции, вызванные rESKAPE-патогенами, связаны с более высокой смертностью, увеличением продолжительности пребывания пациентов в стационаре и возрастанием затрат на лечение [2].

**Цель** настоящего исследования заключалась в определении частоты изоляции патогенов группы rESKAPE при эндометрите после кесарева сечения (КС), оценке прогноза заболевания и результатов стартовой эмпирической антимикробной терапии при наличии полирезистентных возбудителей.

## Материалы и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование. Основными клиническими базами были СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница» и родильные дома Санкт-Петербурга. Период исследования: сентябрь 2008 — сентябрь 2019 г., в течение которого в гинекологическом отделении Городской Мариинской больницы обследованы и получили лечение 225 родильниц, госпитализированных с диагнозом «эндометрит после КС».

В соответствии с целью данного исследования все родильницы были разделены на две группы: с эндометритом, вызванным rESKAPE-патогенами, и эндометритом, вызванным чувствительными штаммами группы ESKAPE. Для оценки прогноза и эффективности эмпирической антимикробной терапии эндометрита после КС, обусловленного патогенами группы rESKAPE, было проведено сопоставление между группами.

Патогены группы rESKAPE обозначены согласно описаниям, приведенным в литературе [1–5]. Критерии определения устойчивости к патогенам rESKAPE были следующими: ванкомицин-резистентный *E. faecium* (VRE),

метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA), *K. pneumoniae* и *E. coli*, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС+), карбапенем-устойчивый *A. baumannii* (Carb-R), карбапенем- и хинолон-резистентный *P. aeruginosa* и БЛРС-продуцирующие штаммы *Enterobacter*.

Бактериальная идентификация осуществлялась с использованием классических методов культуральной диагностики и подтверждена с помощью масс-спектрометрии. Восприимчивость оксациллина *S. aureus* проверена на диске с цефокситином (30 мкг). Наличие MRSA подтверждено результатами мультипраймерной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для грамотрицательных бактерий подтверждение БЛРС проводили при помощи комбинированного синергетического теста с двумя дисками с цефотаксимом и цефтазидимом и клавулановой кислотой и без нее. *In vitro* восприимчивость изолятов БЛРС устанавливали на автоматическом анализаторе Vitek с использованием карт AST-N156 (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, Франция) с интерпретирующими контрольными точками. Восприимчивость к ванкомицину для *Enterococcus spp.* была определена на анализаторе Vitek (карты AST-P586), обнаружение генов *van*, кодирующих резистентность к гликопептидам, выполнено также с применением мультипраймерной ПЦР. Умеренно резистентные и резистентные возбудители были объединены в группу нечувствительных штаммов.

Значения количественных показателей в исследуемых выборках пациенток сравнивали с использованием критерия Манна – Уитни в силу непараметрического исследования изучаемых показателей. Для анализа различий по качественным параметрам применяли критерий хи-квадрат.

Взаимосвязи между характеристиками течения эндометрита и наличием антибиотикорезистентных штаммов возбудителей эндометрита выявляли с помощью корреляционного анализа путем расчета коэффициента корреляции Спирмена, который использовали при распределении показателей, отличном от нормального.

Различия считали статистически значимыми при недостижении порогового значения уровня статистической значимости нулевой гипотезы (альфа), равного 0,05.

## Результаты

В течение всего периода исследования было верифицировано 68 из 225 (26,7 %) случаев эндометрита после КС, вызванного патогенами

группы rESKAPE. Ни одна из этих инфекций не отражала какую-либо внутрибольничную вспышку в исследуемых акушерских стационарах. Случаев одновременной изоляции двух бактерий и более из группы rESKAPE с множественной лекарственной устойчивостью не было. На рисунке показано количество изолятов rESKAPE в сравнении с их чувствительными к антибиотикам аналогами.

Среди изолированных полирезистентных возбудителей группы rESKAPE доминировали грамотрицательные патогены — 57 случаев из 68 (83,8 %) — в сравнении с грамположительными — 11 случаев из 68 (16,2 %).

Лидирующее положение принадлежит *E. coli* — 25 случаев из 68 (36,8 %) при эндометритах, вызванных rESKAPE-патогенами. Почти половина — 25 из 52 (48,1 %) — изолированных кишечных палочек были продуцентами БЛРС. При каждом четвертом эндометрите, вызванном rESKAPE-патогенами, — в 17 из 68 (25,0 %) случаев — были выявлены полирезистентные штаммы рода энтеробактер (*E. cloacae* и *E. aerogenes*) семейства *Enterobacteriaceae*. Для энтеробактер была характерна минимальная доля чувствительных штаммов — 7 из 24 случаев (29,2 %).

Все более актуальной проблемой становится участие *K. pneumoniae* в развитии пуэрперальной инфекции в силу увеличения этиологической значимости и ухудшения их фенотипа резистентности к применяемым антибиотикам. По нашим данным, полирезистентные клебсиеллы изолированы реже, чем кишечная палочка, но частота их встречаемости была сопоставима по частоте встречаемости *Enterobacter spp.* Доля *Klebsiella spp.* (БЛРС+) составила 1/3 всех изолированных штаммов клебсиелл.

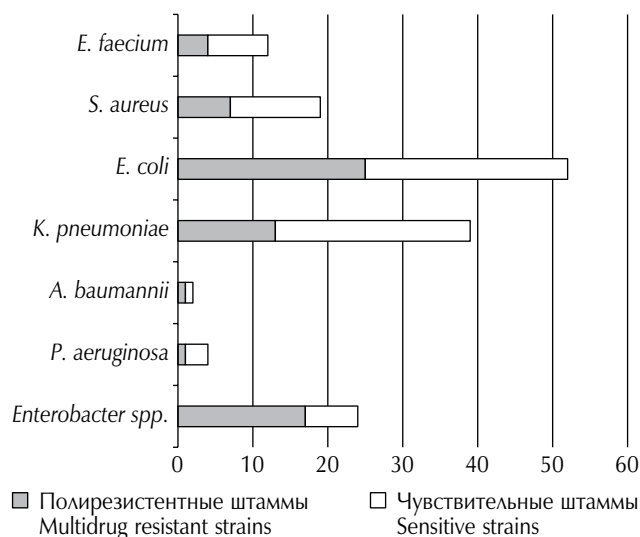
Доля ванкомицин-резистентных *E. faecium* (VRE) составила 33,3 % (4 из 12 случаев), метициллин-чувствительных штаммов *S. aureus* (MSSA) — 63,2 % (12 из 19 случаев), MRSA — 36,8 % (7 из 19 случаев).

Таблица 1 / Table 1

Сроки клинической манифестации послеоперационного эндометрита и длительность стационарного лечения,  $M \pm m$   
The timing of the clinical manifestation of postoperative endometritis and the duration of inpatient treatment,  $M \pm m$

Показатель	Пациентки с эндометритом, у которых не идентифицированы rESKAPE-патогены $n = 187$	Пациентки с эндометритом, у которых идентифицированы rESKAPE-патогены $n = 68$
Срок клинической манифестации послеоперационного эндометрита, сут	$4,9 \pm 1,1$	$3,1 \pm 0,7^*$
Длительность госпитализации, сут	$9,1 \pm 2,2$	$14,9 \pm 3,5^*$

Примечание. \*различия статистически значимы при  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в группе пациенток, у которых не были идентифицированы rESKAPE-патогены, по критерию Манна – Уитни.



Чувствительность выделенных изолятов к антимикробным препаратам при эндометрите после кесарева сечения (абсолютное количество штаммов)

Sensitivity of isolates to antimicrobial agents in endometritis after cesarean section (absolute number)

Неферментирующие грамотрицательные бактерии группы rESKAPE были идентифицированы с крайне низкой частотой. Следовательно, карбапенем-устойчивые *A. baumannii* (Carb-R), карбапенем- и хинолон-резистентные *P. aeruginosa* не играют большой роли в этиологии эндометрита после КС.

Таким образом, наряду с большой группой наиболее известных возбудителей послеоперационной инфекции у родильниц после КС возрастает значение возбудителей группы rESKAPE с множественной лекарственной устойчивостью.

Среднее время клинической манифестации послеоперационного эндометрита было меньше при изоляции rESKAPE-патогенов по сравнению с заболеваниями, вызванными другими микроорганизмами ( $3,1 \pm 0,7$  против  $4,9 \pm 1,1$  сут,  $p < 0,05$ ) (табл. 1). Средняя продолжительность

Таблица 2 / Table 2

Показатели эффективности лечения послеоперационного эндометрита,  $M \pm m$ The indicators of the effectiveness of treating endometritis after cesarean section,  $M \pm m$ 

Показатель	Пациентки с эндометритом, у которых идентифицированы rESKAPE-патогены $n = 68$		Пациентки с эндометритом, у которых не идентифицированы rESKAPE-патогены $n = 187$	
	абс.	%	абс.	%
Генерализация инфекции	17	25,0	12	6,4*
Неэффективность лечения	24	35,3	27	14,4*

Примечание: \* различия статистически значимы при  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в группе пациентов, у которых были идентифицированы rESKAPE-патогены, по критерию хи-квадрат.

Таблица 3 / Table 3

Влияние полирезистентных возбудителей на клиническое течение эндометрита после кесарева сечения и эффективность этиотропного лечения

The effect of multiresistant pathogens on the clinical course of endometritis after cesarean section and the effectiveness of etiotropic treatment

Фактор	Коэффициент корреляции Спирмена	Уровень $p$
Общая продолжительность этиотропного лечения	0,377	0,017
Смена антимикробного химиопрепарата	0,434	0,0012
Перевод в наблюдательный стационар (отсутствие эффекта от консервативного лечения в родильном доме)	0,521	<0,001
Генерализация инфекции	0,537	0,022
Гистерэктомия	0,428	0,0009
Длительность госпитализации	0,461	<0,001

госпитализации была больше у родильниц с эндометритом, вызванным патогенами группы rESKAPE ( $14,9 \pm 3,5$  и  $9,1 \pm 2,2$  сут,  $p = 0,0006$ ).

Выраженные симптомы системной воспалительной реакции с генерализацией инфекции наблюдались чаще у пациенток с эндометритом, вызванным rESKAPE, — 17 (25,0 %) против 12 (6,4 %) случаев ( $p = 0,0012$ ), также статистически значимо чаще в этой группе лечение оказывалось неэффективным по сравнению с группой пациенток с эндометритом другой этиологии — 24 случая (35,3 %) против 27 (14,4 %) ( $p = 0,008$ ) (табл. 2).

Таким образом, у родильниц с эндометритом, вызванным rESKAPE-патогенами, чаще отмечены более тяжелое течение инфекции и клинические неудачи при назначении стартовой эмпирической антимикробной терапии.

При корреляционном анализе клинического течения и результатов лечения родильниц при изоляции из метростаспиратов патогенов группы rESKAPE установлено, что наличие полирезистентных штаммов возбудителей эндометрита служит достоверным предиктором неблагоприятного течения и прогноза заболевания. Как

видно из табл. 3, существуют прямые статистически значимые корреляционные связи умеренной силы между выделением полирезистентных возбудителей и такими факторами, как продолжительность этиотропного лечения ( $R = 0,377$ ;  $p = 0,017$ ), частота смены антимикробного химиопрепарата ( $R = 0,434$ ;  $p = 0,0012$ ), количество переводов в наблюдательный стационар ( $R = 0,521$ ;  $p < 0,001$ ), частота генерализации инфекции ( $R = 0,537$ ;  $p = 0,022$ ), частота выполнения гистерэктомии ( $R = 0,428$ ;  $p < 0,001$ ) и длительность госпитализации ( $R = 0,461$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что антибиотикорезистентность возбудителя ухудшает результаты лечения, приводит к увеличению длительности антибактериального лечения и сроков нахождения в стационаре.

### Обсуждение

Данное ретроспективное многоцентровое исследование родильниц с эндометритом после КС является региональным анализом эпидемиологических характеристик и прогноза по-



слеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений в акушерстве, связанных с rESKAPE-инфекцией, а также влияния неадекватного назначения стандартных антибиотиков в этой когорте пациенток на эффективность лечения.

Из всех исследованных rESKAPE-микроорганизмов наиболее часто встречались изоляты трибы KES (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*), являющиеся БЛРС-продуцентами. Эти патогенные микроорганизмы все чаще выступают в качестве возбудителей инфекций, развивающихся при оказании медицинской помощи, связаны с неблагоприятным прогнозом [6]. В нашем исследовании только в двух случаях были выявлены штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы, в отличие от других исследований, где эти патогены встречались чаще и вызывали сложности при лечении [10].

При развитии эндометрита после абдоминального родоразрешения мы обнаружили четыре штамма резистентных к ванкомицину *E. faecium* и семь штаммов MRSA. Таким образом, указанные грамположительные кокки представляют меньшую проблему, чем грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae*, по крайней мере в Санкт-Петербурге. Другие авторы приводят более высокие показатели MRSA у акушерских пациентов [7].

Показано, что структура энтеробактерий, изолированных у родильниц с эндометритом, отличается многообразием, среди них доминируют *E. coli* (выявлены у каждой третьей родильницы). Половина из них были продуцентами β-лактамаз расширенного спектра.

Учитывая большое клиническое значение кишечной палочки в реализации послеродовой инфекции в родильных домах, по нашему мнению, этот микроорганизм следует также включить в группу патогенов ESKAPE. Тем не менее необходимо отметить, что, по данным ряда исследований, эпидемиология и факторы риска заражения этой инфекцией отличаются от таковых у других БЛРС-продуцирующих *Enterobacteriaceae*, таких как *K. pneumoniae* (БЛРС+) [8]. Хотя частота горизонтальной передачи *K. pneumoniae* (БЛРС+) во время пребывания в стационаре высока, горизонтальная передача *E. coli* (БЛРС+) маловероятна [9].

Адекватное лечение антибиотиками имеет первостепенное значение. Вместе с тем в настоящее время доступно небольшое количество антимикробных препаратов для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчиво-

стью. В условиях почти полного отсутствия у родильниц, включенных в наше исследование, штаммов *P. aeruginosa* (Carb-R) и *A. baumannii* (Carb-R), карбапенемы являются препаратом выбора при инфекциях, вызванных микроорганизмами рода *Enterobacteriaceae*, продуцирующими БЛРС. В качестве препаратов второго ряда могут быть использованы колистин или некоторые аминогликозиды, но применение этих антибиотиков запрещено в период лактации.

При анализе результатов стартового эмпирического этиотропного лечения родильниц с эндометритом после КС выявлено, что изоляция rESKAPE-патогенов выступает фактором риска неблагоприятного течения и прогноза заболевания. Установлено, что полирезистентность возбудителей ухудшает результаты антимикробной терапии, увеличивает сроки нахождения в акушерском стационаре и ухудшает прогноз заболевания в целом.

Выявлен ряд статистически значимых корреляций между вероятностью изоляции возбудителей эндометрита rESKAPE и тяжестью течения инфекционного процесса, приведшего к генерализации и удалению матки.

## Заключение

По результатам исследования установлено, что эндометрит после абдоминального родоразрешения, вызванный rESKAPE-патогенами, обуславливает неблагоприятный прогноз и высокий риск отсутствия эффекта от антимикробной терапии с последующим хирургическим лечением (гистерэктомией). Следовательно, с позиции госпитальной эпидемиологии необходимо дальнейшее проведение мониторинга основных и второстепенных факторов риска носительства полирезистентных возбудителей группы rESKAPE для стратификации беременных и родильниц, что позволит принять эффективные меры по предупреждению и лечению послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений.

## Литература

1. De Socio GV, Rubbioni P, Botta D, et al. Measurement and prediction of antimicrobial resistance in bloodstream infections by ESKAPE and *Escherichia coli* pathogens. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;19:154-160. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.05.013>.
2. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, et al. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicro-

- bial resistance: A review. *Front Microbiol.* 2019;10:539-545. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>.
3. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2475067. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>.
  4. Sandiumenge A, Lisboa T, Gomez F, et al. Effect of antibiotic diversity on ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms. *Chest.* 2011;140(3):643-651. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0462>.
  5. Sandiumenge A, Rello J. Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: Cause, clinical features, and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(3):187-193. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328351f974>.
  6. Chaintarli K, Lenglet A, Beuzile BD, et al. High prevalence of ESBL-positive bacteria in an obstetrics emergency hospital and neonatal care unit — Haiti, 2016. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(11):1381-1383. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.213>.
  7. Udo EE, Al-Sweih N. Dominance of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in a maternity hospital. *PloS One.* 2017;12(6):e0179563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179563>.
  8. Rodríguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase — producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: Implications for control. *Clinical Infectious Diseases.* 2006;42(1):37-45. <https://doi.org/10.1086/498519>.
  9. Rodríguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol.* 2004;42(3):1089-1094. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.3.1089-1094.2004>.
  10. Kramarov SO, Yevtushenko VV. Carbapenems in clinical practice. *Actual Infectology.* 2019;7(2):57-62. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.7.2.2019.161149>.

♦ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Николай Александрович Коробков / Nikolay A. Korobkov

<https://orcid.org/0000-0001-7279-2535>

E-mail: nikolai\_korobkov@mail.ru