

УДК 579.61:616.9

А. О. Понеділок, В. Г. Гаврилюк, О. В. Хлопова, А. І. Вінніков

*Дніпропетровський національний університет ім. Олесь Гончара*

### **МІКРОФЛОРА УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ ЖІНОК ІЗ НЕСПЕЦИФІЧНИМИ ВУЛЬВОВАГІНИТАМИ ТА ВАГІНОЗАМИ У ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Вивчено спектр збудників неспецифічних інфекцій уrogenітального тракту жінок. Найчастіше етіологічними агентами вагінозів виступають дріжджоподібні гриби *Candida albicans* (35,7 %) та *Escherichia coli* (30,2 %), вульвовагінітів – клінічні ізоляти *E. coli* (47,3 %) і *Proteus mirabilis* (15,8 %). Частота виявлення збудників запальних захворювань сечостатевого тракту у жінок різних вікових груп варіює: штами *E. coli* найчастіше висіваються від пацієнток віком 1–12 років (47,3 %) та 43–66 років (36,0 %), *C. albicans* – від пацієнток віком 18–42 років (39,0 %). Установлено високі рівні стійкості до антибіотиків класів пеніцилінів, тетрациклінів і фторхінолонів у виділених клінічних ізолятів умовно-патогенних мікроорганізмів.

А. О. Понеділок, В. Г. Гаврилюк, Е. В. Хлопова, А. І. Винников

*Днепрпетровский национальный университет им. Олесь Гончара*

### **МІКРОФЛОРА УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВУЛЬВОВАГИНИТАМИ И ВАГИНОЗАМИ В ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

Изучен спектр возбудителей неспецифических инфекций уrogenітального тракта женщин. Чаще всего этиологическими агентами вагинозов выступают дрожжеподобные грибы *Candida albicans* (35,7 %) и *Escherichia coli* (30,2 %), вульвовагинитов – клинические изоляты *E. coli* (47,3 %) и *Proteus mirabilis* (15,8 %). Частота выявления возбудителей воспалительных заболеваний мочеполового тракта у женщин различных возрастных групп варьирует: штаммы *E. coli* чаще всего высеваются от пациенток возрастом 1–12 лет (47,3 %) и 43–66 лет (36,0 %), *C. albicans* – от пациенток возрастом 18–42 лет (39,0 %). Установлены высокие уровни устойчивости к антибиотикам классов пенициллинов, тетрациклинов и фторхинолонов у выделенных клинических изолятов условно-патогенных микроорганизмов.

A. O. Ponedilok, V. G. Gavryliuk, Y. V. Khlopova, A. I. Vinnikov

*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University*

### **MICROFLORA COMPOSITION OF UROGENITAL TRACTS OF WOMEN WITH NONSPECIFIC VULVOVAGINITIS AND VAGINOSIS IN DNIPROPETROVSK REGION**

The spectrum of causative agents of nonspecific infections of the women urogenital tracts is studied. It is established that the typical etiological agents of the vaginosis are yeast-like fungi *Candida albicans* (35.7 %) and *Escherichia coli* (30.2 %), and the clinical isolates of *E. coli* (47.3 %) and *Proteus mirabilis* (15.8 %) are usual for vulvovaginitis. The frequency of detection of the causative agents of inflammatory genito-urinary diseases in women of different age groups varies: strains of *E. coli* are often found in patients

of 1–12 years (47.3 %) and in women of 43–66 years old (36.0 %), but *C. albicans* – in patients of 18–42 years (39.0 %). High levels of the resistance to penicilline, tetracycline and fluoroquinolone antibiotics in selected clinical isolates of opportunistic microorganisms are determined.

### Вступ

Неспецифічні інфекційні захворювання жіночої статеві системи продовжують посідати одне з перших місць серед захворювань репродуктивного тракту жінки. Ці хвороби негативно впливають на органи та тканини, які належать до репродуктивної системи, мають прямий вплив на відновлення й продовження роду людського на планеті [6; 18]. Останніми роками розширилося уявлення про значення резидентної мікрофлори у підтриманні стану гомеостазу макроорганізму. Умовно-патогенні мікроорганізми – невід’ємна складова резидентної мікрофлори піхви, яка забезпечує колонізаційну резистентність і перебіг численних біохімічних реакцій. Завдяки цьому став можливий принципово новий мікроекологічний підхід до оцінки здоров’я жінки [1; 10]. Із мікроекологічних позицій стала очевидною необхідність перегляду та корекції сформованих уявлень про титр умовно-патогенних мікроорганізмів – збудників неспецифічних вагінальних інфекцій: дріжджоподібних грибів роду *Candida*, бактерій родини *Enterobacteriaceae* та роду *Streptococcus*, оскільки у певних випадках титр збудника може відповідати нормі за наявності паталогічних процесів [1; 5; 13].

Збільшення кількості хворих на неспецифічні інфекції, труднощі терапії, пов’язані з антибіотикорезистентністю збудників, складністю та неясністю багатьох питань механізму розвитку захворювання, відсутністю чітких критеріїв діагностики та впливу інфекції на репродуктивну систему, роблять цю проблему надзвичайно актуальною. Актуальність проблеми розповсюдження антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів – збудників неспецифічних інфекцій уrogenітального тракту досягає свого неймовірного піку в період лікування, що часто спричинює розвиток рецидивуючих інфекцій і паталогічних змін у тканинах сечостатевого тракту [24; 26].

Мета цієї роботи – визначити основних збудників неспецифічних інфекцій уrogenітального тракту та рівень їх антибіотикорезистентності.

### Матеріал і методи досліджень

Предмет дослідження – бактерії родини *Enterobacteriaceae* та роду *Streptococcus*, а також клінічні ізоляти дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Із метою визначення розповсюдження умовно-патогенних мікроорганізмів – збудників неспецифічних інфекцій уrogenітального тракту на базі Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» з 1 червня по 1 листопада 2010 року обстежено 255 осіб, із яких 28 – хворі на вульвовагініт, а 227 – на вагіноз.

Для мікробіологічного аналізу у жінок віком від 15 до 66 років відбирали клінічні зразки з піхви, а у дівчат віком 1–14 років – із вульви та присінка піхви. Одержаний клінічний матеріал засівали методом Голда на 5 % кров’яний агар і середовище Сабуро. Посіви на 5 % кров’яному агарі інкубували 18–24 години при +37 °С, на середовищі Сабуро – 48–72 години при +30 °С [3; 6; 7].

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за допомогою мікроскопічного, бактеріологічного та серологічного методів аналізу.

Визначення антибіотикочутливості для уropатогенних штамів мікроорганізмів здійснювали за допомогою диско-дифузійного методу. Для визначення рівня антибіотикочутливості мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* використовували агар Mueller Hinton 2 та стандартний набір антибіотиків для грамнегативних бактерій: ампіцилін, амоксицилін-клавуланатова кислота, цефтазидим, цефотаксим, імipенем,

амікацин, гентаміцин, ципрофлоксацин, хлорамфенікол і додатковий – доксициклін [7; 8; 26]. Для визначення ступеня резистентності штамів *Streptococcus agalactiae* використовували агар Mueller Hinton 2 з кров'ю та стандартний набір антибіотиків для грампозитивних бактерій: ампіцилін, амоксицилін-клавуланатова кислота, цефотаксим, ципрофлоксацин, тетрациклін, еритроміцин, кліндаміцин, хлорамфенікол [7; 9]. Для тестування досліджуваних культур застосовували диски, просочені розчинами антибіотиків виробництва BioMerieux. Оцінку результатів проводили за стандартами, розробленими Clinical and Laboratory Strands Institute.

### Результати та їх обговорення

Виділено штами уропатогенних мікроорганізмів, яких після ідентифікації віднесли до *Escherichia coli* (46 випадків), *Klebsiella pneumoniae* (17), *Proteus mirabilis* (5) та *P. vulgaris* (1), *Streptococcus agalactiae* (17), *Candida albicans* (47), *C. tropicalis* (1) та *C. spp.* (10 випадків). Аналіз частоти виділення умовно-патогенних мікроорганізмів при вульвовагінітах показав, що найчастіше збудниками захворювання виявлялись уропатогенні штами *E. coli* (47,3 %) і *P. mirabilis* (15,8 %), у той час як *P. vulgaris* викликали захворювання лише у 5,3 % випадків (рис. 1). Дріжджоподібні гриби *Candida albicans* та *Candida spp.* викликали захворювання у 21,0 % пацієток [22].

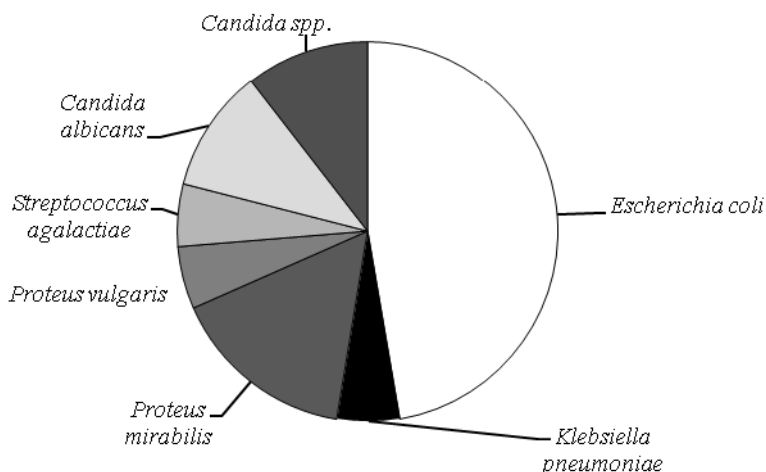


Рис. 1. Спектр збудників вульвовагінітів у дівчат препубертатного віку Дніпропетровської області

Етіологічний спектр збудників вагінозів відрізнявся дольовою участю різних видів мікроорганізмів: найчастіше захворювання викликали *C. albicans* (35,7 %), дещо нижчий показник зустрічальності – у *E. coli* (30,2 %), *K. pneumoniae* та *S. agalactiae* (по 12,7 % випадків) (рис. 2).

Для проведення аналізу динаміки змін мікробного пейзажу сечостатевої системи досліджуваних пацієток умовно поділили на 6 вікових груп (табл. 1). *E. coli* (47,3 %), *Proteus mirabilis* (15,8 %) та *P. vulgaris* (5,3 %) найчастіше висівалися у віковій групі 1–12 років, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями статевих органів, періодом гормонального спокою та відсутністю лактобацил, які блокують сайти прикріплення до вагінального епітелію, створюючи колонізаційну резистентність [2; 11; 13; 21]. У репродуктивний період рівень естрогену зростає, накопичується велика кількість глікогену, що стимулює розмноження лактобацил. Останні, продукуючи у великій кількості молочну кислоту, зрушують *pH* у кислий бік, що сприяє розмножен-

ню дріжджоподібних грибів роду *Candida* [12; 13]. Тому у вікових групах 18–25 та 26–42 років частота виділення *C. albicans* становить 44,4 та 36,0 %, відповідно. Велика кількість дріжджоподібних грибів, що продукують гліотоксин, порушує функцію лейкоцитів, знижуючи колонізаційну резистентність та стимулюючи заселення іншими видами мікроорганізмів [13; 15; 18]. Тому у віковій групі 18–25 років спостерігався високий відсоток виділення штамів *E. coli* (25,0 %) та *Klebsiella pneumoniae* (16,7 %). Але з віком рівень естрогену та кількість лактобацил знижуються, що зумовлює поступове зрушення *pH* до нейтрального, зменшення кількості дріжджоподібних грибів і контамінації мікроорганізмами кишкової та кокової груп [5; 8]. Внаслідок цього у віковій групі 43–55 років порівняно з попередньою збільшується частота виділення клінічних ізолятів *E. coli* (30,8 %), *P. mirabilis* (15,4 %) та *Streptococcus agalactiae* (23,0 %) [8; 9; 13; 24].

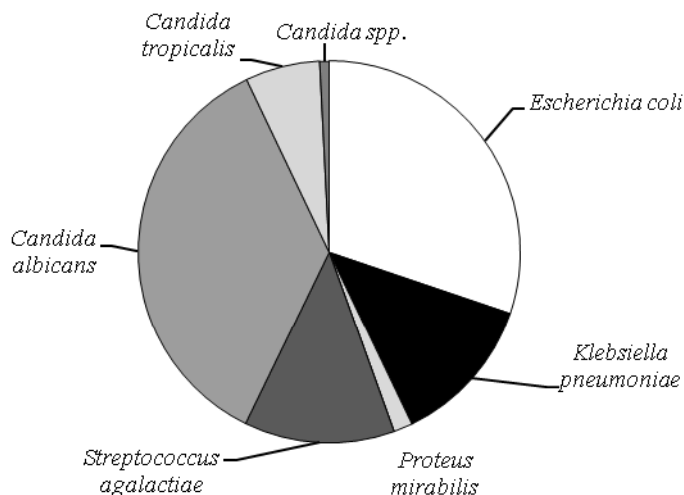


Рис. 2. Спектр збудників вагінозів у жінок Дніпропетровської області

Таблиця

Частота виділення мікроорганізмів у різних вікових груп жінок Дніпропетровської області

Вид мікроорганізму	Частота виділення клінічних штамів мікроорганізмів, %			
	1–12 років (n = 13)	18–25 років (n = 32)	26–42 роки (n = 68)	43–55 років (n = 12)
<i>Escherichia coli</i>	47,3	25,0	30,7	30,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,3	16,7	12,0	7,7
<i>Proteus mirabilis</i>	15,8	0	0	15,4
<i>P. vulgaris</i>	5,3	0	0	0
<i>Streptococcus agalactia</i>	5,3	8,3	13,3	23,0
<i>Candida albicans</i>	10,5	44,4	36,0	15,4
<i>C. tropicalis</i>	0	0	1,3	0
<i>C. spp.</i>	10,5	5,6	6,7	7,7

На наступному етапі виявляли стійкість виділених культур умовно-патогенних мікроорганізмів – збудників неспецифічних захворювань уrogenітального тракту до антибіотиків. При дослідженні спектра резистентності штамів *E. coli* найвищий рівень стійкості досліджувані культури проявили відносно ампіциліну (38,3 %) та доксицикліну (30,0 %). Найчутливішими виявились до бета-лактамів: амоксицилін-клавуланатової кислоти, цефтазидиму, цефотаксиму та імipенему (по 100 %); до амікацину та хлорамфеніколу (по 95,7 %). Деяко менший рівень чутливості проявили

штами *E. coli* до гентаміцину (93,6 %) та ципрофлоксацину (91,5 %). Незначний рівень чутливості досліджувані культури проявляли відносно ампіциліну (61,7 %) та доксицикліну (70,0 %) [16; 19; 25]. Одержані дані свідчать, що рівень чутливості *E. coli* до бета-лактамінів становить 100 %. Це дає змогу рекомендувати їх для антибіотикотерапії при неспецифічних захворюваннях уrogenітального тракту. Враховуючи відносно невеликий рівень резистентності кишкової палички до аміноглюкозидів та хінолонів, ці препарати спроможні бути альтернативою в терапії неспецифічних інфекцій сечостатевого тракту, викликаних *E. coli* [4; 8].

Стовідсотковий рівень резистентності виділені культури *Klebsiella pneumoniae* проявляли до ампіциліну та дещо менший – до доксицикліну (33,3 %). Це дає змогу виключити антибіотики зі списку антибіотиків вибору. Значно менший ступінь резистентності досліджувані культури проявили до амоксицилін-клавуланатової кислоти та хлорамфеніколу (по 5,9 %), що дає змогу використовувати антибіотики при терапії, оскільки резистентність не перевищила 10 % поріг. Антибіотиками вибору для лікування неспецифічних захворювань уrogenітального тракту, викликаних *K. pneumoniae*, є цефтазидим, цефотаксим, іміпенем, амікацин, гентаміцин, ципрофлоксацин, чутливість до яких складала 100 % [20].

Найвищий рівень стійкості *Proteus mirabilis* проявив відносно хлорамфеніколу (60 %). Найчутливішим виявився до ампіциліну, амоксицилін-клавуланатової кислоти, цефтазидіму, цефотаксиму, іміпенему, амікацину, гентаміцину, ципрофлоксацину (по 100 %). При дослідженні спектра резистентності штамів *P. vulgaris* найвищий рівень чутливості виявлявся до амоксицилін-клавуланатової кислоти, цефтазидіму, цефотаксиму, іміпенему, амікацину, гентаміцину, ципрофлоксацину (100 %), а найвищий рівень стійкості – до ампіциліну та хлорамфеніколу (по 100 %) (рис. 3). Таким чином, для антибіотикотерапії при вульвовагінітах і вагінозах, викликаних збудниками роду *Proteus*, доцільно використовувати антибіотики класів цефалоспоринів, карбопенемів, аміноглюкозидів і фторхінолонів [4; 8; 26].

Штами *Streptococcus agalactiae* мали чутливість до ампіциліну, амоксицилін-клавуланатової кислоти, цефотаксиму, еритроміцину, кліндаміцину, хлорамфеніколу (100 %). Стійкість штами *S. agalactiae* проявляли до ципрофлоксацину (82,4 %) та тетрацикліну (47,1 %). Таким чином, при антибіотикотерапії інфекцій, викликаних стрептококами, доречно використовувати напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини та макроліди [17].

Етіологічними агентами неспецифічних вульвовагінітів і вагінозів можуть бути умовно-патогенні мікроорганізми різних систематичних груп, які несуть генетичні детермінанти стійкості до антибіотиків. Тому ефективність терапевтичних заходів забезпечить лише індивідуальний підхід до визначення рівня чутливості певного збудника до лікарських препаратів [23]. Слід відзначити, що будь-яке порушення нормального мікробіоценозу репродуктивного тракту потребує корегування та відновлення вагінальної мікрофлори адекватно підібраними пробіотичними та імуностимулювальними препаратами [6; 14].

### Висновки

Аналіз спектра збудників неспецифічних інфекцій уrogenітального тракту жінок показав, що найчастіше етіологічними агентами вагінозів виступають *Candida albicans* (35,7 %), *Escherichia coli* (30,2 %), *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus agalactia* (по 13,7 %); вульвовагінітів – штами *E. coli* (47,3 %) та *Proteus mirabilis* (15,8 %), дріжджоподібні гриби роду *Candida* (21,0 %).

Частота виявлення збудників запальних захворювань сечостатевого тракту у жінок різних вікових груп варіює. Штами *E. coli* найчастіше виділяли від пацієнок віком 1–13 (47,3 %) та 43–66 років (36,0 %), *C. albicans* – від пацієнок віком 18–42 років (39,0 %). Це зумовлено ступенем сформованості імунної системи, гормональним фоном і фізіолого-біохімічною активністю певних груп умовно-патогенних мікроорганізмів.

Установлено високі рівні стійкості до ампіциліну у виділених культур *E. coli* (38,3%), доксицикліну – у *K. pneumoniae* (33,3 %) та *E. coli* (30,0 %), тетрацикліну та ципрофлоксацину – у *S. agalactiae* (47,0 та 82,4 %, відповідно).

### Бібліографічні посилання

1. **Айламазян Э. К.** Гинекология от пубертатного периода до постменопаузы. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 496 с.
2. **Андрієць О. А.** Кандидозний вульвовагініт в практиці гінеколога / О. А. Андрієць, О. І. Боднарюк, К. Ю. Гуменко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 124–125.
3. **Бендас В. В.** Особливості забору матеріалу для лабораторної діагностики кандидозу // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 125–129.
4. **Від антибіотикограми до рецепту** / Ф. Жель, М. Шомара, М. Уебер та ін. – К. : Логос, 2007. – 146 с.
5. **Грищенко В. І.** Гінекологія / В. І. Грищенко, М. О. Щербина. – К. : Медицина, 2007. – 338 с.
6. **Кисина В. И.** Урогенитальные инфекции у женщин: клиника, диагностика, лечение / В. И. Кисина, К. И. Забирова. – М. : Мед. инф. агентство, 2005. – 280 с.
7. **Меньшиков В. В.** Методики клинических лабораторных исследований. – М. : Лабора, 2009. – Т. 3. – 880 с.
8. **Поздеев О. К.** Энтеробактерии / О. К. Поздеев, Р. В. Федоров. – М. : Гэотар-медиа, 2007. – 720 с.
9. **Покровский В. И.** Стрептококки и стрептококкозы / В. И. Покровский, Н. И. Брико, Л. А. Ряпис. – М. : Гэотар-медиа, 2006. – 544 с.
10. **Прилепской В. П.** Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 432 с.
11. **Русакевич П. С.** Заболевания вульвы. – М. : Мед. инф. агентство, 2007. – 448 с.
12. **Савельева Г. М.** Гинекология / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко. – М. : Гэотар-медиа, 2008. – 432 с.
13. **Сидорова И. С.** Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова, Е. И. Боровкова. – М. : Практическая медицина, 2007. – 80 с.
14. **Туркевич О. Ю.** Деякі питання комплексного лікування ускладненого бактеріального вагінозу / О. Ю. Туркевич, О. О. Сизон // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 83–89.
15. **Шевченко Е. А.** Урогенитальный кандидоз и бактериальный вагиноз / Е. А. Шевченко, А. А. Артифксова, О. А. Успенская. – Нижний Новгород : НГМА, 2007. – 28 с.
16. **Antimicrobial resistance pattern for gram-negative uropathogens isolated from hospitalised patients and outpatients in Cartagena, 2005–2008** / R. Castro-Orozco, A. C. Barreto-Maya, H. Guzmán-Álvarez // Rev Salud Publica (Bogota). – 2010. – Vol. 12, N 6. – P. 1010–1019.
17. **Duijn P. J.** Recent trends in antibiotic resistance in European ICUs / P. J. Duijn, M. J. Daut-Zenberg, E. A. Oostdijk // Curr. Opin. Crit. Care. – 2011. – Vol. 17, N 6. – P. 658–665.
18. **Evaluation of sexual function in brazilian women with recurrent vulvovaginal candidiasis and localized provoked vulvodynia** / P. C. Giraldo, N. C. Polpeta, C. R. Juliato // J. Sex. Med. – 2012. – Vol. 9, N 3. – P. 805–811.
19. **Epidemiology of Escherichia coli, Klebsiella species, and Proteus mirabilis strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases from clinical samples in the Kinki region of Japan** / T. Nakamura, M. Komatsu, K. Yamasaki et al. // Am. J. Clin. Pathol. – 2012. – Vol. 137, N 4. – P. 620–626.

20. **Extended-spectrum**  $\beta$ -lactamase (ESBL) in danish clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: prevalence,  $\beta$ -lactamase distribution, phylogroups, and coresistance / D. S. Hansen, H. Schumacher, F. Hansen // Scand. J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 44, N 3. – P. 174–181.
21. **Holloway D.** Vaginal thrush: Treating and advising the patient // Br. J. Nurs. – 2011. – Vol. 20, N 22. – P. 1410.
22. **Microbiological** aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls / G. Randelović, V. Mladenović, L. Ristić et al. // Eur. J. Pediatr. – 2012. – Vol. 25, N 4. – P. 674–677.
23. **Morten O. A.** The human microbiome harbors a diverse reservoir of antibiotic resistance genes // Virulence. Landes Bioscience. – 2010. – Vol. 1, N 4. – P. 299–303.
24. **Prevalence** of the colonization by *Streptococcus agalactiae* in pregnant women from a maternity in Ceará, Brazil, correlating with perinatal outcomes / J. J. Linhares, P. G. Cavalcante Neto, J. L. Vasconcelos // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2011. – Vol. 33, N 12. – P. 395–400.
25. **Reusable** venesection tourniquets: A potential source of hospital transmission of multiresistant organisms / A. N. Pinto, T. Phan, G. Sala et al. // Med. J. – 2011. – Vol. 195, N 5. – P. 276–279.
26. **Woodford N.** Multiresistant gram-negative bacteria: The role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance / N. Woodford, F. Turton Jane, M. David // FEMS Microbiology Reviews. – 2011. – Vol. 35, N 5. – P. 736–755.

Надійшла до редколегії 28.03.2012