

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

剖宫产后分离ESKAPE组病原体子宫内膜异位症的内科治疗的预后和有效性

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

◆ **目的**是确定剖宫产后子宫内膜炎中耐药性ESKAPE病原体（rESKAPE）分离的频率，评估疾病的预后以及分离多药耐药性病原体的初步经验性抗菌治疗的结果。

方法。对圣彼得堡剖宫产后子宫内膜炎的所有病例进行回顾性分析。学习期间：2008年9月–2019年9月

主要结果。剖宫产术后子宫内膜炎255例，其中68例（26.7%）是由rESKAPE组的病原体引起的。患有由rESKAPE病原体引起的子宫内膜炎的产妇中，开具初始经验性抗菌药物治疗的临床失败率要高于其他病因的子宫内膜炎（ $p = 0.0012$ ）；感染过程的严重过程，具有其泛化和子宫切除手术的威胁（ $p < 0.05$ ）。

结论。由rESKAPE-病原体引起的腹部分娩后的内膜炎，与不利的疾病预测和抗微生物治疗不起作用的高风险有关。

◆ **关键词**：剖宫产后子宫内膜炎多药耐药病原体；ESKAPE病原体。

◆ **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.

绪论

虽然由ESKAPE病原体引起的感染（*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*和 *E. coli*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*,

sa, *Enterobacter spp*) 最近，具有多药耐药性的人已被公认为严重的健康问题[1-3]，其在产后感染发展中的作用仍然未知。到目前为止，由耐受性ESKAPE

病原体 (ESKAPE) 引起的传染性疾病的重点研究很少, 而且一般来说也很少, 根据特护和复苏科病人的数据 [4, 5]。不同国家进行的研究表明, 由 rESKAPE 病原体引起的感染与更高的死亡率, 住院时间的增加和治疗费用的增加有关 [2]。

这项研究的目的是确定剖宫产 (CS) 后子宫内膜炎中 rESKAPE 病原体分离的频率, 评估疾病的预后以及在存在多重耐药性病原体的情况下初步经验性抗菌治疗的结果。

材料与方法

进行了一项回顾性观察性多中心研究。主要临床部位为 SPbGBUZ “城市马林斯基医院” 和圣彼得堡的产科医院。研究期间: 2008年9月-2019年9月, 在此期间, 马林斯基市立医院妇科, 并在 CS 后接受了 225 例产妇的子宫内膜炎的诊断。

根据本研究的目的, 将所有产后妇女分为两组: 由 rESKAPE 病原体引起的子宫内膜炎和由 ESKAPE 组的易感菌株引起的子宫内膜炎。为了评估由 rESKAPE 组病原体引起的 CS 后经验性抗菌药物治疗子宫内膜炎的预后和有效性, 在各组之间进行了比较。

根据文献 [1-5] 中的描述 rESKAPE 组的病原体已被标记。确定对 rESKAPE 病原体的抗性的标准如下: 耐万古霉素 *E. faecium* (VRE), 耐甲氧西林的菌株 *S. aureus* (MRSA), *K. pneumoniae* 和 *E. coli*, 产生广谱 β -内酰胺酶 (ESBL+), 耐碳青霉烯 *A. baumannii* (Carb-R), 耐碳青霉烯和喹诺酮 *P. aeruginosa* 和产生 ESBL 的菌株 *Enterobacter*。

使用经典的培养物诊断方法进行细菌鉴定, 并使用质谱法进行确认。易感

性苯唑西林 *S. aureus* 在含有头孢西丁 (30 mcg) 的光盘上进行测试。多元聚合酶链反应 (PCR) 的结果证实 MRSA 的存在。对于革兰氏阴性细菌, 使用带有和不带有头孢噻肟, 头孢他啶和克拉维酸的两个圆盘的联合协同试验, 证实了 ESBL。In vitro ESBL 分离物的敏感性是在自动 Vitek 分析仪上使用 AST-N156 卡 (bioMérieux, Marcy-L'Etoile, 法国) 与解释性控制点建立的。对 vancomycin 为 *Enterococcus spp* 敏感性是在 Vitek 分析仪 (AST-P586 卡) 上确定的, 检测编码糖肽抗性的 *van* 基因, 也使用多引物进行聚合酶链式反应。中度抗药性和抗药性病原体被归入非敏感菌株组。

由于对研究指标的非参数研究, 使用 Mann-Whitney 检验比较了患者研究样品中的定量指标值。为了分析定性参数的差异, 使用卡方检验。

通过计算 Spearman 相关系数, 通过相关分析, 确定了子宫内膜炎病程特征与子宫内膜炎病原体抗生素耐药菌株的存在之间的关系。

当无效假设 (α) 的统计显著性水平的阈值未达到等于 0.05 时, 认为差异具有统计学意义。

结果

整个研究期间, 对 rESKAPE 病原体引起的 CS 后的 225 例子宫内膜炎病例中的 68 例 (26.7%) 进行了验证。所研究的产科医院中, 这些感染均未反映任何医院内暴发。从耐多药的 rESKAPE 组中没有同时分离出两种或两种以上细菌的病例。图显示了 rESKAPE 分离株的数量及其对抗生素敏感的分株的数量。

分离的 rESKAPE 组的多药耐药病原体中, 革兰氏阴性病原体占主导地位-占

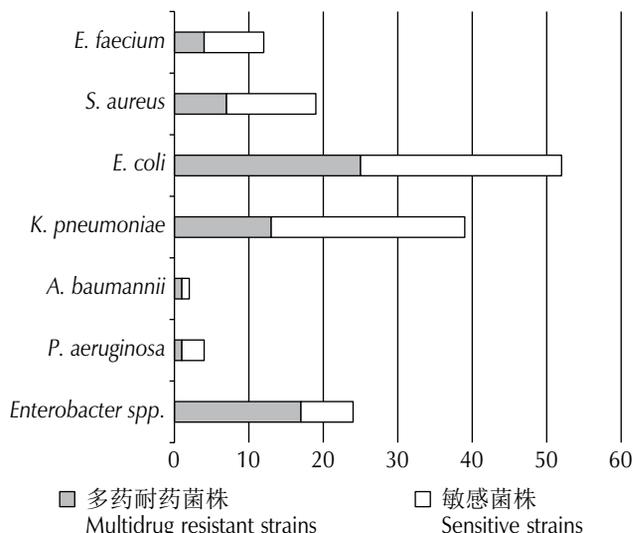
68例中的57例（占83.8%），而革兰氏阳性病原体-在68例中占11例（16.2%）。

领先地位属于 *E. coli* — 68位中的25例（36.8%）由rESKAPE病原体引起的子宫内膜炎。几乎一半-52之25（48.1%）-分离的大肠杆菌是ESBL的生产者。由rESKAPE病原体引起的每四个子宫内膜炎中-68个病例中有17个（25.0%）-肠杆菌属多耐药菌株（*E. cloacae*和*E. aerogenes*）*Enterobacteriaceae*科。肠杆菌的特征在于敏感菌株的比例最小-24位中有7位（29.2%）。

日益迫切的问题是肺炎克雷伯菌 *K. pneumoniae*参与了产褥期感染的发展，这是由于病原学意义的增强和它们对所用抗生素耐药性表型的恶化所致。根据我们的资料，多抗性klebsiell隔离比大肠杆菌少，但其频率在频率上是可比的 *Enterobacter spp.* *Klebsiella spp.* 份额（BLRS+）占有所有分离的克雷伯菌的1/3。

耐万古霉素的比例 *E. faecium* (VRE) 占33.3%（12位中有4位），甲氧西林敏感菌株 *S. aureus* (MSSA) — 63.2%（19位中有12位），MRSA-36.8%（19位中有7位）。

rESCAPE组的非发酵革兰氏阴性菌的检出频率极低。因此，耐碳青霉烯 *A. baumannii* (Carb-R)，耐碳青霉烯和喹诺酮 *P. aeruginosa*在CS后子宫内膜炎的病因中起主要作用。



剖宫产术后子宫内膜炎分离菌对抗菌药物的敏感性（绝对数）

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

因此，与CS术后女性术后大量最著名的术后感染病原体一起，对多药耐药的rESKAPE病原体的重要性也在增加。

与疾病相比，分离出rESKAPE病原体后子宫内膜炎的临床表现平均时间更短由其他微生物引起的（ 3.1 ± 0.7 天对 4.9 ± 1.1 天， $p < 0.05$ ）（表1）。由rESKAPE组病原体引起的子宫内膜异位症产妇的平均住院时间更长（ 14.9 ± 3.5 天和 9.1 ± 2.2 天， $p = 0.0006$ ）。

由rESKAPE引起的子宫内膜炎患者出现全身性炎症反应的严重症状伴感染泛滥-分别为17位（25.0%）与12位（6.4%）

表1 / Table 1

术后内膜炎临床宣言时间和住院治疗时间， $M \pm m$

The timing of the clinical manifestation of postoperative endometritis and the duration of inpatient treatment, $M \pm m$

指标	未鉴定出rESKAPE病原体的子宫内膜炎患者 $n = 187$	已鉴定出rESKAPE病原体的子宫内膜炎患者 $n = 68$
子宫内膜炎术后临床表现的持续时间，天	4.9 ± 1.1	$3.1 \pm 0.7^*$
住院时间，天	9.1 ± 2.2	$14.9 \pm 3.5^*$

注：*根据Mann-Whitney检验，与未鉴定出rESKAPE病原体的患者组的参数相比，在 $p < 0.05$ 时，差异具有统计学意义。

表2 / Table 2

术后子宫内膜炎治疗效果的指标, $M \pm m$ The indicators of the effectiveness of treating endometritis after cesarean section, $M \pm m$

指标	已鉴定出rESKAPE病原体的子宫内膜炎患者 $n = 68$		未鉴定出rESKAPE病原体的子宫内膜炎患者 $n = 187$	
	绝对	%	绝对	%
感染的泛化	17	25.0	12	6.4*
治疗失败	24	35.3	27	14.4*

注: *与通过卡方检验鉴定出rESKAPE病原体的患者组的指标相比, 差异在 $p < 0.05$ 上具有统计学意义。

表3 / Table 3

多抗药性兴奋剂对剖宫产后内膜临床流动的影响以及该药的疗效

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

因素	斯皮尔曼相关系数	p 级
总体治疗时间	0.377	0.017
抗菌化学疗法的变化	0.434	0.0012
转到观察医院 (妇产医院不采取保守治疗)	0.521	<0.001
感染的泛化	0.537	0.022
子宫切除术	0.428	0.0009
住院时间	0.461	<0.001

($p = 0.0012$), 与具有不同病因的子宫内膜炎患者组相比, 该组的治疗效果也更显著统计学上的差异-24例 (35.3%) 对27例 (14.4%) ($p = 0.008$) (表2)。

因此, 在由rESKAPE病原体引起的子宫内膜炎的产妇中, 最常见的情况是, 在开始进行实验性抗微生物治疗时, 感染过程更为严重, 临床失败。

临床病程与治疗产褥疮的相关分析, 以及从代谢产物中分离出rESKAPE病原体的结果表明, 子宫内膜炎病原体的多抗性菌株的存在是该病病程和预后的可靠预测指标。从表3中可以看到多药耐药病原体的分离与中等强度之间的直接统计显著相关性, 与诸如顺应性治疗的持续时间 ($R = 0.377$; $p = 0.017$), 改变抗生素化学疗法的频率 ($R = 0.434$; $p = 0.0012$), 转移次数到一家观察医院 ($R = 0.521$; $p < 0.001$), 感染的发生

频率 ($R = 0.537$; $p = 0.022$), 子宫切除术的频率 ($R = 0.428$; $p < 0.001$) 和住院时间 ($R = 0.461$; $p < 0.001$)。

因此, 获得的数据表明, 病原体的抗生素抗性使治疗结果恶化, 导致抗菌治疗的持续时间和住院时间的增加。

讨论

这项对CS后产妇产内膜炎女性的回顾性多中心研究是对与rESKAPE感染相关的产科术后感染和炎性并发症的流行病学特征和预后的区域分析, 以及该患者队列中标准抗生素处方不足对治疗效果的影响。

所有研究过的rESKAPE微生物中, KES组最常见的分离株 (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*)。这是ESBL的生产者。这些病原微生物越来越多地成为感染的病原体, 这些感染在提供医疗服务期间发展

且与不良预后有关[6]。我们的研究中,只有两种情况*K. pneumoniae*毒株,就产生碳青霉烯酶,其他研究相反,在这些研究中,这些病原体更为常见并造成治疗困难[10]。

随着腹部分娩后子宫内膜炎的发展,我们发现了四种对万古霉素耐药的菌株*E. faecium*和七个MRSA菌株。因此,这些革兰氏阳性球菌问题不大,比克棍*Enterobacteriaceae*科,至少在圣彼得堡。其他作者引用了产科患者中较高的MRSA发生率[7]。

已经表明,分离自具有子宫内膜炎的产妇的肠杆菌的结构是多种多样的,其中*E. coli*(发现于每三个分娩妇女中)。其中一半是超广谱 β -内酰胺酶的生产者。

考虑到大肠杆菌在妇产科医院实施产后感染的巨大动力学意义,我们认为,这种微生物也应包括在ESKAPE病原体组中。但是,应该注意根据许多研究,感染这种感染的流行病学和危险因素与其他产生ESBL的细菌*Enterobacteriaceae*不同,例如*K. pneumoniae*(ESBL+) [8]。虽然住院期间时水平传输频率*K. pneumoniae*(ESBL+)很高,*E. coli*(ESBL+)的水平传播是不可能的[9]。

充分治疗抗生素至关重要。但是,目前有少量抗菌药物可用于治疗由多药耐药性微生物引起的感染。在我们研究中包括的产妇几乎完全没有的情况下,*P. aeruginosa*(Carb-R)和*A. baumannii*(Carb-R)。碳青霉烯是首选药物由属微生物引起的*Enterobacteriaceae*科,生产ESBL。第二类药物可以是蜂胶或某些氨基酸,但在哺乳期间禁止使用这些抗生素。

当分析CS后对女性子宫内膜炎的初步经验治疗后,发现rESKAPE病原体的分离是该病病程和预后不良的危险因素。

发现病原体的多药耐药性使抗菌治疗的结果恶化,延长了在产科医院的住院时间,并总体上恶化了疾病的预后。

分离出子宫内膜炎rESKAPE病原体的可能性与导致子宫泛化和切除的感染过程的严重程度之间存在许多统计学上显著的相关性。

结论

根据研究结果,发现由rESKAPE病原体引起的腹部分娩后子宫内膜炎导致不良的预后,并且由于接受抗生素治疗而接受手术治疗(子宫切除术)的风险很高。因此,从医院流行病学的角度来看,对于孕妇和分娩妇女的分层,有必要进一步监测rESKAPE组携带多重耐药病原体的主要和次要危险因素,这将允许采取有效措施预防和治疗术后感染和炎症并发症。

References

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 antimicrobial 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 β -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>.

◆ 提交人的通信地址 (Information about the author)

Nikolay A. Korobkov

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

E-mail: nikolai_korobkov@mail.ru