

Антибактериальная терапия послеродового эндометрита

А. В. Жестков, М. Е. Шляпников, В. П. Решетникова, К. Н. Арутюнян

Кафедры акушерства и гинекологии ИПО, микробиологии с основами вирусологии и иммунологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Росздрава РФ.

ММУ «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова», отделение септической гинекологии (№19) и родильное отделение (№20).

Резюме

В статье представлены результаты исследований, посвященных разработке эмпирической антибактериальной терапии послеродового эндомиометрита. Проанализированы 194 клинических случая настоящего заболевания. Проведено бактериологическое исследование лохий у 55 родильниц с неосложненным пуэрперальным периодом. В результате работы определена структура возбудителей послеродового эндомиометрита в зависимости от его патогенетического варианта, их чувствительность к различным антибиотикам. Предложены группы антибиотиков для проведения стартовой антимикробной терапии, характеризующиеся максимально эффективным спектром действия, включающим большинство современных возбудителей послеродового эндомиометрита. Внедрение полученных в результате исследования данных позволяет ограничить процесс генерализации бактериальной инфекции и предупредить развитие тяжелых пуэрперальных воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: послеродовой эндомиометрит, антибактериальная терапия.

Введение

Инфекционная патология продолжает оставаться актуальной проблемой в практике акушеров-гинекологов. По данным ВОЗ, к инфекционной патологии относится 32% всех причин смерти. Тем не менее, внедрение новых диагностических и лечебных технологий, в том числе рациональной антибиотикотерапии, позволило добиться значительного снижения частоты возникновения тяжелых форм инфекционно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде [1].

Одна из центральных проблем антимикробной терапии — антибиотикорезистентность возбудителей. При использовании антибиотиков требуется постоянный мониторинг как состава микроорганизмов-возбудителей, так динамики развития их резистентности к используемым препаратам [2].

Широкое применение в современном клиническом акушерстве антибактериальных препаратов с профилактической и лечебной целью достаточно быстро, по сравнению с общехирургической практикой, привело не

только к селекции резистентных штаммов бактерий, но и к изменению клинической картины послеродовых воспалительных осложнений [3, 4, 5, 9]. Среди прочих наибольшее значение имеют абортное течение, значительное уменьшение выраженности общетоксических признаков воспалительного процесса при сохранении местных симптомов, редкая генерализация и меньшая продолжительность заболевания [4, 7, 8].

В клиническом акушерстве выделяют два варианта ПЭММ — эндомиометрит на фоне криза и задержки децидуальной оболочки и плацентарной ткани (первый вариант) и «чистый» эндомиометрит (второй вариант) [5].

Материалы и методы

Проведен ретро- и проспективный анализ 194 случаев ПЭММ у родильниц после самопроизвольных и оперативных родов, госпитализированных и пролеченных в отделении септической гинекологии ММУ «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова» за 2004–2005 гг. Все пациентки были разделены на две группы в зависимости от патогенетического варианта ПЭММ: 46 родильниц, у которых заболевание протекало по «первому» варианту, и 148 случаев развития ПЭММ при условно «чистой» полости матки («второй» вариант). До начала антибактериальной терапии проводился бактериологический анализ лохий с целью определения возбудителей инфекции и их чувствительности к антибиотикам разных химических групп.

Жестков Александр Викторович — д. м. н., проф., зав. кафедрой микробиологии с основами вирусологии и иммунологии.

Шляпников Михаил Евгеньевич — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО.

Решетникова Валентина Петровна — к. м. н., доцент кафедры микробиологии с основами вирусологии и иммунологии.

Арутюнян Карина Николаевна — соискатель кафедры акушерства и гинекологии ИПО.

Кроме того, проведено бактериологическое исследование лохий у 55 родильниц, с физиологическим послеродовым периодом, находившихся под наблюдением в родильном отделении. При проспективном анализе данной группы 1 родильница была исключена из исследования по причине развития ПЭММ.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе работы выявлено, что при неосложненном пуэрпериальном периоде наиболее часто при аэробных условиях культивирования встречаются микроорганизмы рода *Enterococcus* — $58,2 \pm 6,6\%$, *Escherichia* — $27,3 \pm 6,0\%$, грибы рода *Candida* — $20,0 \pm 5,4\%$; представители рода *Streptococcus* и условно-патогенные стафилококки встречаются в $16,4 \pm 4,9\%$ случаев каждый; в $3,64 \pm 2,5\%$ определяются *Staphylococcus aureus* и род *Moraxella*, а *Klebsiella* и *Pseudomonas aeruginosa* — не более чем в $2 \pm 0,7\%$ случаев.

При ПЭММ, независимо от его варианта, лидирующими возбудителями инфекции являются кишечная палочка и условно-патогенные стафилококки (рис. 1). Так, *E.coli* встречаются в $37,9 \pm 9,0\%$ и $28,1 \pm 4,2\%$, а условно-патогенные стафилококки — в $27,6 \pm 8,3\%$ и $24,6 \pm 4,0\%$ случаев соответственно при «первом» и «втором» вариантах ПЭММ.

Структура возбудителей ПЭММ на фоне некроза и задержки децидуальной оболочки, плацентарной ткани представлена следующими микроорганизмами: *Enterococcus spp.* — $10,3 \pm 5,7\%$, *Burkholderia cepacia* и *Staphylococcus aureus* по $6,9 \pm 4,7\%$, *Acinetobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Stenotrophomonas maltophilia* и грибы рода *Candida* — по $3,5 \pm 2,0\%$. При «чистом» варианте ПЭММ выделяются следующие микроорганизмы: *Klebsiella spp.* — в $8,8 \pm 2,7\%$, *Enterococcus spp.* — в $14,0 \pm 3,3\%$, *Staphylococcus aureus* — в $13,2 \pm 3,2\%$, *Enterobacter spp.* — в $11,4 \pm 3,0\%$, *Burkholderia cepacia* и *Acinetobacter spp.* — каждый в $7,0 \pm 2,4\%$, *Candida* — в $6,1 \pm 2,3\%$ наблюдений. В $2,6 \pm 1,5\%$ случаев определяются *Citrobacter spp.*, по $1,8 \pm 1,2\%$ приходится на *Micrococcus spp.*, *Kluyvera spp.*, и *Serratia spp.*, другие микроорганизмы — *Aerococcus spp.*, *Cedecea spp.*, *Neisseria spp.*, *Pantoea spp.*, *Proteus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Flavimonas spp.* в структуре возбудителей «второго» патогенетического варианта суммарно встречаются не более, чем в $6,2\%$ случаев.

При посеве в аэробных условиях в $20,69 \pm 7,52\%$ случаев при первом типе ПЭММ роста микрофлоры не было, а при втором варианте он отмечен в $11,4 \pm 2,98\%$ ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание, что при втором варианте ПЭММ чаще встречаются пред-

ставители рода *Klebsiella* ($p < 0,05$), виды которого представлены *K.pneumoniae*, *K.oxitoka*, *K.plantikola* и *K.ornithinolitica*.

Структура микроорганизмов, встречающихся при ПЭММ и в условиях физиологического послеродового периода, представлена на рис. 2. Так при неосложненном пуэрперии достоверно чаще, чем при ПЭММ встречаются грибы рода *Candida* и *Enterococcus spp.*, в то время как *Staphylococcus aureus* чаще обнаруживается при развитии ПЭММ ($p < 0,05$).

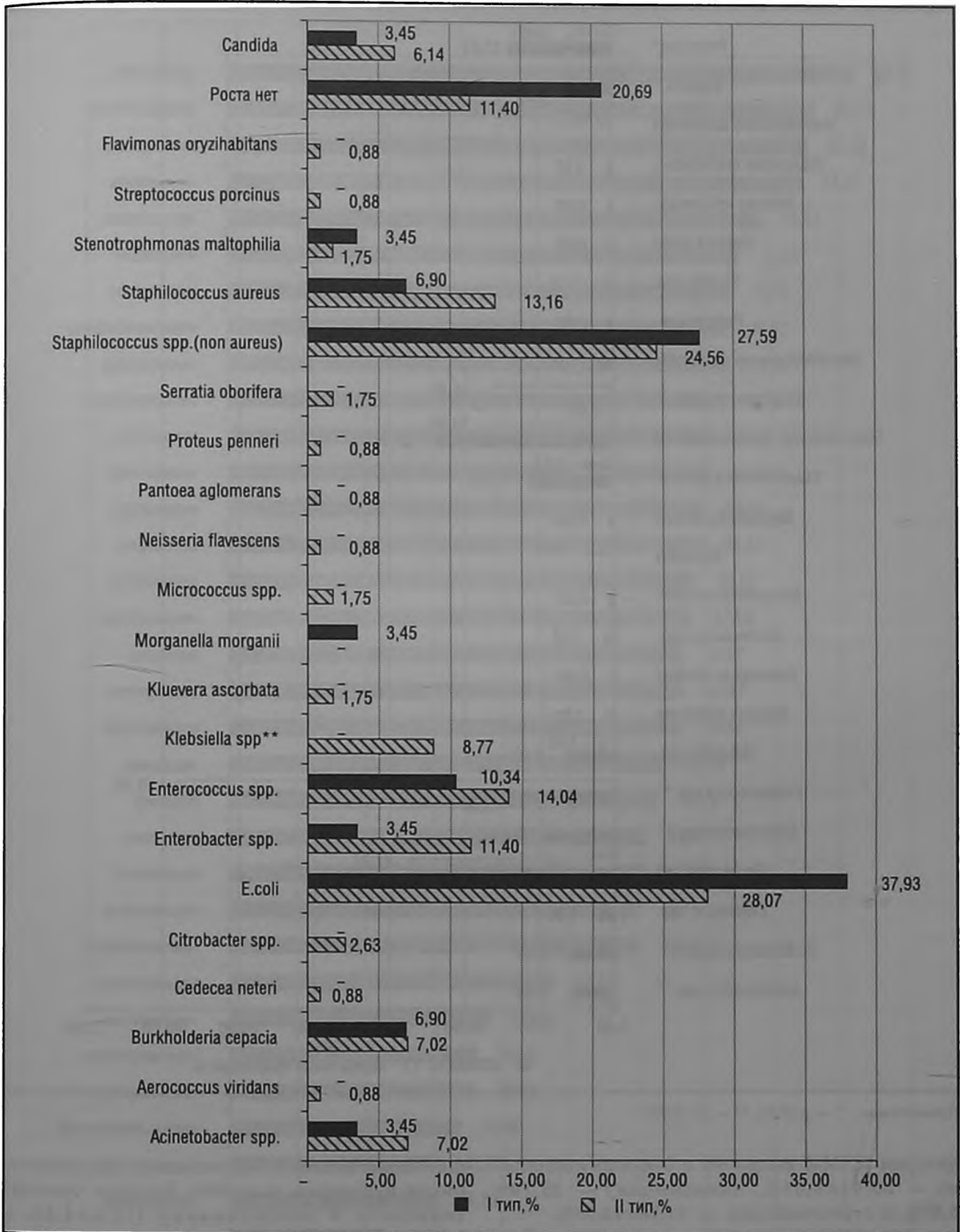
Микроорганизмы родов *Streptococcus*, *Moraxella* не встречались при ПЭММ, а роды *Enterobacter*, *Acinetobacter* и *Burkholderia* не обнаружены при физиологическом течении послеродового периода ($p < 0,05$).

Кроме того, при ПЭММ чаще отсутствует рост бактерий в аэробных условиях ($p < 0,05$), что может косвенно указывать на большую роль анаэробной флоры в развитии ПЭММ.

Наибольшая чувствительность выделенных при неосложненном пуэрперии микроорганизмов (рис. 3) отмечена к амоксиклаву ($92,23 \pm 2,64\%$), амоксицилину ($86,41 \pm 3,38\%$), ампицилину ($85,44 \pm 3,48\%$), ванкомицину ($84,47 \pm 3,57\%$), левомицетину ($78,43 \pm 4,07\%$), меропенему ($75,25 \pm 4,29\%$); далее следуют офлоксацин ($73,74 \pm 4,42\%$), цiproфлорксацин ($73,53 \pm 4,37\%$), доксициклин ($73,53 \pm 4,37\%$), метронидазол ($72,82 \pm 4,38\%$). Чувствительность к препаратам цефалоспоринового ряда в среднем составляет 70% и не зависит от поколения антибиотика. Чувствительность к тетрациклину составляет $66,67 \pm 4,67\%$, амикацину — $63,73 \pm 4,67\%$, фузидину — $62,75 \pm 4,76\%$, неомицину и гентамицину — по $61,10 \pm 4,80\%$, рифампицину и карбеницилину — по $60,19 \pm 4,82\%$. Наименьшая чувствительность выявлена к стрептомицину ($47,57 \pm 4,92\%$), азитромицину ($37,86 \pm 4,78\%$), кларитромицину ($36,05 \pm 5,18\%$), эритромицину ($35,92 \pm 4,73\%$), бензилпенициллину ($33,66 \pm 4,70\%$), клиндамицину ($31,07 \pm 4,56\%$), линкомицину ($30,39 \pm 4,55\%$), оксациллину ($22,55 \pm 4,14\%$) и полимиксину ($20,59 \pm 4,00\%$).

Суммарно оценивая чувствительность возбудителей ПЭММ к антибиотикам (рис. 4), мы выявили, что наибольшая чувствительность выделенной микрофлоры определена к моксифлоксацину — $91,67 \pm 7,98\%$, ванкомицину — $83,78 \pm 4,28\%$ и меропенему — $79,45 \pm 4,37\%$, офлоксацину — $77,03 \pm 4,89\%$. Далее, в порядке убывания чувствительности, следуют: сульперазон — $72,73 \pm 10,43\%$, цефтриаксон — $71,72 \pm 4,53\%$, сулациллин — $71,4 \pm 15,49\%$, цефепим — $68,75 \pm 11,59\%$, рифампицин — $68,06 \pm 5,49\%$, цефазолин — $64,43 \pm 3,92\%$, цефотаксим — $63,45 \pm 4,00\%$, цiproфлорксацин — $62,50 \pm 6,05\%$, нетилмицин — $62,50 \pm 6,99\%$, цефтазидим — $61,62 \pm 4,89\%$, полимиксин — $60,0 \pm 6,61\%$, ами-

Рисунок 1. Сравнение видовой структуры возбудителей ПЭММ при первом (n=46) втором (n=148) его патогенетических типах, %.

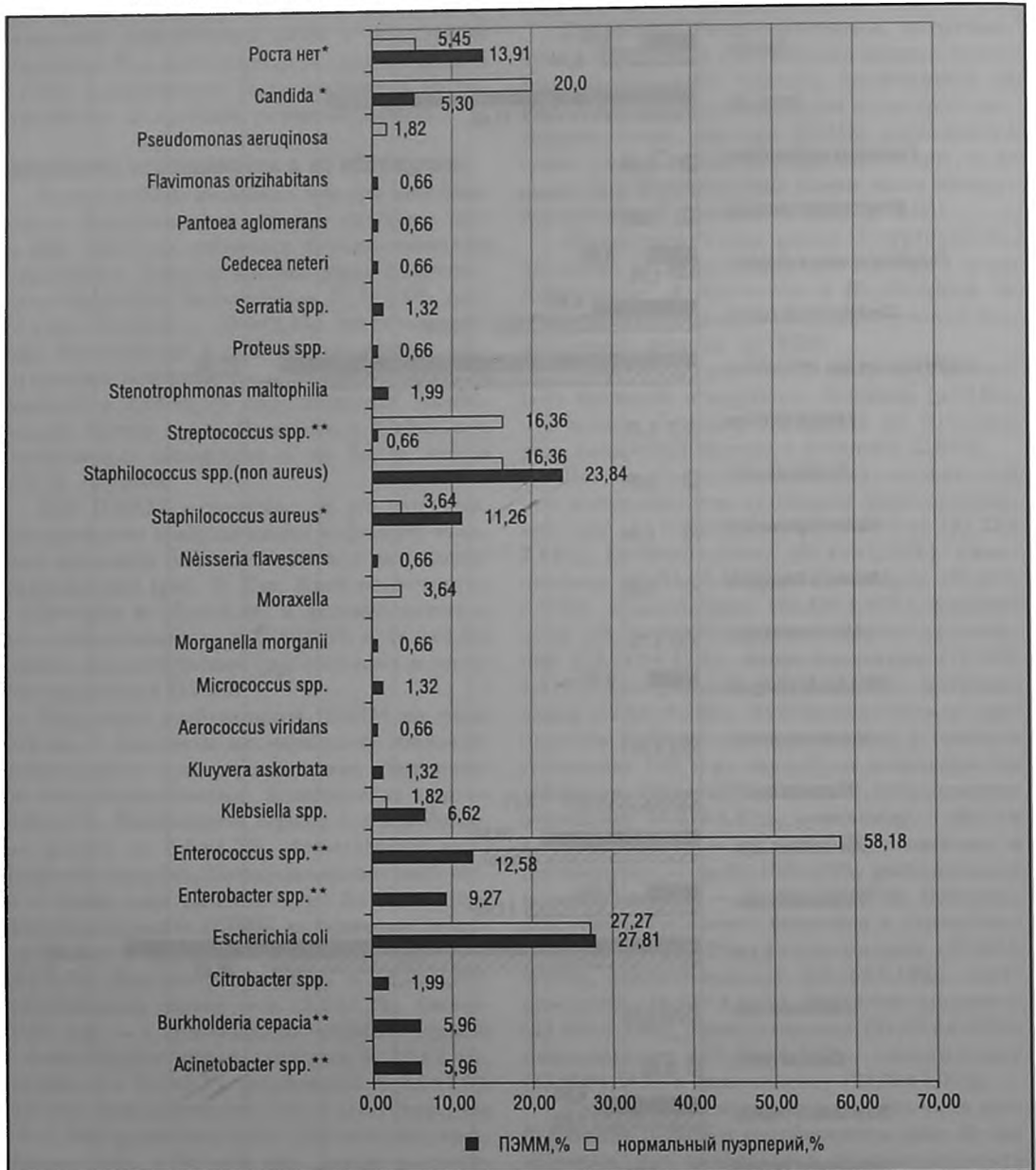


Примечание. ** — $p < 0,001$.

кацин — $59,87 \pm 3,98\%$, цефоперазон — $59,09 \pm 7,41\%$, гентамицин — $57,52 \pm 4,65\%$, неомицин — $56,35 \pm 6,69\%$, доксициклин — $53,33 \pm 7,44\%$, оксациллин — $50,94 \pm 6,87\%$, ампициллин —

$50,77 \pm 6,20\%$, фузидин — $50,0 \pm 15,81\%$, тетрациклин — $47,37 \pm 11,45\%$, эритромицин — $47,17 \pm 6,86\%$, азитромицин — $45,45 \pm 6,71\%$. Наименьшая чувствительность бактерий — возбу-

Рисунок 2. Сравнение микрофлоры, определяемой при физиологическом течении пуэрперия (n=55) и ПЭММ (n=194) в аэробных условиях, %.



Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

дителей ПЭММ выявлена к бензилпенициллину — $35,91 \pm 6,05\%$, линкомицину — $35,10 \pm 6,97\%$ и стрептомицину — $27,78 \pm 10,56\%$.

Анализируя чувствительность к антибиотикам в зависимости от патогенетического варианта, мы отметили высокую чувствительность возбудителей «чистого» ПЭММ к группам макролидов и линкозамидов ($p < 0,05$).

При сопоставлении чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам при

физиологическом и осложненном эндоиометритом пуэрперии выявлена большая чувствительность к доксициклину ($73,5 \pm 4,4\%$ и $5,3 \pm 7,4\%$; $p < 0,05$) и ампициллину ($85,4 \pm 3,5\%$ и $50,8 \pm 6,2\%$; $p < 0,001$) при физиологическом послеродовом периоде. Несмотря на относительно высокий процент чувствительности к тетрациклинам, применение их с целью антибиотикопрофилактики необоснованным, по причине высокой токсичности и бактериостатического

Рисунок 3. Чувствительность микроорганизмов выделенных при неосложненном пуэрперии к антибиотикам разных химических групп, %.

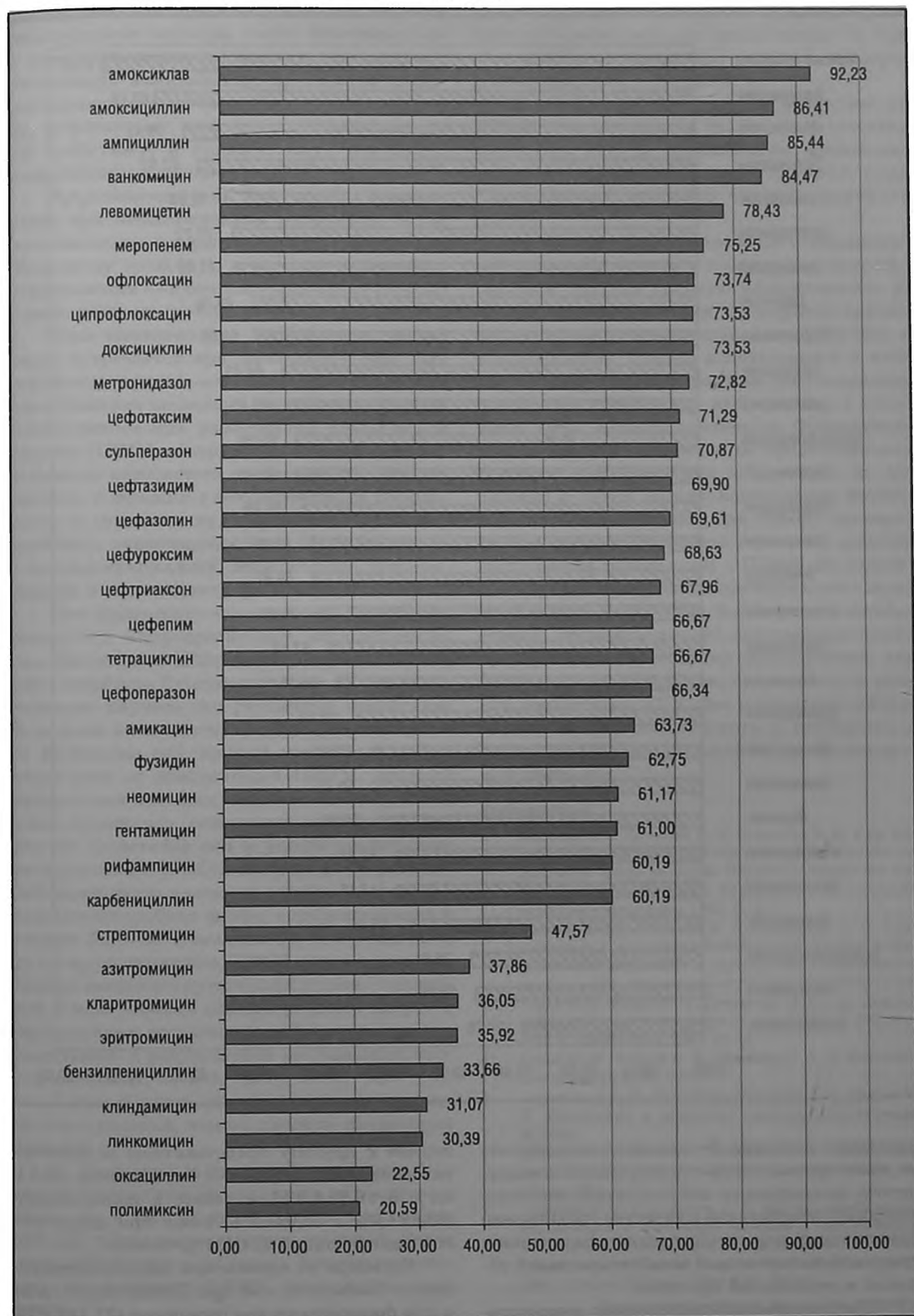
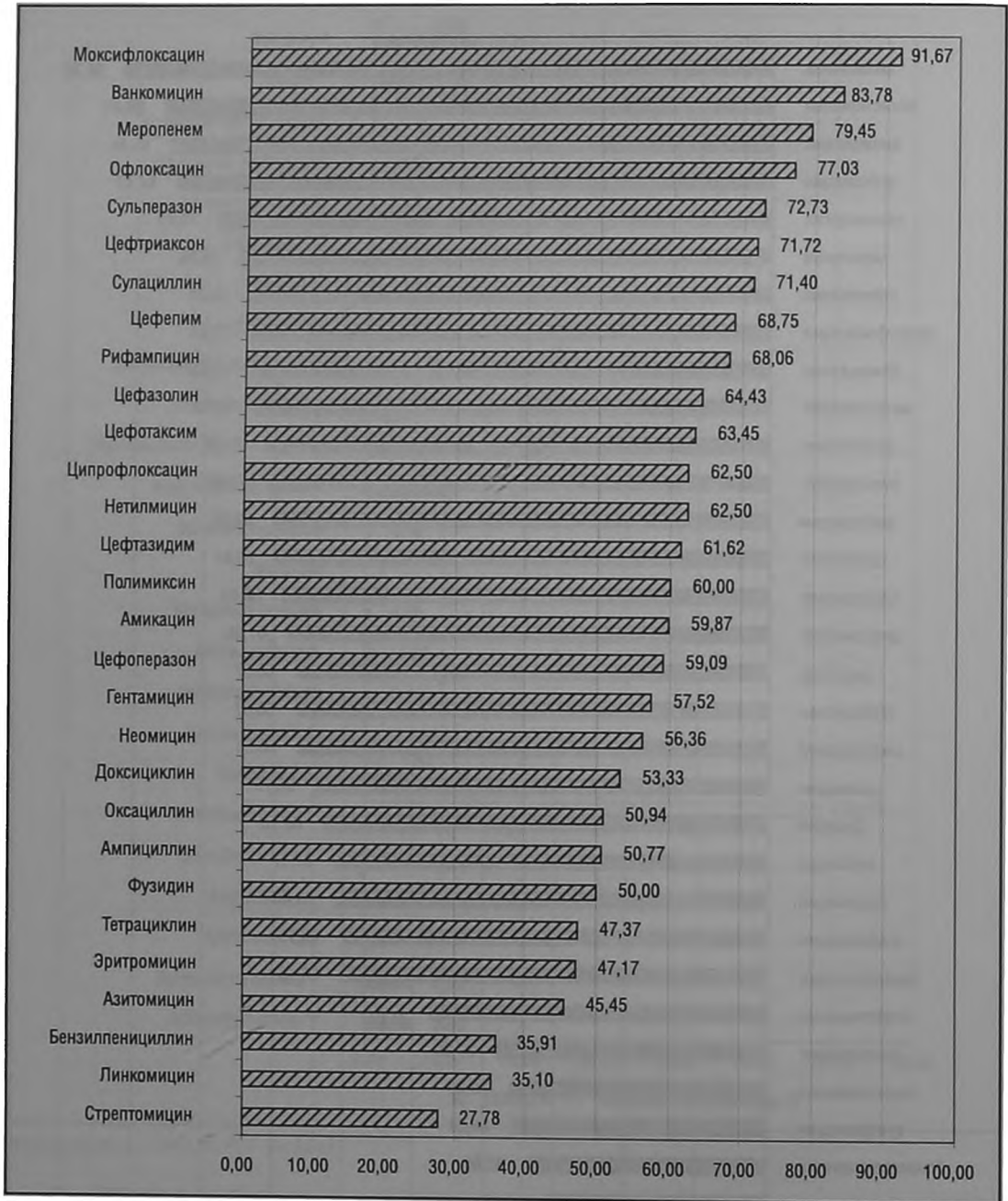


Рисунок 4. Чувствительность микроорганизмов определяемых при ПЭММ к антибиотикам разных химических групп, %.



механизма действия. В отношении ампициллина, наши данные лишь подтверждают сложившуюся популярность полусинтетических производных пенициллина в качестве традиционно применяемых для антибиотикопрофилактики и стартовой эмпирической антибактериальной терапии в акушерской практике.

Чувствительность выделенных микроорга-

низмов к другому представителю полусинтетических пенициллинов — оксациллину ($22,5 \pm 4,1\%$ и $50,9 \pm 6,9\%$), а также к полимиксину ($20,6 \pm 4,0\%$ и $60,0 \pm 6,6\%$) выше при клинической манифестации ПЭММ ($p < 0,001$).

Несмотря на одинаковую частоту встречаемости *Escherichia coli* при ПЭММ ($27,8 \pm 3,6\%$) и при физиологическом пуэрперии ($27,3 \pm 6,0\%$),

чувствительность данного микроорганизма к антибиотикам оказалась различной. Так *E.coli*, обнаруживаемая при неосложненном течении послеродового периода, более чувствительна к аминогликозидам (неомицину, гентамицину, амикацину), ампициллину, препаратам цефалоспоринового ряда (цефазолину, цефоперазону, цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефетиму) и полимиксину, чем *E.coli*, выделяемая от женщин, с ПЭММ ($p < 0,001$).

Представители рода *Enterococcus*, выявляемые при неосложненном пуэрперии более чувствительны к стрептомицину ($p < 0,05$) и ампициллину ($p < 0,001$), а условно-патогенные стафилококки — к бензилпенициллину ($p < 0,05$) и рифампицину ($p < 0,001$).

Нами выявлено, что *Staphylococcus aureus* редко встречается при физиологическом послеродовом периоде — в $3,64 \pm 2,5\%$ случаев. При сопоставлении последних с микроорганизмами, выделенными при развернутой клинической картине ПЭММ, обнаружена большая чувствительность золотистого стафилококка, определяемого у женщин с неосложненным пуэрперием, к гентамицину, амикацину, фузидину ($p < 0,001$), ванкомицину ($p < 0,05$), меньшая — к бензилпенициллину, оксациллину, эритромицину и линкомицину ($p < 0,001$).

При физиологическом течении пуэрперия около 90% микроорганизмов, определяемых при посеве лохий в аэробных условиях, составляет семейство *Enterobacteriaceae*. Более чем в половине случаев это различные представители рода *Enterococcus* и около 30% составляет *Escherichia coli*. Данный микробный состав отличается от возбудителей ПЭММ, который представлен большим видовым разнообразием микроорганизмов, основными из которых являются *Escherichia coli* и условно-патогенные стафилококки. Возбудителями послеродовой инфекции часто являются аэробная и факультативно-анаэробная флора, определяющаяся в составе биотопа влагалища [2, 7, 9]. Как один из аспектов патогенеза ПЭММ следует признать процесс активации аутохтонной условно-патогенной флоры нижних отделов родового канала и последующего восходящего инфицирования, что сопоставимо с результатами исследований многих авторов [1, 3, 4, 5, 7].

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Выделенные из лохий у рожениц бактерии отличаются не только по видовому составу, но и по чувствительности к антимикробным препаратам у тождественных видов микроорганизмов в условиях физиологического и осложненного ПЭММ послеродового периода.

2. Представители родов *Enterobacter*, *Acinetobacter* и *Burkholderia* вообще не встречались при физиологическом пуэрперии, что служит основанием для определения их как абсолютных патогенов при развитии послеродовой инфекции.

3. Различий в структуре возбудителей ПЭММ при различных его патогенетических вариантах нет, за исключением достоверно частого определения возбудителей рода *Klebsiella* при «условно чистом» варианте ПЭММ.

4. Анализ чувствительности к антибиотикам ассоциированных с пуэрперием микроорганизмов показал высокую эффективность β-лактамов антибиотиков, препаратов группы фторхинолонов, ванкомицина, левомицетина и тетрациклинов. Однако использование в клинической акушерской практике трех последних препаратов совершенно недопустимо, а стартовое эмпирическое назначение фторированных хинолонов у пациенток со среднетяжелым течением инфекционного заболевания не оправдано с точки зрения клинической фармакологии. Следовательно, при выборе препарата для антибактериальной терапии с момента поступления роженицы с ПЭММ до получения антибиотикограмм, перспективным следует признать назначение β-лактамов антибиотиков, преимущественно «потенцированных» препаратов, что является обоснованием для включения их в формулярную систему в рамках конкретного ЛПУ при проведении микробиологического мониторинга у рожениц с физиологическим и патологическим послеродовым периодом.

Литература

1. Мареева Л. С. Яковлева Н. И. Левашова И. И. и др. Неспецифическая профилактика гнойно-септических осложнений после кесарева сечения и оценка ее эффективности. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов 1995; 3: 3-8.
2. Кулаков В. И., Гуртовой Б. Л. Анжирская А. С. и др. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Акушерство и гинекология 2004; 1: 3-6.
3. Горин В. С., Серов В. Н., Семенов Н. Н. и др. Диагностика и лечение послеродового эндометрита. Акушерство и гинекология 2001; 10-13.
4. Серов В. Н., Жаров Е. В., Макацария А. Д. Акушерский перитонит. М., 1997.
5. Стрижаков А. Н., Баев О. Р., Старкова Т. Г., Рыбин М. В. Физиология и патология послеродового периода. М., 2004.
6. Яковлев В. П., Яковлев С. В. Клиническая фармакология фторхинолонов. Клиническая фармакология и терапия 1994; 3 (2): 53-58.
7. Буданов П. В., Стрижаков А. Н. Методы профилактики, лечения и подготовки женщин с нарушениями микроциркуляции влагалища к родоразрешению и гинекологическим операциям. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2004; 2(3): 39-42.

Полный список литературы см. на сайте www.urnj.ru