

Торобаева М.Т., Рыскельдиева В.Т.

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНДАГЫ КОШ БОЙЛУУ
АЯЛДАРДЫН ЖЫНЫС ЖОЛУНДАГЫ МИКРОБДУК ПЕЙЗАЖЫ ЖАНА
АЛАРДЫН БАКТЕРИЯГА КАРШЫ ДАРЫЛАРГА СЕЗГЕНУҮСҮ**

Торобаева М.Т., Рыскельдиева В.Т.

**МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ РОДОВЫХ ПУТЕЙ БЕРЕМЕННЫХ
ЖЕНЩИН КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ И ЕГО ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

М.Т. Torobaeva, V.T. Ryskeldieva

**MICROBIAL LANDSCAPE OF THE BIRTH CANAL
OF PREGNANT WOMEN OF THE KYRGYZ REPUBLIC AND ITS
SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL DRUGS**

УДК: 618.215-008.67-055.26: 615.33(575.2)

Микроорганизмдердин дарыларга туруктуулугу – бул азыркы заманбап акушердиктеги жугуштуу жана сезгенүү ооруларынын өтүшүп кетүүсүнүн себептеринин бири. Кыргыз Республикасындагы кош бойлуу аялдардын изилдөө жыйынтыгынын негизи боюнча, алардын төрөт жолдорунун микрофлорасы мономаданий жана шарттуу патогендүү микроорганизмдер бирикмелери менен берилген, алар болсо клиникалык тажрыйбадагы кеңири колдонулган бактерияларга каршы дарыларга өтө жогорку резистенттүүлүгүн көрсөтөт. Акушердиктеги ириң-септикалык өтүшүүлөрдүн алдын алуудагы сунуш кылынган бактерияга каршы дарыларды кайрадан кароого тийиш.

Негизги сөздөр: *төрөттөн кийинки эндометрит, микроорганизмдер, резистенттүүлүк, бактерияга каршы дарылар.*

Лекарственная устойчивость микроорганизмов – одна из причин высокого уровня инфекционно-воспалительных осложнений современного акушерства. По результатам проведенного обследования беременных женщин Кыргызской Республики выявлено, что микрофлора их родовых путей представлена монокультурами и ассоциациями условно-патогенных микроорганизмов, которые проявляют высокую резистентность к антибактериальным препаратам, широко используемым в клинической практике. Следует пересмотреть антибактериальные препараты, рекомендуемые в акушерстве в качестве профилактики гнойно-септических осложнений.

Ключевые слова: *послеродовый эндометрит, микроорганизмы, резистентность, антибактериальные препараты.*

Drug resistance of microorganisms is one of the reasons for the high level of infectious and inflammatory complications in modern obstetrics. According to the results of a survey conducted by pregnant women of the Kyrgyz Republic, the microflora of their birth canals is represented by monocultures and associations of conditionally pathogenic microorganisms that show high resistance to antibacterial drugs widely used in clinical practice. Antibacterial drugs recommended in obstetrics as a preventive measure for purulent-septic complications should be reviewed.

Key words: *postpartum endometritis, microorganisms, resistance, antibacterial drugs.*

Актуальность: Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) – это частое и грозное осложнение послеродового периода, которое может привести как к инвалидизации женщины с последующим нарушением жизненно-важных систем организма, так и к летальному исходу. Несмотря на прогресс в области фармакологии, постоянный поиск эффективных методов диагностики и профилактики, частота и летальность при этой патологии остается высокой. В структуре причин гибели матерей смертность по причине гнойно-септических осложнений занимает 2-3 место, и не имеет тенденции к снижению [3].

По данным многочисленных исследований, в послеродовом периоде именно эндометрит является триггером генерализованных гнойно-септических заболеваний и встречается до 57% случаев [17,18]. Особенно это актуально при абдоминальном родоразрешении, так частота послеродового эндометрита после консервативных родов составляет 2-5%, а после кесарева сечения 10-15% [1,2,4].

Классическая картина послеродового эндометрита в последние годы приобрела атипическую форму. Латентная фаза «острого периода», отсутствие яркой лабораторной и инструментальной картины, и торпидное течение отягощает своевременную диагностику и отодвигает начало лечения. Соответственно, послеродовый эндометрит диагностируется лишь в позднем послеродовом периоде, в амбулаторных условиях, и зачастую, с генерализацией инфекционного процесса [5]. Возможно, это связано с появлением антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, вызванным превалированием эмпирической терапии, неконтролируемым отпуском и приемлемостью антибактериальных средств в фармацевтической промышленности.

Антибактериальные средства эффективны в лечении послеродового эндометрита, они избирательно угнетают жизнедеятельность микробных клеток. Но, ввиду трудностей определения этиологического возбудителя, врачи начинают эмпирическую терапию,

подавляя жизнедеятельность нормальной микрофлоры и способствуя появлению антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов [1,7]. Проблема лекарственной устойчивости озвучена и на конференции в Копенгагене, где генеральный директор ВОЗ, Маргарет Чен, назвала ее фундаментальной угрозой здоровью, развитию и безопасности человека. Маргарет Чен подчеркнула о вступлении мира в постантибиотическую эру, которая лишена антибактериальных средств первого ряда [20].

Антибиотикорезистентность – является поддерживающим звеном развития гнойно - воспалительных заболеваний, что говорит о продолжении поисков профилактики, диагностики и их лечении.

Учитывая, вышесказанное целью нашего исследования явилось изучение количественного и качественного состава микрофлоры родовых путей беременных женщин с определением ее чувствительности к антибактериальным препаратам.

Материал и методы исследования. Проспективное исследование проведено на базе клинического родильного дома НЦОМид города Бишкек, где набор материала реализован в дизайне одномоментного наблюдательного исследования в периоде с июня 2016 по март 2017 год. Объектом исследования явились беременные женщины – жительницы различных регионов Кыргызской Республики.

Критерии включения: беременные женщины со сроком гестации более ≥ 22 недель, отсутствие данных о приеме АБП в течение 2-ух последних недель, отсутствие обострения генитальных и экстрагенитальных заболеваний инфекционной природы, отсутствие активного течения специфических венерических заболеваний.

Критерии исключения: прием беременной антибактериального препарата в течение 2-х последних недель, женщины в сроке до 22 недель беременности, беременные женщины с генитальными и экстрагенитальными заболеваниями инфекционной природы в фазе обострения, беременные женщины с активным течением специфических венерических заболеваний.

В качестве основных методов исследования использовались культуральный и статистический. При госпитализации беременной женщины производился забор материала из цервикального канала с соблюдением правил асептики.

Культуральное исследование включало качественное и количественное выявление, идентификацию микроорганизмов из цервикального канала с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Микробиологическое исследование произведено, согласно приказу МЗ КР №4 от 11.10.2010 г. с использованием селективных сред. Чувствительность к антибактериальным препаратам у выявленных микроорганизмов определена диско-диффузионным методом.

Вычисление средней величины (M) и стандартной ошибки среднего (m) проведенного исследования выполнен статистической программой Microsoft

Office Excel 2010. При оценке статистической значимости различий между группами использован простой критерий Стьюдента (t). Различия считались достоверными значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение: Проведено обследование 756 беременных женщин в возрасте от 16 лет до 43 лет. Средний возраст исследуемых женщин составил $Me=27$ лет ($Q_I=23$ года; $Q_{III}=32$ года), что соответствует активному репродуктивному периоду.

При подсчете состава микроорганизмов, выявлено, что около 80% представлены условно-патогенными микроорганизмами. Более подробные результаты идентификации качественного и количественного выявления микроорганизмов из цервикального канала представлены в таблице 1.

В результате бактериологического обследования, у 32,3% беременных женщин выявлены грамположительные кокки, *Staphylococcus aureus*. В 2 раза реже выделены *Staphylococcus haemolyticus* (15, 8%), *Staphylococcus epidermidis* (14, 9%). *Staphylococcus saprophyticus* выявлен в 10,8% случаев. Факультативно-анаэробные грамотрицательные бактерии, рода энтеробактерий – *Escherichia coli*, встретились у 12,9% беременных женщин. Грамположительные кокки из рода стрептококки, такие как, *Streptococcus pyogenes* выделены у 9,7%, *Streptococcus B*-7%, а *Peptostreptococcus* – у 2,3%.

У 488 (61,9%) женщин, выделенные микроорганизмы обнаружены в высоких концентрациях, так, микробное число *Staphylococcus aureus* в 16,4% составило 10^6 КОЕ/мл, дрожжеподобных грибов рода *Candida* – 8,1% в 10^6 КОЕ/мл. *Staphylococcus haemolyticus* в высокой концентрации выявлены в 7,5%, а *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli* в 6,0 % в 10^6 КОЕ/мл.

Таблица 1 - Количественный и качественный состав микроорганизмов

Микроорганизмы	N / %	0 - 10^3	$10^3 - 10^5$	$\geq 10^6$
Staph. aureus	244 32,3%	28 3,7%	92 12,2	124 16,4
Staph. haemolyticus	120 15,8%	16 2,1%	47 6,2%	57 7,5%
Staph. epidermidis	112 14,9%	22 2,9%	45 6,0%	45 6,0%
Candida	112 14,9%	15 2,0%	36 4,8%	61 8,1%
Escherichia coli	97 12,9%	13 1,7%	39 5,2%	45 6,0%
Staph. saprophyticus	82 10,8%	20 2,6%	33 4,4%	29 3,8%
Strept. pyogenes	73 9,7%	13 1,7%	30 4,0%	30 4,0%
Streptococcus B	53 7%	11 1,5%	16 2,5%	26 3,4%
Staphylococcus spp	33 3,4%	14 1,9%	9 1,2%	10 1,3%
Peptostreptococcus	17 2,3%	1 0,1%	5 0,7%	11 1,5%

Veillonella	16 2,1%	7 0,9%	7 0,9%	2 0,3%
Strept. Faecalis	12 1,6%	3 0,4%	1 0,1%	8 1,1%
Bacteroides	9 1,1%	4 0,5%	4 0,5%	1 0,1%
Strept. Viridians	8 1,0%	1 0,1%	3 0,4%	4 0,5%

Мы не обнаружили литературных данных об исследовании определения микроорганизмов, населяющих родовые пути здоровых беременных женщин, но согласно данным зарубежных и отечественных авторов, к потенциальным возбудителям гнойно-воспалительных заболеваний, относятся грамположительные (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, *St. epidermidis*, *Streptococcus B*, *Enterococcus* и др.) и грамотрицательные микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Enterobacter*) [8,9,10,13,14].

Есть ли ранее, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, гарднереллы грибы рода кандиды являлись причиной самостоятельных специфических гинекологических заболеваний, то в настоящее время, согласно исследованиям зарубежных авторов, они встречаются и на фоне послеродового эндометрита [4,6,11,12]. По результатам настоящего исследования, возбудители инфекций, передаваемых половым путем не выявлены, но на долю дрожжеподобных грибов рода *Candida* приходится - 14,9%.

Стоит отметить, что по данным Шляпникова М.Е. и соавт., и отечественного исследователя Исмаиловой И.У., основными возбудителями гнойно-септических осложнений, являются *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp* и *Escherichia coli* [13,14].

По мнению многих исследователей, в развитии гнойно-септических заболеваний имеют значение микробные ассоциации, которые способствуют тяжелому течению процесса [4,12]. В настоящем исследовании качественный состав микроорганизмов родовых путей у 65,3% беременных женщин представлен монокультурами условно-патогенной микрофлоры. Комбинация микроорганизмов двух разных видов встретились у 31,7%, симбиоз трех видов микроорганизмов, отмечается у 1,7% беременных женщин (табл. 2).

Таблица 2 - Ассоциации микроорганизмов.

Ассоциация	Ассоциации			
	0 (нет микроорганизмов)	1 микроорганизм	2 вида микроорганизмов	3 вида микроорганизмов
N	10	493	240	13
%	1,3	65,3	31,7	1,7

У всех выделенных культур определена чувствительность к антибактериальным препаратам, входящих в Перечень жизненно-важных лекарственных средств Кыргызской Республики [19]. В 65% случаев, чувствительность была выявлена к ингибитор защи-

щенному аминопенициллину (*Ампициллин-сульбактам*). Клиническая эффективность ингибитор защищенных аминопенициллинов в качестве профилактики гнойно-воспалительных заболеваний представлена в исследованиях зарубежных авторов [7,15].

К препарату *Гентамицин* (аминогликозиды) микроорганизмы были чувствительны в 52%.

46,2% микроорганизмов обследуемых беременных женщин были чувствительны к *Ципрофлоксацину* (группа фторхинолонов), а к препаратам группы цефалоспоринов (*Цефтриаксон*) чувствительность определена у 43,9%.

К препарату цефалоспоринового ряда первого поколения – *Цефазолину* чувствительность выявлена в 35,7% случаев (табл. 3).

Таблица 3 - Антибиотикочувствительность выделенных микроорганизмов.

Антибактериальные препараты	S	Y
1. Ампициллин + Сульбактам	456 (65,0%)	65 (9,3%)
2. Гентамицин	364(52,0%)	73 (10,4%)
3. Ципрофлоксацин	324 (46,2%)	93 (13,3%)
4. Цефтриаксон	308 (43,9%)	125 (17,8%)
5. Цефазолин	250 (35,7%)	73 (10,4%)
6. Ампициллин	132 (18,8%)	60 (8,6%)

По данным исследований Черемискина В.П., Тирской Ю.И. и соавт., отмечается увеличение процента резистентности к широко используемым антибактериальным препаратам у основных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде [4,7,9,10,12].

Во многих руководствах, в качестве препаратов первого выбора для профилактики послеродовых гнойно-септических осложнений отмечены аминопенициллины и цефалоспорины первого поколения [10,15]. Но, в нашем исследовании получены противоположные результаты, т.к. к препарату *Ампициллин* резистентность определена в 72,6% (табл. 4.), а к цефазолину в 53,9% случаев.

Согласно данным клинических фармакологов, в спектр антимикробного действия цефалоспоринов 1 поколения входят грамположительные микроорганизмы [16]. Ввиду преобладания грамположительной микрофлоры в родовых путях рожениц текущего исследования, спектр действия для цефалоспоринов 3 поколения (*Цефтриаксон*) сужен, соответственно резистентность была выявлена в 38,2%.

40,5% микроорганизмов, населяющих родовые пути беременных женщин, резистентны к препарату ультраширокого спектра действия – *Ципрофлоксацину*, который служит исключительно препаратом резерва. В исследованиях Шляпникова М.Е. и соавт., наиболее рациональными препаратами в лечении пуэперальных гнойно-септических заболеваний признаны цефалоспорины ряда 2 и 3го поколений, а также препараты из группы фторхинолонов [13]. По результатам нашего исследования резистентность в к

препарату *Ампициллин – сульбактам* выявлена лишь в 25,7%, что позволяет его рекомендовать в качестве профилактики гнойно-воспалительных заболеваний послеродового периода.

Таблица 4 - Определение антибиотикорезистентности.

Антибактериальные препараты	R
1. Ампициллин	509 (72,6%)
2. Цефазолин	378 (53,9%)
3. Ципрофлоксацин	284 (40,5%)
4. Цефтриаксон	268 (38,2%)
5. Гентамицин	263 (37,6%)
6. Ампициллин + Сульбактам	180 (25,7%)

Выводы. В результате проведенного исследования установлено, что родовые пути здоровых беременных женщин заселены условно-патогенной флорой, которая не является заболеванием и не вызывает реакцию организма беременной. Таким образом, для развития ГВЗ недостаточно наличия условно-патогенных микроорганизмов. Следует учитывать факторы риска и условия для их реализации, а также увеличение доли лекарственной устойчивости микроорганизмов к используемым антибактериальным средствам. Можно предположить, что антибактериальные препараты группы цефалоспоринов первого поколения неэффективны в качестве профилактики ГВЗ и, лишь увеличивают медицинские затраты на закуп препаратов. Выявленные особенности микрофлоры родовых путей и чувствительности к антибактериальным препаратам требуют дифференцированного подхода к выбору препарата в качестве профилактики ГВЗ.

Литература:

1. Сидорова И.С., Акушерство. Руководство для практикующих врачей. - 2013. - С. 844-875.
2. Ешходжаева А.С., Мусуралиев М.С., Стакеева Ч.А., Рустембекова С.С., Барыктабасова Б.К. Клинический протокол. Послеродовый сепсис. 2015 г.
7. Рыскельдиева В.Т. Основные причины септических осложнений и материнской смертности после абдоминального родоразрешения у женщин Кыргызстана. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, №3, 2013.
4. Тирская Ю.И., Баринов С.В., Долгих Т.И., Басин Б.Л., Лазарева Л.И., Барбанчик И.А., Чуловский Ю.И. Микробиологическое изучение послеродовых осложнений у беременных группы инфекционного риска. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. Том 11, выпуск №1, 2013.
5. Буянов С.Н., Шукина Н.А., Пучкова Н.В. Особенности клинического течения эндомиометрита после кесарева сечения и его исходы. Российский вестник акушера-гинеколога, №5, 2012.

6. Кудеменова С.Б., Мустафина А.А., Алексеева Т.А., Мустафина Г.Г. Патогенетические особенности профилактики гнойно-септических осложнений в акушерстве и гинекологии. Вестник Новгородского Государственного Университета, №2. 2015.
7. Кан Н.Е., Балушкина А.А., Вересова А.А., Закревская И.В., Тютюнник В.Л. Профилактика послеоперационных осложнений при абдоминальном родоразрешении. Журнал Медицинский совет, №9, 2014 г.
8. Воронин К.В., Алале А.М., Алале И.И., Дзюба Ю.Н. Стратегия диагностики и коррекции влагалищного дисбиоза в плане подготовки беременной к плановому кесареву сечению и профилактике послеродового эндометрита. Журнал Медицинских перспектив. - Т.18/4 2013.
9. Черемискин В.П. Антибиотикочувствительность и чувствительность к фагам микроорганизмов, выделенных при послеродовом эндометрите. Пермский медицинский журнал, Том 28, №5. 2011.
10. Сухих Г.Т., Ушкалова Е., Шифман Е., Хилькевич Е. Антибиотикопрофилактика при операции кесарева сечения. Журнал Врач №1:3-6, 2011.
11. Галимов А.И. Инфекционно-воспалительные осложнения после экстренного кесарева сечения и принципы их профилактики. Медицинский вестник Башкортостана. Том 5, №3, 2010.
12. Коробков Н.А. Клинико-бактериологическая характеристика послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний. Журнал акушерства и женских болезней. Том LXIV №4. 2015.
13. Шляпников М.Е., Арутюнян К.Н., Кияшко И.С., Мамедова Х.Э. кызы, Хохлова О.И., Меркулова В.И., Трефилова Н.Н., Прохорова Л.В., Уливанова К.О. Динамическая оценка микробного пейзажа у родильниц с изолированными и сочетанными вариантами пуэрперальных инфекционных заболеваний. XV Всероссийский научный форум Мать и Дитя. 2014.
14. Исмаилова И.У. Фармакоэпидемиологическая оценка использования лекарственных средств у женщин с ПЭ. - Бишкек, 2015.
15. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Мальбахова Е.Т. Антимикробная профилактика осложнений кесарева сечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. Том 10, №4. 2011.
16. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. - 2006.
17. Мурадова В.С. Эндометрит у родильниц после кесарева сечения. Профилактика и лечение с применением магнито-лазерного излучения и медицинского озона. 2010.
18. Черненкова М.Л., Тетелютин Ф.К., Виноходова Е.М., Леднева А.В., Стяжкина С.Н., Султанова М.В., Пахомова И.А. Эфферентная терапия в комплексном лечении послеродового эндометрита. Медицинские науки. Фундаментальные исследования, №9. 2013.
19. http://www.pharm.kg/ru/live_important. МЗ КР Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники.
20. http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/ru/. ВОЗ. Выступление на конференции «Борьба с устойчивостью к противомикробным препаратам – время действовать»

Рецензент: к.м.н., доцент Узгенова К.А.