

13. Логвинова И.И., Инполитова Л.И. // Тез. I съезда нефрологов России. Казань, 1994.
 14. Yoshimura S. et al. // Early Human Development. 1997. Vol. 47. P. 297–304.

15. Инполитова Л.И. Состояние почек у новорожденных, перенесших внутриутробно фетоплацентарную недостаточность: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

25 сентября 2006 г.

УДК 576.8.097.3:616.155.194.8-618.217

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОДОВЫХ ПУТЕЙ РОЖЕНИЦ

© 2006 г. О.К. Бичуль, С.В. Рыжков

A trial was performed on the activity of the antibiotics against infection pathogens isolate from birth ways of woman in childbirth. As for the microorganisms their resistance to all the antibiotics tested was comparatively high and markedly depending on the large quantity courses chemotherapy.

Решение проблемы рациональной антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений после операции кесарево сечение представляет серьезные трудности, так как сегодня ни один из антибиотиков или комбинация антибиотиков не может рассматриваться как идеальное профилактическое средство. Устойчивость этиологических агентов к антибактериальным препаратам является основной причиной, ограничивающей эффективность антибактериальной профилактики.

Резистентность к антимикробным препаратам (АМП) имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные резистентными штаммами, отличаются длительным течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациентов. Долгое время считалось, что широкое распространение устойчивости характерно в основном для возбудителей госпитальных инфекций [1]. Однако к настоящему времени ситуация изменяется в худшую сторону: в различных регионах отмечается значительный рост устойчивости к АМП возбудителей внебольничных инфекций [2–4]. В связи с этим неоспоримо значение территориального мониторинга резистентности, причем при разработке стратегии антибактериальной профилактики в каждом конкретном отделении необходимо учитывать данные локального мониторинга резистентности [5].

В настоящем исследовании представлены результаты анализа распространения антибиотикорезистентности у возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта у беременных накануне родов. Для того чтобы определить статистически достоверный уровень антибиотикорезистентности микроорганизмов, наиболее часто вызывающих воспалительные заболевания у беременных, было проведено скрининговое обследование пациенток, госпитализированных в родильное отделение за последние 6 мес. Для анализа полученных данных микроорганизмы были распределены на несколько групп по близости спектра природной чувствительности и сходным механизмам устойчивости к антибиотикам. Необходимость в такой группировке была вызвана разнообразием выделенных видов. Оценка чувствительности микроорганизмов проводилась на

наборе антибиотиков, отобранных с учетом их природной резистентности. Общее количество изученных штаммов составило 469 (табл. 1).

Таблица 1

Доля представленности различных групп микроорганизмов, взятых в исследование

Микроорганизм	Число исследуемых штаммов (n = 469)	
	абс.	%
Staphylococcus spp.	137	29,21
Streptococcus spp.	75	15,99
Enterococcus spp.	50	10,67
Corynebacterium spp.	87	18,55
Семейство Enterobacteriaceae	40	8,53
Дрожжеподобные грибы	80	17,05

Оценка антибиотикорезистентности стафилококков. Анализ антибиотикорезистентности выделенных микроорганизмов показал, что представители рода стафилококков в 69,30 % случаев синтезируют плазмидные β-лактамазы класса А, что делает невозможным эмпирическое использование природных и полусинтетических пенициллинов (табл. 2). Около 78 % штаммов сохранили высокую чувствительность к пенициллиназостабильным препаратам – метициллинчувствительные стафилококки (MS). Соответственно в 22,60 % выделенные микроорганизмы обладали метициллинрезистентностью (MR).

Таблица 2

Характеристика устойчивости стафилококков к β-лактамам антибиотикам

Всего исследовано штаммов (n = 137)					
Продуцирующие β-лактамазы		MR		MS	
абс.	%	абс.	%	абс.	%
95	69,30	31	22,60	106	77,40

Примечание. MR – метициллинрезистентный; MS – метициллинчувствительный.

Анализ чувствительности метициллинчувствительных штаммов как среди ведущих возбудителей (*S. epidermidis* – 31,80 %, *S. haemolyticus* – 45,45 % от

общего числа выделенных штаммов), так и в целом у представителей рода *Staphylococcus* spp. выявил общие тенденции в формировании резистентности.

При низкой активности природных и полусинтетических пенициллинов отмечается отсутствие или низкие значения резистентности к цефалоспорином и карбопенемам (рис. 1). Практически у всех препаратов, за исключением цефалоспоринов II поколения – цефуроксима и III поколения – цефтазидима и цефтриаксона, уровень активности достигал 100,00 %. Частота выделения штаммов, чувствительных к клиндамицину, не превышала 71,40 %, а в случае с эритромицином составила лишь 28,50 % (рис. 2). Фторхинолоны проявляли высокий уровень активности в отношении 80–88,8 % выделенных MS стафилококков. В 100 % случаев микроорганизмы были чувстви-

тельны к защищенным пенициллинам (ампициллин-сульбактам, ампициллин-клавуланат), а также к ванкомицину, линезолиду и рифампицину.

При изучении профиля резистентности MR-штаммов стафилококков из исследования были исключены все БЛА, так как известно, что при наличии оксациллинрезистентности эффективность всех БЛА значительно снижается независимо от их активности «*in vitro*». В связи с высокой частотой ассоциированной устойчивости таких штаммов к антибиотикам других групп (макролидам, аминогликозидам и др.) перечень альтернативных препаратов, как известно, ограничен. Основными средствами лечения инфекций, вызванных оксациллинрезистентными стафилококками, являются гликопептидные антибиотики, в части случаев активность сохраняют рифампицин и цiproфлоксацин.

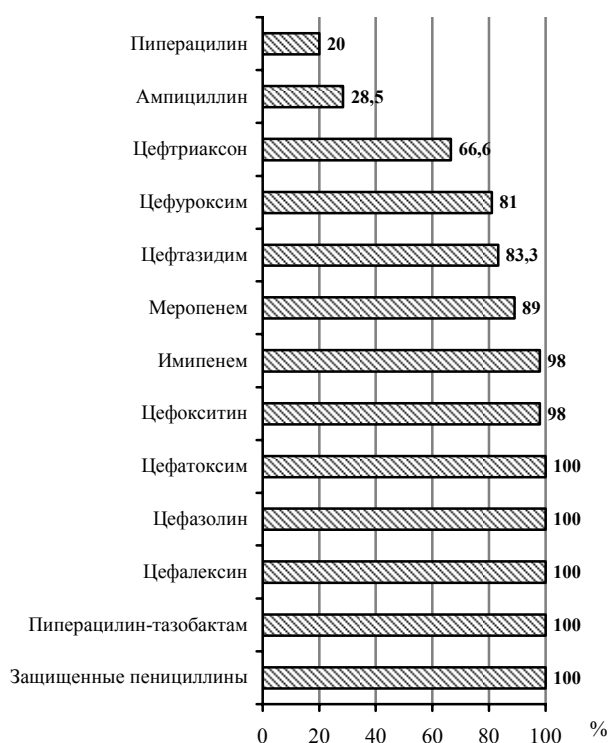


Рис. 1. Чувствительность MS стафилококков к β-лактамам антибиотикам

В данном исследовании выделенные MR-штаммы в 100,00 % случаев были чувствительны к ванкомицину, линезолиду и рифампицину. Активность цiproфлоксацина не превышала 65,71 %. Несмотря на то, что количество штаммов, чувствительных к эритромицину и аминогликозидам, составило около 66,60 %, а к клиндамицину были чувствительны 34,00 % стафилококков, клинического значения эти препараты при лечении инфекций, вызванных MR-штаммами, не имеют.

Оценка антибиотикорезистентности стрептококков. Основными средствами этиотропной терапии стрептококковых инфекций являются бета-лактамы антибиотиков (БЛА). При этом наибольшей активностью обладают природные пенициллины, что дает основание считать их средствами выбора при лечении стрептококковых инфекций. Однако в последнее время появились сообщения о нарастании частоты выделения пенициллинрезистентных штаммов, что указы-



Рис. 2. Чувствительность стафилококков к антибактериальным препаратам других групп

вает на необходимость детекции резистентности возбудителей к пенициллину.

Проведенные исследования показали, что 79,80 % штаммов обладали чувствительностью к ампициллину, 81,6 – к пиперациллину (рис. 3). Невысокую активность в отношении стрептококков проявляли цефалоспорины I–II поколения (5,00–44,40 %), фторхинолоны (52,20–62,50 %) и эритромицин (58,00 %). Частота чувствительности к карбопенемам колебалась от 81,00 до 85,00 %. Из представителей других групп клинически значимой активностью в отношении стрептококков проявляли цефалоспорины III поколения (83,00–100,00 %) и клиндамицин (75,00 %). Наибольшая активность отмечалась у ванкомицина и рифампицина. В связи с отсутствием значимой активности аминогликозидов в отношении стрептококков определение чувствительности выделенных микроорганизмов не проводилось.



Рис. 3. Чувствительность стрептококков к антибактериальным препаратам

Оценка антибиотикорезистентности энтерококков. Вопрос об участии энтерококков в развитии гнойно-воспалительных заболеваний половых органов остается спорным [6]. Сегодня одни исследователи считают, что энтерококки не являются инициирующей причиной и не имеют самостоятельного значения при смешанных инфекциях, другие полагают, что роль энтерококков остается недооцененной [7, 8]. Энтерококки относятся к «проблемным» возбудителям в связи с их низкой чувствительностью к лекарственным препаратам. Они характеризуются природной устойчивостью ко многим антибиотикам (цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам), поэтому перечень препаратов, подлежащих исследованию на антиэнтерококковую активность, весьма ограничен.

Энтерококки при инфекционно-воспалительных заболеваниях генитального тракта у обследуемых беременных выделялись в 10,40 % случаев. Из них 60,00 % относились к виду *E. faecalis*; 40,00 % – к виду *E. faecium*.

В наших исследованиях в отношении выделенных энтерококков наибольшей активностью обладали гликопептиды ванкомицин и линезолид, к ним были чувствительны 100,00 % штаммов.

Уровень активности ампициллина и пиперациллина составил 72,70 и 66,60 % соответственно. Из фторхинолонов только офлоксацин проявил активность в отношении 62,50 % штаммов и лишь 22,20 % выделенных энтерококков были чувствительны к ципрофлоксацину. По уровню антиэнтерококковой активности имипенем (78,60 %) превосходил меропенем (53,30 %). Антимикробная активность рифампицина не превышала 33,30 %.

Оценка антибиотикорезистентности грамотрицательных микроорганизмов. При обследовании беременных «группы риска» накануне родов грамотрицательные микроорганизмы выделялись у 11,10 % женщин. Наиболее часто из влагалища и цервикального канала выделялись эшерихии (56,20 %), являющиеся, как известно, основными возбудителями инфекций мочевыводящих органов у беременных и родильниц, причиной послеродового сепсиса и послеоперационного перитонита. Среди грамотрицательных бактерий внимание заслуживала *K. pneumoniae*, частота выделения которой составила 31,25 %. Другие представители семейства энтеробактерий встречались в 3 и менее процентах случаев.

Для этих микроорганизмов характерно широкое распространение устойчивости, связанное с продукцией различных β -лактамаз (плазмидных широкого и расширенного спектров, а также хромосомных). Наиболее серьезной клинической проблемой в настоящее время является продукция некоторыми представителями энтеробактерий плазмидных β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), гидролизующих природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–IV поколений, с сохранением чувствительности к ингибиторзащищенным пенициллинам, карбопенемам и цефепиму.

Учитывая тот факт, что *E.coli* и *K.pneumoniae* относятся к различным группам по уровню природной чувствительности к β -лактамам, оценка антибиотикорезистентности этих наиболее часто встречающихся возбудителей проводилась отдельно.

Данные о чувствительности *E.coli* к антибиотикам, полученные в наших исследованиях, представлены на рис. 4. Как следует из полученных результатов, частота устойчивости к полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином I поколения среди изученных штаммов этого вида достаточно высока. Количество чувствительных штаммов к ампициллину составило 47,00 %, к пиперациллину – не более 28,20, активность цефазолина и цефалексина проявлялась в отношении 25,00 и 60,00 % выделенных микроорганизмов. Формальный учет результатов показателя чувствительности *E.coli* к цефалоспорином III поколения не давал повода для беспокойства – 91,00 % штаммов чувствительны к цефотаксиму, 89,00 – к цефтазидиму и 87,00 % – к цефтриаксону. Однако применение критериев NCCLS для выявления штаммов, подозрительных на продукцию β -лактамаз расширенного спектра, показало, что реальный уровень продукции БЛРС составил для штаммов *E.coli* 31,00 %. Это указывает на высокий удельный вес штаммов, устойчивых ко всем цефалоспорином, и исключает возможность использования БЛА для эмпирической терапии.

Вероятность распространения среди обсуждаемой группы микроорганизмов БЛРС подтверждается высокой активностью цефтазидима/клавуланата и ампициллина/клавуланата, которые эффективно угнетают указанные ферменты. Все изученные штаммы были полностью чувствительны к карбопенемам и цефепиму. Из группы аминогликозидов наибольшей активностью обладал гентамицин (94,00), фторхинолоны были высокоактивны в отношении 91,00–94,00 % выделенных штаммов.

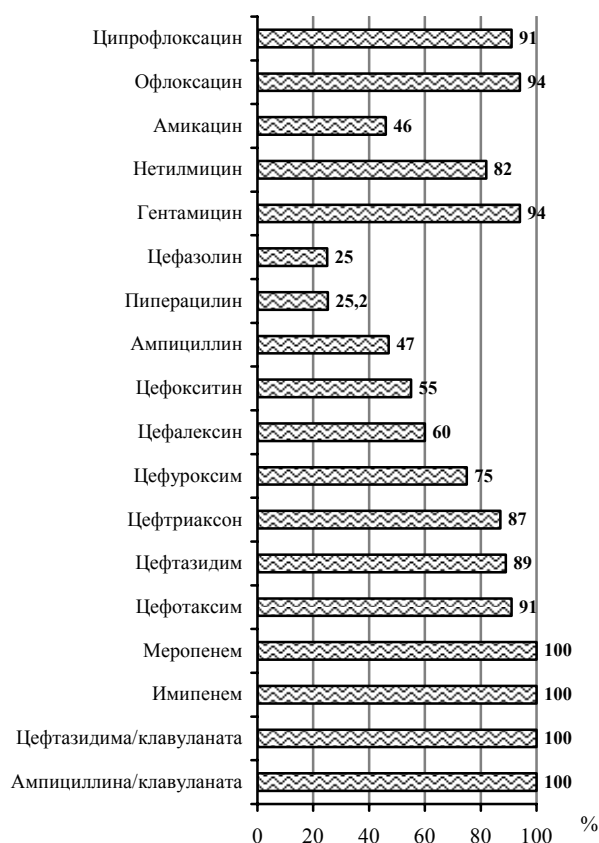


Рис. 4. Чувствительность *E. coli* к антибактериальным препаратам

Учитывая наличие индуцибельной устойчивости клебсиелл к аминопенициллинам и карбоксипенициллинам, а также сниженную чувствительность к уреидопенициллинам и цефалоспорином I поколения, определение чувствительности этих микроорганизмов к перечисленным антибактериальным препаратам не проводилось. Анализ чувствительности выделенных микроорганизмов к цефалоспорином II–III поколения выявил достаточно низкую частоту устойчивости (рис. 5). Чувствительность к препаратам этой группы проявляли от 68,00 до 81,00 % штаммов. Однако при применении критериев NCCLS частота вероятности продукции БЛРС увеличилась до 52,00 %, таким образом, истинная чувствительность к цефалоспорином III поколения составила 48,00 %. В исследовании не было выявлено штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к цефтазидиму/клавуланату и карбопенемам.

Высокий уровень чувствительности отмечен к аминогликозидам и фторхинолонам. Количество чувствительных штаммов к офлоксацину и ципрофлоксацину составило 86,00 и 91,00 %. При использовании аминогликозидов активность препаратов была не ниже 72,00 %, наибольшую активность проявил гентамицин (в 100,00 % случаев), чувствительность к нетилмицину сохранили 87,00 % штаммов, к амикацину – 72,00 %.

Анализ частоты встречаемости антибиотикорезистентных штаммов у беременных с воспалительными процессами показал, что полирезистентные штаммы наиболее часто встречались у пациенток, имеющих в анамнезе два и более курса антибиотикотерапии (табл. 3).

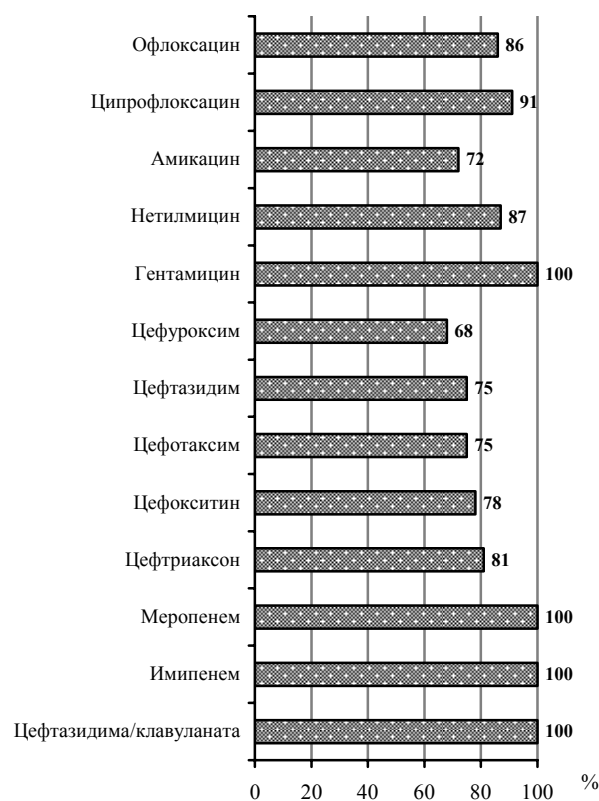


Рис. 5. Чувствительность *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам

Таблица 3

Частота встречаемости микроорганизмов с различными формами устойчивости у обследуемых беременных

Группа беременных	Staphylococcus spp. MR (n = 30)		Семейство Enterobacteriaceae (% штаммов с вероятной продукцией фермента БЛРС) (n = 48)	
	абс.	%	абс.	%
Один курс антибиотикотерапии	4	13,34	5	10,41
Два и более курсов антибиотикотерапии	25	83,33	43	89,59
Без антибиотиков	1	3,33	0	0,00

Суммируя данные, полученные в настоящем исследовании, следует отметить крайнюю сложность проведения антибактериальной профилактики инфекционных осложнений после операции кесарева сечения без предварительного микробиологического обследования беременных «группы риска». Разнообразие механизмов резистентности среди выделенных возбудителей не позволяет в настоящее время рекомендовать какой-либо один универсальный препарат для эмпирической профилактики и осложняет его выбор для проведения плановой терапии.

Таким образом, при отсутствии микробиологического обследования беременных накануне родов рассчитывать на эффективность эмпирической антибиотикопрофилактики можно лишь при включении в схемы назначений комбинаций антибиотиков. Причем выбор препаратов для проведения эмпирической те-

рации должен определяться локальными исследованиями особенностей антибиотикорезистентности микроорганизмов, а также данными «антибактериального анамнеза» (неоднократного получения антибиотиков ранее и госпитализаций).

Литература

1. Дехнич А.В. и др. // Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия. 2002. № 4(4). С. 325–336.
2. Стречунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. М., 2002.
3. Sidorenko S.V. et al. // Antibiot Khimioter. 1999. № 44(11). С. 7–16.
4. Dekhnic A.V., Strachounski L.S., Edelstain I.A. // Proceedings of the 4th European Congress of Chemotherapy and Infection. 2002, May 4–7. Paris, 2002. Abstract PM221.
5. Strachounski L. et al. // Results of multicenter study «ARMID»: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002. Sep 27–30. San Diego, 2002. P. 253. Abstract G-1469.
6. Бянова С.Н. и др. // Акушерство и гинекология. 2001. № 3. С. 6–9.
7. Barall D.T. et. al. // Arch. Surg. 1985. Vol. 120. P. 57–63.
8. Hemsell D.L. et al. // Clin Infect Dis. 1997. Feb. 24. Suppl. 2. S. 222–230.

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

25 сентября 2006 г.

УДК 618.3+612.13:616 379-009 64

ОСОБЕННОСТИ МАТОЧНО- И ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© 2006 г. Л.В. Кох

Comparative analysis of Doppler data of utero-placental and fetal blood flow in correlation with pregnancy outcome showed, that the worst outcomes were in patients, with complications of current of pregnancy and diabetes, which forced the necessity of emergency premature delivery. Thus, the evaluation of utero-placental circulation in pregnant with diabetes mellitus should be performed by using Doppler blood flow assessment of utero-placental and fetal-placental arteries. The growth of vascular resistance in these vessels may consider to be a risk predictive factor of complicated current and outcome of pregnancy.

Сегодня ультразвуковое доплерометрическое исследование сосудов маточно- и фетоплацентарного комплекса заняло прочное место в алгоритме комплексного обследования беременных.

Известно, что сахарный диабет (СД) относится к числу заболеваний, повышающих риск возникновения плацентарной недостаточности.

Нарушения морфо-функционального состояния плаценты, как правило, приводят к нарушению состояния плода. В результате формируется комплекс изменений, определяемых как плодово-плацентарная недостаточность. Она в свою очередь является одной из основных причин перинатальной патологии и смертности, которая при СД продолжает оставаться весьма высокой [1]. Поскольку одним из ведущих факторов, определяющих состояние маточно- и фетоплацентарного комплекса, являются протекающие в нем гемодинамические процессы, их оценка приобретает особое значение [2]. Она может быть выполнена с помощью ультразвуковой доплерографии.

Определены диагностические возможности доплерографии в прогнозировании развития гестоза, изучен характер нарушений гемодинамики плода при хронической внутриутробной гипоксии, сердечной недостаточности, диабетической фетопатии [3].

Но ряд вопросов, особенно касающихся специфичности изменений гемодинамики при тех или иных акушерских осложнениях, до настоящего времени не имеет однозначной оценки.

Целью нашего исследования был поиск специфических особенностей маточно-фетоплацентарной гемодинамики у беременных с сахарным диабетом.

На протяжении всего периода гестации (в сроки 10–12 недель; в 20–26 нед.; в III триместре – трижды – в 28–32; 33–35; 36–38 недель беременности) нами проведено динамическое комплексное исследование

гемодинамики в маточно-фетоплацентарной системе с использованием цветового доплеровского картирования у 80 больных диабетом беременных с учетом типа диабета и особенностей его течения. Контрольную группу составили 80 беременных с физиологическим течением беременности.

Исследование гемодинамики в маточно- и фетоплацентарном комплексе включало оценку показателей кровотока в обеих маточных артериях (МПА), артерии пуповины (АП) и средней мозговой артерии плода (СМА). Измерялось систоло-диастолическое отношение (СДО) кривых скоростей кровотока (КСК).

Таким образом, при рассмотрении показателей доплерометрии в I триместре беременности мы обнаружили статистически достоверно высокую интенсивность кровотока в правой маточной артерии как при ИЗСД, так и при ГД, что, по нашему мнению, обусловлено медикаментозным воздействием (спазмолитики, гормоно- и витаминотерапия) проводимой этому контингенту беременных терапии (рис. 1). Так, среднее значение СДО в ПМПА у здоровых и больных диабетом беременных составило 2,13 (2,67; 1,92) и 1,96 (2,31; 1,65) ($p < 0,05$) (таблица).

Необходимо отметить, что и во II и III триместрах беременности кровотоки в правой маточной артерии у больных диабетом беременных достоверно отличался от такового при физиологическом течении гестации. Обращает на себя внимание отсутствие усиления интенсивности кровотока в маточных артериях при гестационном сахарном диабете.

Из вышеизложенного следует, что доплерометрические исследования беременных, больных СД, позволяют судить о состоянии у них маточно-плацентарного кровотока. При этом его оценку рационально проводить по результатам исследования в МПА. Повышение в них сосудистого сопротивления может рас-