

На правах рукописи

Потапова Мария Викторовна

ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНТИБИОТИ-
КОПРОФИЛАКТИКИ У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕ-
ВА СЕЧЕНИЯ

14.01.01 — акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград

2018

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Рымашевский Александр Николаевич

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Набока Юлия Лазаревна

Официальные оппоненты:

1. Куценко Ирина Игоревна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Аксененко Виктор Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2019г. в __ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России и на сайте www.volgmed.ru, а с авторефератом – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2019г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Возрастание частоты операций кесарева сечения, привело к увеличению частоты гнойно-воспалительных осложнений. Согласно данным разных авторов, этот показатель варьирует от 8 до 50% и не имеет тенденции к снижению (Маркарян Н.М. и др., 2016; Щукина Н.А., Брагина Е.И., Баринова И.В., 2015; Бутунов О. и др., 2014; Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., 2013; Свиридова О.Н., 2013; Чернов А.В., Бригадирова В.Ю., Коротких И.Н., 2013; Nabhan A.F. et al., 2016; Farret T.C.F., Dallé J., Monteiro V. S., et al., 2015).

Пациентки с гнойно-воспалительными осложнениями в послеродовом периоде, входят в группу высокого риска развития вторичного бесплодия, привычного невынашивания, нарушения менструального цикла и сексуальной функции, синдрома хронической тазовой боли, несостоятельности рубца на матке. Поэтому вопросы диагностики, лечения и профилактики послеродовых эндометритов, являются одной из наиболее важных задач акушерства (Витренко Д.В., 2016; Вдовиченко Ю.П., Шлапак И.М., 2015; Кан Н.Е., Балушкина А.А., Вересова А.А. и др., 2014; Можейко Л.Ф., Вербицкая М.С., Вербицкий В.С., 2012; Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Юпатов Е.Ю., 2012; Сухих Г.Т., Ушкалова Е.А., Шифман Е.М. и др., 2011; Bij de Vaate A.J., van der Voet L.F. et al., 2014).

Степень разработанности темы. Гнойно-воспалительные осложнения по-прежнему имеют существенный (13-15%) удельный вес в структуре причин материнской заболеваемости и смертности, несмотря на значительные успехи, достигнутые в борьбе с ними (Торобаева М.Т., Рыскельдиева В.Т., 2017; Тутынина О.В., Егорова А.Т., 2014; Ngonzi J, Tornes Y.F., Mukasa P.K., et al., 2016; Buddeberg V.S., Aveling W., 2015). Данный факт требует разработки новых и непрерывного совершенствования существующих методов диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики гнойно-воспалительных осложнений. Гнойно-воспалительные осложнения, после абдоминального родоразрешения, представляют собой сложную и недостаточно изученную проблему, с серьезными, вытекающими из нее медицинскими, социальными и экономическими последствиями во всем мире. Также, до конца не изученными, остаются вопросы о микробиоме полости матки беременных и родильниц, чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам на современном этапе, а также степени риска возникновения воспалительных осложнений в послеродовом периоде у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения.

Цель работы: снизить частоту гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения путем оптимизации назначения антибактериальных препаратов на основании детализированного микробиологического анализа.

Задачи исследования:

1. Выявить факторы риска развития гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения на основании ретроспективного анализа утвержденных форм медицинской документации.

2. Провести сравнительный анализ течения беременности, родов и послеоперационного периода у первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения.

3. Определить лабораторные показатели про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1РА и ТФР β) в эндометрии у первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения.

4. Изучить микробиоту влагалища и эндометрия у первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения.

5. Провести корреляционный анализ между уровнями цитокинов и частотой обнаружения микроорганизмов в эндометрии у первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения.

6. Определить антибиотикочувствительность микроорганизмов, доминирующих в заднем своде влагалища у первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения.

7. Разработать алгоритм профилактики гнойно-воспалительных осложнений у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения.

Научная новизна. Впервые изучены уровни ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1РА и ТФР β в эндометрии у первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения.

Впервые изучена микробиота эндометрия у первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения.

Доказано, что наличие микроорганизмов в эндометрии не определяет обязательность воспалительного процесса.

Впервые изучена коррелятивная связь между *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., КОС, *S.aureus* и средними уровнями ИЛ-8, ИЛ-1РА и ТФР β эндометрия у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения в анамнезе.

Практическая значимость: Для практического здравоохранения определены современные факторы риска развития гнойно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде при оперативном родоразрешении у женщин Ростовской области: медицинские аборт до 12 нед. беременности и случаи привычного невынашивания в анамнезе; пиелонефрит; железодефицитная анемия; отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности; средний срок пребывания в акушерском стационаре перед родоразрешением более 15 дней; экстренный характер оперативного родоразрешения.

Разработан алгоритм профилактики гнойно-воспалительных осложнений у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения, заключающийся в проведение микробиологического исследования отделяемого заднего свода влагалища за 4-5 дней до операции. Забор материала осуществляли стерильным тампоном, помещенным в транспортную среду HiCulture Transport N/Alternative Thioglycollate medium (HIMEDIA). Бактериологическое исследование материала проводилось на питательных средах для культивирования ФАБ и НАБ. Использовали среды фирмы HIMEDIA (Индия). Для культивирования ФАБ - MacConkey Agar, HiCrome Enterococci Agar, HiCrome Aureus Agar Base, Blood Agar Base, HiCrome Candida Differential Agar, Streptococcus Selection Agar. Для культивирования НАБ - Rogosa Agar, Anaerobic Agar, Bacteroides Bile Esculinum Agar, Bifidobacterium Agar. Посе-

вы инкубировали в термостате ($t\ 37^{\circ}\text{C}$). Время инкубации для ФАБ – 24-48 часов, для НАБ – 48-72 часа. Для создания анаэробных условий использовали AnaeroHi-Gas Pak. Идентификацию микроорганизмов проводили по морфотинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам с помощью энтеро-, стафило-, анаэротестов (Lachema, Чехия). Чувствительность доминирующих во влагалище таксонов микроорганизмов к препаратам различных групп определяли диско-диффузионным методом на Muller Hinton Agar (М.У. 4.2.1890-04) с помощью стандартных дисков HIMEDIA. Назначение антибактериальных препаратов по результатам индивидуальных антибиотикограмм. Разработанный алгоритм позволил снизить гнойно-воспалительные осложнения на 16,2%.

Теоретическая значимость: эндометрий, в подавляющем большинстве случаев не стерилен. Отсутствие роста бактерий в эндометрии связано не со стерильностью биотопа, а с отсутствием технических возможностей для культивирования некоторых таксонов микроорганизмов. В эндометрии среди ФАБ доминируют КОС, в частности, *S.epidermidis*. В группе НАБ доминируют *Propionibacterium* spp.. В эндометрии выявлена тенденция сужения родового разнообразия НАБ по сравнению с отделяемым заднего свода влагалища и с минимальной обсемененности биоптатов эндометрия по сравнению с влагалищным биотопом.

Выявлены статистически значимые корреляции между частотой обнаружения различных таксонов микроорганизмов в локусе «влагалище – эндометрий». Выявлена общая прямая корреляционная связь между *S.epidermidis* и *Propionibacterium* spp.

Полученные данные по результатам антибиотикочувствительности доминирующих таксонов микробиоты влагалища свидетельствуют о множественной лекарственной устойчивости выделенных штаммов и ставят под сомнение целесообразность проведения эмпирической интраоперационной профилактики послеоперационных осложнений. Адекватность антибиотикотерапии должна базироваться на результатах ежегодного микробиологического мониторинга стационара.

У пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения выявлено достоверное увеличение уровня ИЛ-8 эндометрия по сравнению с первобеременными, а уровни ИЛ-1РА и ТФРβ достоверно снижались.

Выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы между уровнями ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНОα и средним количеством дней, проведенных в стационаре за все время течения беременности, а между средними уровнями ИЛ-1РА и ТФРβ выявленная отрицательная коррелятивная связь умеренной силы.

Анализ корреляционных связей между частотой обнаружения различных таксонов микроорганизмов в локусе эндометрия и средним уровнем ИЛ-8 эндометрия выявлены для *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *S.aureus*.

Между частотой обнаружения различных таксонов микроорганизмов в локусе эндометрия и средним уровнем ИЛ-1РА эндометрия выявлены для *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., КОС, *S.aureus*.

Между частотой обнаружения различных таксонов микроорганизмов в локусе эндометрия и средним уровнем ТФРβ эндометрия выявлены для *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., КОС, *S.aureus*.

Методология и методы исследования. Работа выполнена в период с 2012 года по 2016 год на базе акушерского отделения МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону», кафедры «Акушерства и гинекологии №1», кафедры «Микробиологии и вирусологии №1», кафедры «Общей и клинической биохимии №2» ГБОУ ВПО РостГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ биологии Южного Федерального Университета.

Работа выполнена в рамках гранта Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России 2009-2012» по теме «Разработка технологии мониторинга репродуктивной функции человека и развития плода с использованием новых геномных и постгеномных маркеров», государственный контракт № 02.740.11.0501 от 18.11.2009 г.

Исследование состояло из 2 этапов: ретроспективного и проспективного. Ретроспективно проанализированы все случаи оперативного родоразрешения в 2012-2014 гг. в акушерском отделении БСМП №1 им. Семашко г. Ростова-на-Дону, которые были разделены на 2 группы:

1-я группа: 1873 женщины с неосложненным течением послеоперационного периода.

2-я группа: 362 пациентки, у которых после кесарева сечения развились гнойно-воспалительные осложнения.

На проспективном этапе в 2015-2016гг. было проведено комплексное обследование 102 беременных, родоразрешенных путем кесарева сечения. Пациенток включенных в проспективное исследование разделили на 2 клинические группы:

3-ю группу составили 50 первобеременных, имеющих показания к плановому оперативному родоразрешению (анатомический узкий таз, патология органов зрения, требующая выполнения кесарева сечения).

4-я группа – 52 женщины со второй беременностью и рубцом на матке от кесарева сечения при предыдущем родоразрешении, имеющие показания к оперативному родоразрешению в плановом порядке.

Критерии включения пациенток в исследование: родоразрешение путем кесарева сечения и согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: родоразрешение через естественные родовые пути, наличие специфических инфекций, иммунодефицитные состояния, массивная кровопотеря, генитальная и экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации, прием антибактериальных препаратов в течение 1 месяца до исследования и отказ женщины от участия в исследовании.

Клинико-лабораторное обследование женщин всех групп включало: объективное (сбор анамнеза, осмотр пациенток), лабораторное (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи), инструментальное обследования (УЗИ).

Для изучения цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, ИЛ-1РА) исследовали кровь 102 беременных. Забор крови проводили из локтевой вены, натощак в утренние часы в количестве не менее 7 мл с помощью вакуумных систем. Сыворотку и плазму крови получали путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 мин. До исследования образцы хранили при температуре -86°C.

У обследуемых обеих групп отделяемое заднего свода влагалища забирали утром за 4-5 дней до операции. Забор материала осуществляли в соответствии с МУ 4.2.2039-05 стерильным тампоном, помещенным в транспортную среду Niculture Transport N/Alternative Thioglycollate medium (HIMEDIA). Эндометрий отбирался стерильным марлевым тупфером методом мазка, которые затем помещали в стерильный одноразовый контейнер с тиогликолевым буфером. Транспортировку исследуемого материала в лабораторию осуществляли в течение 30-60 минут.

Бактериологическое исследование материала проводили в соответствии с рекомендациями В.В. Меньшикова (2009) на питательных средах для культивирования факультативно-анаэробных бактерий (ФАБ) и неклостридиально-анаэробных бактерий (НАБ). В работе использованы среды фирмы HIMEDIA (Индия). Для культивирования ФАБ использовали: MacConkey Agar, HiCrome Enterococci Agar, HiCrome Aureus Agar Base, Blood Agar Base, HiCrome Candida Differential Agar, Streptococcus Selection Agar. Для культивирования НАБ использовали: Rogosa Agar, Anaerobic Agar, Bacteroides Bile Esculinum Agar, Bifidobacterium Agar. Посевы инкубировали в термостате (t 37⁰C). Время инкубации для ФАБ составило 24-48 часов, для НАБ – 48-72 часа. Для создания анаэробных условий использовали AnaeroHiGas Pak. Идентификацию микроорганизмов проводили по морфотинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам с помощью энтеро-, стафило-, анаэротестов (Lachema, Чехия).

Чувствительность доминирующих во влагалище таксонов микроорганизмов к препаратам различных групп определяли диско-диффузионным методом на Muller Hinton Agar (М.У. 4.2.1890-04) с помощью стандартных дисков HIMEDIA.

Положения, выносимые на защиту:

1. У повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения течение беременности достоверно ($p < 0,05$) чаще осложняется анемией во II и III триместрах в сравнении с первобеременными. У пациенток 3-й и 4-й групп лабораторные показатели не имеют достоверных отличий ($p > 0,05$), за исключением уровней гемоглобина во II и III триместрах.
2. У повторнородящих с рубцом на матке в сроке доношенной беременности в эндометрии уровень ИЛ-8 достоверно выше, а концентрации ИЛ-1РА и ТФРβ достоверно ниже ($p < 0,05$) чем у первородящих. Уровни ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα достоверно не отличаются у пациенток исследуемых групп ($p > 0,05$).
3. Эндометрий, в подавляющем большинстве случаев не стерилен. Наличие микрофлоры в эндометрии не определяет обязательности развития воспалительного процесса. Микробиота влагалища представлена различными таксонами микроорганизмов с доминированием *Eubacterium* spp. и КОС. В микробиоте эндометрия преобладают КОС и *Propionibacterium* spp..
4. В современных условиях доминирующие таксоны микроорганизмов чувствительны к амоксициллин/клавулановой кислоте 71,42% и карбапенемам 84,4%. Разработанный алгоритм профилактики позволяет невелировать гнойно-воспалительные осложнения.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистические расчеты проводили в среде SPSS 22 (IBM, США), а также с использованием STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США), MedCalc (версия 9.3.5.0) и Microsoft Excel с помощью параметрических и непараметрических критериев в зависимости от типа распределения анализируемых переменных.

Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали параметрические критерии Стьюдента (t-критерий) и непараметрические статистики Манна-Уитни.

Для сравнения категориальных и порядковых данных использовали критерий χ^2 .

Корреляционный анализ выполняли методами Спирмена и Пирсона в зависимости от типа распределения переменных. Силу корреляции оценивали по значению коэффициента корреляции (r): $r \leq 0,25$ — слабая сила корреляции; $r \geq 0,3-0,6$ — умеренная; $r \geq 0,7$ — сильная. Статистически значимыми считались различия и коэффициенты корреляции при $p < 0,05$.

Основные положения работы представлены на региональных научно-практических конференциях «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 2013; 2014). Положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии №1, заседании научно-координационного Совета ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ.

Положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии №1 и №3.

Автором лично проведено обследование пациенток по установленному плану исследования, а также анализ медицинской документации. Самостоятельно выполнен сбор, обработка и анализ полученного материала, формулировка основных положений диссертационной работы.

Результаты проведенного диссертационного исследования внедрены и используются в работе акушерских отделений БСМП №1 им. Семашко г. Ростова-на-Дону (гл. врач — Сизякин Дмитрий Владимирович), МБУЗ «Родильный дом №5» г. Ростова-на-Дону (гл. врач — Нечаюк Владимир Иванович). Фрагменты работы используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ (зав. кафедрой — д.м.н., профессор Рымашевский Александр Николаевич).

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 — в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 181 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 139 отечественных и 115 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 75 таблицами, 23 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ медицинской документации случаев оперативного родоразрешения проведенного в БСМП №1 им. Семашко г. Ростова-на-Дону. В исследуемый период, с 2012 по 2014 г.г., было выполнено 2235 операций кесарева сечения, при общем количестве родов 10734.

Частота гинекологических заболеваний и паритет беременности и родов представлены в таблицах 1-2.

Таблица 1 — Частота гинекологических заболеваний в анамнезе у обследованных женщин

Показатель	1-я группа n=1873		2-я группа n=362		Достоверность
	абс.	%	абс.	%	
Нарушение менструального цикла	541	28,8	118	32,6	P=0,097
Хрон. воспалит. заболевания органов малого таза	173	9,2	51	14,1	P=0,084
Кольпит	294	15,7	78	21,5*	P=0,031
Доброкач. опухоли яичников	56	2,9	42	11,6*	P=0,024
Миома матки	88	4,7	34	9,4	P=0,173
Гиперпластические процессы эндометрия	6	0,32	14	3,7*	P=0,021
Бесплодие	94	5,0	29	8,1	P=0,075
ИППП	279	14,9	57	15,7	P=0,119
Эндометриоз	90	4,8	19	5,2	P=0,212

* - $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни)

Таблица 2 — Паритет у обследованных женщин

Показатель	1-я группа n=1873		2-я группа n=362		Достоверность
	абс.	%	абс.	%	
Первобеременные	839	44,8	72	19,9*	P=0,033
Повторнобеременные, первородящие	386	20,6	201	55,5*	P=0,046
Повторнородящие	648	34,6	86	24,6	P=0,115
Рубец на матке	113	6,0	53	14,6	P=0,052
Мед. аборт до 12 нед.	294	15,7	128	35,4*	P=0,041
Искусственное прерывание беременности по мед. показаниям во II трим.	23	1,2	5	1,4	P=0,874
Привычное невынашивание	69	3,7	68	18,8*	P=0,047
Аntenатальная гибель плода	2	0,1	1	0,28	P=0,549

* - $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни)

При анализе структуры экстрагинетальной патологии достоверно чаще ($p < 0,05$) во 2-й группе отмечалась патология мочевыводящих путей (хр. пиелонефрит) у 58,5% (212 беременных), по сравнению с 1-й – 35,9% (672 женщин).

Железодефицитная анемия во 2-й группе достоверно ($p < 0,05$) чаще встречалась и составила – 69,9% (253 женщин), по сравнению с 1-й – 35% (674 беременных).

Остальные экстрагенитальные заболевания встречались в исследуемых группах со сравнимой частотой и не имели достоверных различий ($p > 0,05$).

При сравнительном анализе течения беременности во 2-й группе достоверно ($p < 0,05$) чаще регистрировали отеки, протеинурию и гипертензивные расстройства во время беременности, в сравнении с 1-й (40,9% и 13,8% соответственно).

Анализ нарушений микрофлоры влагалища выявил достоверное увеличение частоты вагинального кандидоза в 1-й группе, в сравнении со 2-й (47,5% (890 женщин) и 17,1% (62) соответственно), а во 2-й группе – бактериального вагиноза (60,2% и 34,1% соответственно) ($p < 0,05$).

На дородовой госпитализации находилось 88,2% беременных 1-й группы и 90,3% 2-й ($p > 0,05$) (см. Таблицу 3). Однако достоверно ($p < 0,05$) отличался средний срок пребывания пациенток в отделении патологии беременных перед родоразрешением и составил во 2-й группе $15,9 \pm 0,8$ дней в сравнении с 1-й - $6,7 \pm 0,5$ дней.

Таблица 3 — Доля пациенток, находившихся на дородовой госпитализации и средний срок пребывания в ОПБ в исследуемых группах

Показатель	1-я группа n=1873		2-я группа n=362		Достоверность
	абс.	%	абс.	%	
Дородовая госпитализация	1652	88,2	327	90,3	P=0,224
Средний срок пребывания в ОПБ перед родоразрешением, M ± m	6,7 ± 0,5		15,9 ± 0,8*		P=0,047

* - $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни)

Проанализировав структуру показаний к оперативному родоразрешению, выявлено, что в 1-й группе достоверно реже встречались экстренные показания, по сравнению со 2-й (21,1% (395 женщин) и 48,1% (174) соответственно) ($p < 0,05$).

На 5-6 сутки, в удовлетворительном состоянии, были выписаны 76,5% женщин 2-й группы и 100% 1-й ($p < 0,05$).

При оценке состояния новорожденных от женщин 1-й и 2-й групп нами не выявлено достоверных отличий по массе и оценки состояния новорожденных по шкале Апгар. Во 2-й группе отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) доли грудного типа вскармливания (57,5% новорожденных). Количество новорожденных, переведенных на II этап выхаживания, в связи с проявлениями внутриутробной инфекции в 1-й группе составило 54 ребенка (2,9%), во 2-й – 43 (11,8%), данные различия имели достоверный характер ($p < 0,05$).

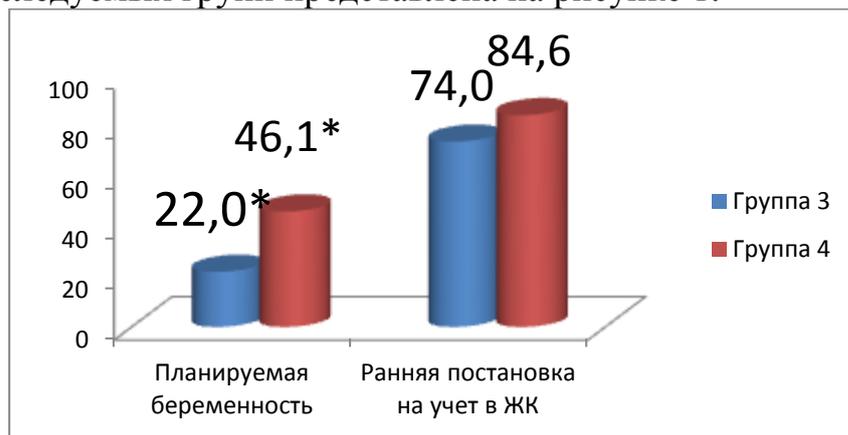
Таким образом, к современным факторам риска развития воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении относят: медицинские аборты до 12 нед. беременности и случаи привычного невынашивания в анамнезе; экстрагенитальная патология (пиелонефрит; железодефицитная анемия); осложнения беременности (отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности); средний срок пребывания в акушерском стационаре перед родоразрешением более 15 дней и экстренный характер оперативного родоразрешения.

Проведение интраоперационной антибиотикопрофилактики без учета современных факторов риска и чувствительности микроорганизмов приводило к развитию неспецифических воспалительных осложнений в послеродовом периоде в 16,2% случаев.

Клиническая характеристика пациенток проспективного исследования.

На проспективном этапе исследования женщины в группах по возрасту распределены следующим образом. Минимальный возраст пациенток 3-й группы составил 18 лет, максимальный – 42 года, средний – $24,86 \pm 5,26$ лет. В 4-й – минимальный возраст составил 18 лет, максимальный – 43 года, средний – $31,67 \pm 5,05$ лет, что достоверно ($p < 0,05$), отличало пациенток при межгрупповом сравнении. Это можно объяснить тем, что рождение второго ребенка женщины планируют, как правило, в более зрелом возрасте.

Частота планирование беременности и ранняя постановка на учет женщин исследуемых групп представлена на рисунке 1.



* - $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни)

Рисунок 1 — Частота планирования беременности и ранней постановки на диспансерный учет в ЖК

Пациентки исследуемых групп были сопоставимы по следующим показателям: национальность, территория проживания, социальный статус, антропометрические (рост, вес), анамнестические данные (возраст наступления менархе, характеристики менструального цикла, срок беременности во время первичной явки на диспансерный учет в женскую консультацию).

Наблюдение за пациентками осуществлялось в полном объеме, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)".

Количество осложнений течения беременности у женщин 3-й и 4-й групп представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение пациенток в зависимости от количества осложнений беременности

	3-я группа (n=50)		4-я группа (n=52)		Достоверность
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Осложнения отсутствовали	11	22%	10	19,3%	$P = 0,095$
Осложнения	39	78%	42	80,7%	$P = 0,223$
1 осложнение	29	74,4%	32	76,2%	$P = 0,145$
2 осложнения	9	23,1%	9	21,4%	$P = 0,356$
3 и более осложнений	1	2,6%	1	2,4%	$P = 0,671$

* - $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни)

Достоверных различий в особенностях течения беременности в I триместре у пациенток с рубцом на матке по сравнению с первородящими не зарегистрировано ($p > 0,05$).

Анемию легкой степени тяжести (МКБ-10 — O99.0), как осложнение беременности во II триместре, регистрировали в 3-й группе у 5 (10%) пациенток, в 4-й у 19 (36,5%) пациенток ($p < 0,05$). В III триместре данное осложнение выявлено у 3 (6%) пациенток 3-й группы и у 17 (32,7%) в 4-й. Различия носили достоверный характер ($p < 0,05$). Другие осложнения течения беременности не имели достоверных отличий.

Анализ количества госпитализаций в отделение патологии беременности не выявил достоверных отличий ($p > 0,05$). Однако среднее количество дней проведенных в стационаре в 4-й группе достоверно ($p < 0,05$) превышали данный показатель в 3-й ($28,48 \pm 3,2$ дня и $15,74 \pm 1,7$ соответственно).

Изучение особенностей оперативного родоразрешения не выявило статистически значимых отличий ($p > 0,05$) в группах.

Антибиотикопрофилактика проводилась всем пациентам 3-й и 4-й групп в 100% случаев. Согласно письму Министерства здравоохранения РФ от 6 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3190 за 30 минут до разреза на кожи. Выбор препарата осуществлялся по результатам индивидуальных антибиотикограмм, поскольку видовой состав микрофлоры влагалища и эндометрия был схож и между доминирующими таксонами микроорганизмов влагалища и эндометрия выявлены коррелятивные связи.

У пациенток 3-й и 4-й групп НАБ, верифицированные в заднем своде влагалища обладали наибольшей чувствительностью к имипенему (88,2%), меропенему (72,9%), муксифлоксацину (69,7%) и амоксициллин/клавулановой кислоте (65,7%), КОС к имипенему (90,35%), меропенему (84,3%), эртапенему (78,2%) и амоксициллин/клавулановой кислоте (69,65%), коринобактерии к имипенему (95,4%), меропенему (90,9%), эртапенему (90,9%) и амоксициллин/клавулановой кислоте (86,4%).

Препаратом выбора послужил аммоксициллин/клавулановая кислота в дозе 2,4 г., поскольку остальные препараты, к которым выявлена наибольшая чувствительность, относятся к резервным.

В нашем исследовании в послеоперационном периоде не зарегистрировано ни одного случая гнойно-воспалительных осложнений у женщин 3-й и 4-й групп. Следовательно, проведение антибиотикопрофилактики на основании индивидуальных антибиотикограмм позволило снизить развитие гнойно-воспалительных осложнений на 16,2%.

Таким образом, нами разработан и внедрен алгоритм профилактики гнойно-воспалительных осложнений при плановом оперативном родоразрешении женщин с рубцом на матке после кесарева сечения представленный на рисунке 2.

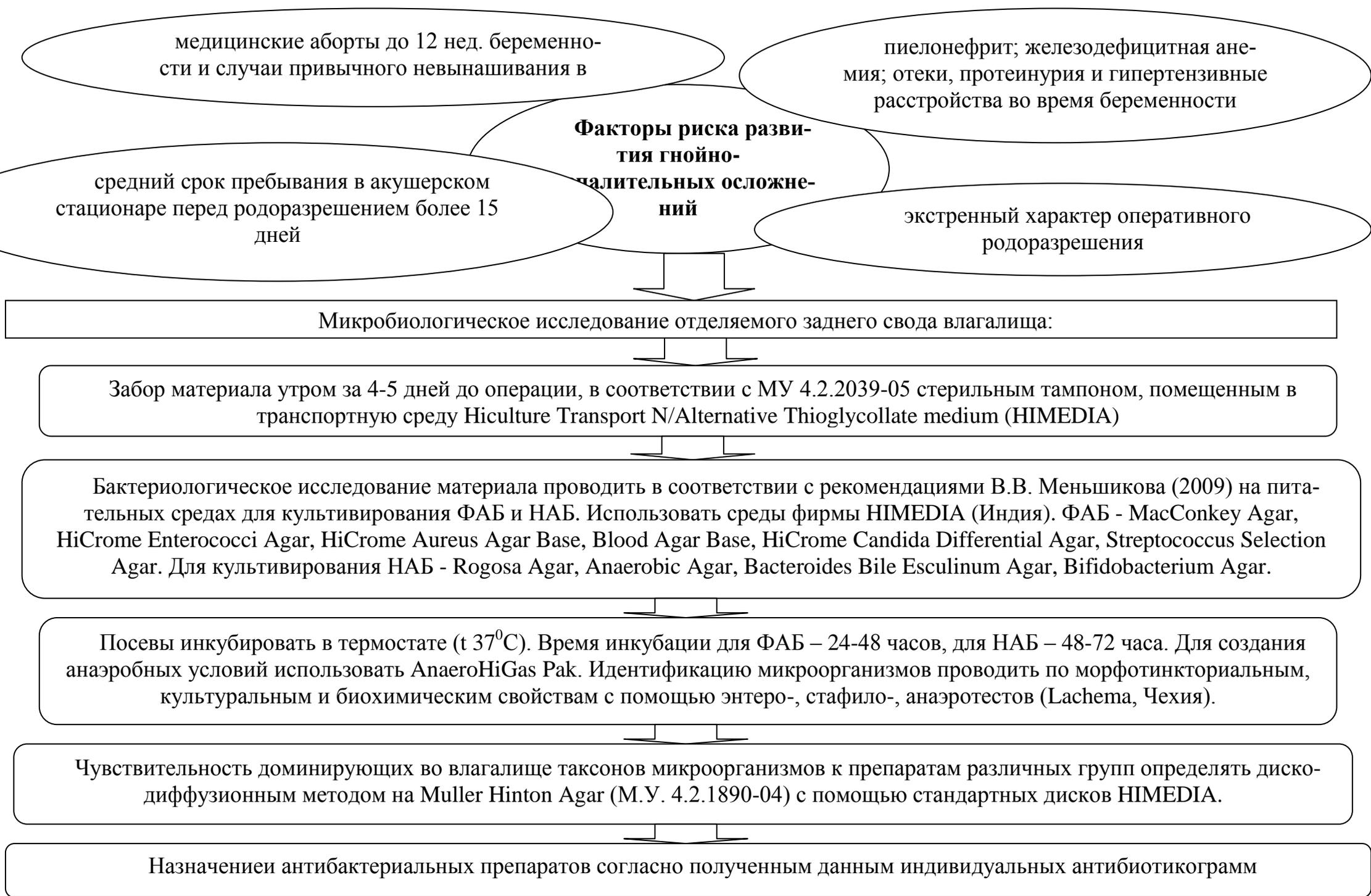


Рисунок 2 – Алгоритм профилактики гнойно-воспалительных осложнений.

Состояние новорожденных, как при рождении, так и во время нахождения в стационаре достоверно ($p > 0,05$) не отличалось в группах.

Лабораторное исследование ОАК во II и III триместрах беременности у женщин 3-й и 4-й групп представлены в таблицах 5-6.

Таблица 5 — Показатели общего анализа крови во II-м триместре.

Показатель	Норма	3-я группа (n=50)	4-я группа (n=52)	Достоверность
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,8-5,5	4,1 \pm 1,25	3,7 \pm 1,44	P =0,099
Гемоглобин, г/л	120-140	127,4 \pm 7,91	109,7 \pm 4,21	P =0,043*
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	180-320	257,4 \pm 31,47	261,7 \pm 24,71	P =0,297
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,0-9,0	5,8 \pm 1,89	6,1 \pm 2,02	P =0,274
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,2-3,0	2,4 \pm 0,32	2,7 \pm 0,44	P =0,134

* - $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни)

Таблица 6 — Показатели общего анализа крови в III-м триместре.

Показатель	Норма	3-я группа (n=50)	4-я группа (n=52)	Достоверность
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,8-5,5	4,2 \pm 1,33	3,9 \pm 1,77	P =0,117
Гемоглобин, г/л	120-140	123,3 \pm 3,47	107,3 \pm 7,66	P =0,038*
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	180-320	297,2 \pm 34,11	284,5 \pm 28,17	P =0,351
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,0-9,0	7,2 \pm 2,02	6,9 \pm 2,32	P =0,197
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,2-3,0	2,0 \pm 0,87	2,3 \pm 0,65	P =0,266

* - $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни)

На этапе проспективного исследования достоверных отличий по показателям ОАК, коагулограммы, биохимическим параметрам крови, ОАМ в нашем исследовании не выявлено ($p > 0,05$), за исключением снижения среднего уровня гемоглобина у женщин 4-й группы, по сравнению с 3-й ($p < 0,05$) во II и III триместрах.

Следующим этапом явилось изучение про- и противовоспалительных цитокинов в эндометрии (таблицы 7-8).

Таблица 7 — Концентрации провоспалительных цитокинов

	3-я группа (n=50)	4-я группа (n=52)	Достоверность
ФНО α , пг/мл	28,32 \pm 5,61	30,59 \pm 6,47	P=0,421
ИЛ-1 β , пг/мл	5566,93 \pm 1656,84	6076,86 \pm 2028,99	P=0,054
ИЛ-6, пг/мл	673,99 \pm 175,44	711,98 \pm 172,46	P=0,119
ИЛ-8, пг/мл	9094,72 \pm 2418,35	17369,66 \pm 5711,76	P=0,021*

* - $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни)

Таблица 8 — Концентрации противовоспалительных цитокинов

	3-я группа (n=50)	4-я группа (n=52)	Достоверность
ТФР β , пг/мл	13898,7 \pm 1679,9	4010,6 \pm 586,7	P=0,012*
ИЛ-1РА, пг/мл	13224,5 \pm 1763,3	3898,5 \pm 679,7	P=0,024*

* - $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни)

У повторнородящих с рубцом на матке в сроке доношенной беременности в эндометрии уровень ИЛ-8 достоверно выше, а концентрации ИЛ-1РА и ТФР β достоверно ниже ($p < 0,05$) чем у первородящих. Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α достоверно не отличаются у пациенток исследуемых групп ($p > 0,05$).

Анализ коррелятивных связей выявил положительную связь умеренной силы между уровнями ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНО α и средним количеством дней, проведенных в стационаре за все время течения беременности ($r=0,54$, $0,47$ и $0,64$ при $p < 0,05$), а между средними уровнями ИЛ-1РА и ТФР β выявленная отрицательная коррелятивная связь умеренной силы ($r=-0,51$, $-0,42$ при $p < 0,05$).

При анализе корреляционных связей, статистически значимые корреляции (V Крамера) между частотой обнаружения различных таксонов микроорганизмов в локусе эндометрия и средним уровнем ИЛ-8 эндометрия выявлены для *Corynebacterium* spp. (V=0,71, p=0,041), *Peptostreptococcus* spp. (V=0,67, p=0,032), КОС (V=0,63, p=0,044), *S.aureus* (V=0,55, p=0,037). Коэффициент V Крамера свидетельствует о достоверной и умеренной тесноте связи. Между частотой обнаружения различных таксонов микроорганизмов в локусе эндометрия и средним уровнем ИЛ-1РА эндометрия выявлены для *Corynebacterium* spp. (V=-0,61, p=0,029), *Peptostreptococcus* spp. (V=-0,59, p=0,038), КОС (V=-0,72, p=0,026), *S.aureus* (V=-0,69, p=0,041). Между частотой обнаружения различных таксонов микроорганизмов в локусе эндометрия и средним уровнем ТФРβ эндометрия выявлены для *Corynebacterium* spp. (V=-0,77, p=0,027), *Peptostreptococcus* spp. (V=-0,72, p=0,042), КОС (V=-0,51, p=0,022), *S.aureus* (V=-0,701, p=0,019). Коэффициент V Крамера свидетельствует о достоверной и умеренной отрицательной тесноте связи.

Микробиота заднего свода влагалища и эндометрия у первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения в анамнезе.

При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища (ОЗСВ) беременных 3-й группы, *Lactobacillus* spp. обнаружены у 28,0% обследуемых. Паттерн факультативно-анаэробных бактерий (ФАБ) был представлен коагулазоотрицательными стафилококками (КОС), *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., *E.coli*, *S.aureus*, *K.oxytoca*, дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Среди ФАБ доминировали КОС (56,0%) и *Corynebacterium* spp. (44,0%). Паттерн КОС был представлен 5 видами с преобладанием *S.epidermidis* (32,0%). С одинаковой частотой во влагалище регистрировали *S.lugdunensis* и *S.simulans* (по 8,0%), а также *S.xylosum*, *S.hominis* (по 4,0%) (таблица 9).

Различные роды НАБ обнаруживали в ЗСВ у всех обследуемых 3-й группы. Паттерн НАБ включал *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp.) с доминированием (100,0%) *Eubacterium* spp..

Таблица 9 — Микробиота отделяемого заднего свода влагалища беременных 3-й группы.

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Среднее количество (КОЕ/мл)
КОС	56,0	2,8±0,8
<i>Corynebacterium</i> spp.	44,0	2,5±0,7
<i>Streptococcus</i> spp.	32,0	3,5±0,8
<i>E.coli</i>	16,0	2,3±0,5
<i>S.aureus</i>	12,0	4,3±1,5
<i>K.oxytoca</i>	4,0	4,0±0,1
<i>Candida</i> spp.	24,0	4,8±1,5
<i>Eubacterium</i> spp.	100,0	6,6±1,3
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	48,0	4,7±1,9
<i>Lactobacillus</i> spp.	28,0	4,1±1,6
<i>Bifidobacterium</i> spp.	20,0	2,8±1,8
<i>Propionibacterium</i> spp.	16,0	4,5±2,1
<i>Peptococcus</i> spp.	8,0	5,0±0,1
<i>Bacteroides</i> spp.	8,0	7,0±0,1

В выделенном из влагалища спектре ФАБ в 4-й группе наблюдали тенденцию аналогичную 3-й с доминированием КОС (76,9%) и *Corynebacterium* spp. (42,3%) (таблица 10).

Паттерн КОС был представлен 6 видами с преобладанием, как и в 3-й группе *S.epidermidis* (38,5%). Из ОЗСВ беременных 4-й группы также выделяли *S.lugdunensis*, *S.hominis* (по 11,5%), *S.capitis* (7,7%), *S.xylosum*, *S.pasteuri* (по 3,8%).

Паттерн НАБ аналогично беременным 3-й группы был представлен 7 таксонами (таблица 59) также с доминированием *Eubacterium* spp. (92,3%). В ОЗСВ беременных 4-й группы чаще регистрировали ($p<0,05$) *Peptostreptococcus* spp. (69,2%) и *Peptococcus* spp. ($p<0,05$) (11,5%) по сравнению с аналогичными показателями в 3-й группе.

Таблица 10 — Микробиота отделяемого заднего свода влагалища беременных 4-й группы.

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Среднее количество (КОЕ/мл)
КОС	76,9*	2,8±1,0
<i>Corynebacterium</i> spp.	42,3	2,6±0,8
<i>Streptococcus</i> spp.	38,5	2,9±1,3
<i>E.coli</i>	11,5	2,7±0,6
<i>S.aureus</i>	7,7	3,5±0,7
<i>H.alvei</i>	3,8	2,0±0,1
<i>Candida</i> spp.	19,2	5,0±1,4
<i>Eubacterium</i> spp.	92,3	7,2±1,3
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	69,2*	4,6±1,7
<i>Lactobacillus</i> spp.	42,3*	4,5±1,2
<i>Bifidobacterium</i> spp.	19,2	3,0±2,2
<i>Propionibacterium</i> spp.	19,2	4,8±1,5
<i>Peptococcus</i> spp.	11,5	5,7±0,6
<i>Bacteroides</i> spp.	3,8	7,0±0,1

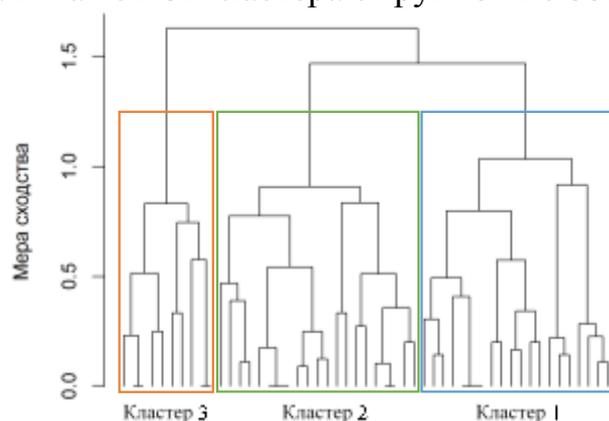
В 4-й группе *Lactobacillus* spp. регистрируют в отделяемом заднего свода влагалища чаще по сравнению с аналогичными показателями в 3-й группе ($p<0,05$) (42,3%). В группе ФАБ также доминируют КОС (76,9%) и с преобладанием *S.epidermidis* (38,8%) и *Corynebacterium* spp. (42,3%) (см. таблицу 10). В группе ФАБ и НАБ доминируют таксоны, аналогичные 3-й группе. Частота обнаружения различных родов микроорганизмов варьирует незначительно по сравнению с изучаемыми показателями в 3-й группе. Однако у пациенток 4-й группы, во влагалище, чаще обнаруживают КОС (76,9%) ($p<0,05$), *Peptostreptococcus* spp. (69,2%) ($p<0,05$), *Peptococcus* spp. (11,5%) ($p>0,05$) и реже *S.aureus* (7,7%) ($p>0,05$) и *Bacteroides* spp. (3,8%) ($p>0,05$). Статистически значимых различий в концентрации микроорганизмов, верифицированных во влагалище беременных 3-й и 4-й групп, не обнаружено.

Эндометрий, в подавляющем большинстве случаев, в 3-й и 4-й группах не стерилен (88,0% и 92,3% соответственно). Отсутствие роста бактерий в эндометрии, на наш взгляд, связано не со стерильностью биотопы, а с отсутствием технических возможностей для культивирования некоторых таксонов микроорганиз-

мов. В эндометрии, в исследуемых группах, среди ФАБ доминируют КОС (44,0%, 88,5% соответственно), в частности, *S.epidermidis* (24,0%, 42,3% соответственно). В группе НАБ, в отличие от влагалищного биотопа, доминируют *Propionibacterium* spp. (36,0%, 24,0% соответственно). В эндометрии выявлена тенденция сужения родового разнообразия НАБ (3 таксона) по сравнению с отделяемым заднего свода влагалища в исследуемых группах (7 таксонов) и с минимальной обсемененностью биоптатов эндометрия по сравнению с влагалищным биотопом.

При изучении статистически значимых корреляций между частотой обнаружения различных таксонов микроорганизмов в локусе «влагалище – эндометрий» в 3-й группе регистрируют 6 значимых коэффициентов корреляции, в 4-й – 4. В 3-й и 4-й группах выявлена общая прямая корреляционная связь между *S.epidermidis* и *Propionibacterium* spp.

При проведении иерархической кластеризации бактериологического исследования заднего свода влагалища беременных 3-й и 4-й групп по частоте обнаружения различных таксонов микроорганизмов кластеров, характерных только для первобеременных или только для повторобеременных не обнаружено. На дендрограмме (см. рисунок 2) выделяются 3 кластера, в которые входят результаты обследуемых обеих групп (см. таблицу 11). В кластерах 2 и 3 микробные паттерны 3-й и 4-й групп представлены в различных пропорциях, однако статистически значимая связь кластера с группой не обнаружена ($p=0.13$, точный тест Фишера).



Список листов дендрограммы: 1.8, 1.25, 2.7, 1.12, 2.15, 1.11, 1.21, 1.17, 1.18, 2.17, 2.18, 2.16, 2.22, 2.25, 1.6, 2.11, 1.22, 2.9, 1.7, 1.13, 2.14, 2.24, 2.5, 2.20, 1.4, 1.5, 1.24, 1.2, 2.23, 2.8, 2.12, 2.13, 1.20, 2.6, 1.10, 2.26, 1.16, 2.3, 1.1, 1.19, 1.14, 2.1, 1.9, 1.23, 2.21, 1.3, 2.19, 2.2, 1.15, 2.4, 2.10.

Рисунок 2 — Иерархическая кластеризация результатов бактериологического исследования отделяемого влагалища по встречаемости микроорганизмов в 3 и 4 группах.

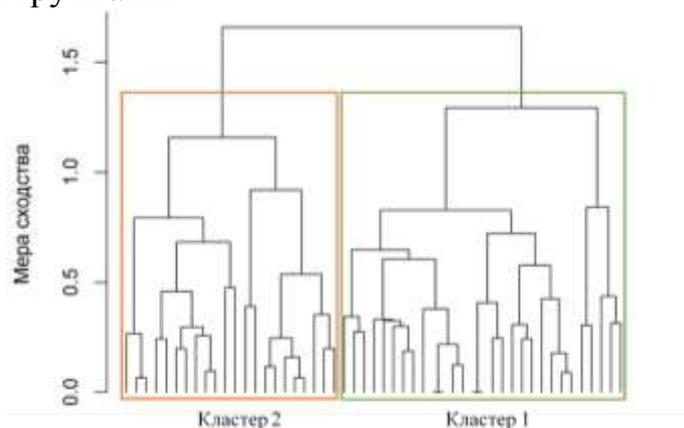
Таблица 11 — Характеристика кластеров

Группы	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
3	1, 3, 9, 10, 14, 15, 16, 19, 20, 23	2, 4, 5, 6, 7, 13, 22, 24	8, 11, 12, 17, 18, 21, 25
4	1, 2, 3, 4, 6, 10, 13, 19, 21, 26	5, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 23, 24, 25	7, 15, 17

Поэтому, при проведении иерархической кластеризации можно прийти к следующему заключению, что несмотря на различия в частоте обнаружения определенных таксонов микроорганизмов в задней стенке влагалища, микробные паттерны влагалища перво- и повторобеременных сходны.

Проведенный многофакторный анализ по частоте обнаружения различных родов и/или видов микроорганизмов в ОЗСВ между рассматриваемыми группами также не выявил значимых отличий (статистика PERMANOVA: $R^2=0.02118$, $p=0.4654$, 9999 перестановок).

Аналогичная тенденция выявлена и при иерархической кластеризации результатов бактериологического исследования по изучению концентрации микроорганизмов, выделенных из ОЗСВ. На дендрограмме выделяются 2 кластера, в каждом из которых в равной степени присутствуют результаты обеих рассматриваемых групп, что свидетельствует о минимальном уровне различий между 3-й и 4-й группами.



Список листов (конечных точек) дендрограммы по порядку (первое число обозначает принадлежность группе: «1» - одно кесарево сечение, «2» - 2 кесаревых сечения. Число после точки – номер пациента внутри группы): 1.15, 1.18, 2.17, 2.6, 2.13, 1.3, 1.8, 1.21, 1.20, 2.19, 1.14, 2.21, 1.17, 1.19, 1.9, 2.1, 2.3, 1.16, 2.26, 2.4, 2.2, 2.10, 2.15, 1.12, 2.12, 1.4, 2.16, 2.25, 2.8, 2.22, 1.5, 1.25, 2.7, 1.6, 2.9, 1.2, 2.23, 1.1, 2.14, 2.24, 1.7, 1.13, 1.10, 1.22, 1.24, 2.11, 2.5, 2.20, 1.11, 1.23, 2.18.

Рисунок 3 — Иерархическая кластеризация результатов бактериологического исследования влагалища по концентрации микроорганизмов в 3-й и 4-й группах.

Таблица 12 — Характеристика кластеров

Группы	Кластер 1	Кластер 2
3	1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 22, 23, 24, 25	3, 8, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21
4	5, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 20, 22, 23, 24, 25	1, 2, 3, 4, 6, 10, 13, 17, 19, 21, 26

Таким образом, на основании проведенного кластерного анализа, какие-либо закономерности в концентрации микроорганизмов, выделенных из ОЗСВ, характерные только для первобеременных или повторобеременных, не выявлены.

Проведенный многофакторный анализ подтвердил результаты кластерного анализа с отсутствием статистически значимых различий между концентрациями микроорганизмов, выделенных из влагалища беременных 3-й и 4-й групп в целом (статистика PERMANOVA: $R^2=0.01931$, $p=0.5264$, 9999 перестановок).

Таким образом, микробные паттерны и количественные характеристики представителей микробиоты влагалища у первобеременных с кесаревым сечением и повторобеременных со вторым кесаревым сечением, несмотря на некоторые вариации, схожи. Между количественными характеристиками *Bifidobacterium* spp. и *Eubacterium* spp. в обеих группах выявлена обратная корреляционная связь, сви-

детельствующая о том, что при повышенном количестве *Eubacterium* spp. регистрируют снижение количества *Bifidobacterium* spp.

Микробные паттерны, верифицированные в заднем своде влагалища у женщин 3-й и 4-й групп, были схожи с доминированием НАБ, КОС и *Corynebacterium* spp. Концентрация выделенных микроорганизмов в группах также не имела значимых отличий. Однако, при наличии дисбиотических сдвигов во влагалище и нарушении симбиотических взаимоотношений в системе «макроорганизм – микроорганизм», условно-патогенные микроорганизмы (оппортунисты) могут инициировать инфекционно-воспалительный процесс.

Для доминирующих во влагалище таксонов микроорганизмов определяли индивидуальную антибиотикочувствительность к препаратам различных групп. В работе учитывались показатели антибиотикочувствительности $\geq 50,0\%$. Все выделенные из влагалища штаммы микроорганизмов, у которых определяли антибиотикочувствительность, обладали множественной лекарственной устойчивостью. Сопоставимость исследуемых групп по многим характеристикам подтверждалась и результатами индивидуальных антибиотикограмм доминирующих таксонов микробиоты влагалища. Основными симбионтами влагалища в 3-й и 4-й группах являлись НАБ в ассоциациях между собой и с ФАБ с доминированием *Eubacterium* spp. (100,0% и 92,3% соответственно).

Ко всем выделенным из ОЗСВ таксонам НАБ были поставлены индивидуальные антибиотикограммы. Суммировав полученные результаты, можно сделать заключение, что эффективными препаратами в отношении НАБ в 3-й и 4-й группах являлись имипенем и меропенем с максимальными показателями чувствительности для имипенема (по 88,2%). Исключение составили эртапенем эффективность которого варьировала на уровне 62,0%.

Эффективными препаратами в отношении НАБ также являлись моксифлоксацин и амоксициллина/клавуланат. Практически 50,0% штаммов обладали чувствительностью к цефазолину, с более низкими показателями в 3-й группе (42,2%). Результаты по антибиотикочувствительности НАБ к ряду препаратов составили $< 50,0\%$. Чувствительность к метронидазолу варьировала от 10,0% до 22,0%.

В кластере ФАБ микробиоты влагалища обследуемых 3-й и 4-й групп доминировали КОС (56,0% и 76,0% соответственно). Для КОС наблюдалась тенденция, выявленная в группе НАБ с наибольшей чувствительностью к карбапенемам. Причем эртапенем занял третью позицию по эффективности.

Эффективными препаратами в отношении КОС являлись амоксициллин/клавулановая кислота (64,3% и 75,0% соответственно) и цефаклор (57,1% и 60,0% соответственно). На уровне 50,0% регистрировали чувствительность к левовофлоксацину.

Доминирующими таксонами во влагалище из группы ФАБ являлись *Corynebacterium* spp. Так как данные по антибиотикочувствительности *Corynebacterium* spp. в группах варьировали незначительно, мы приводим средние результаты антибиотикочувствительности коринебактерий в обеих группах.

Для *Corynebacterium* spp., также как для НАБ и КОС, наиболее эффективными препаратами являлись карбапенемы и амоксициллин/клавулановая кислота.

Высокими показателями эффективности (72,7%) обладал линезолид. Выделенные из влагалища коринебактерии были также чувствительны к тикарциллину/клавулановой кислоте (68,2%) и цефтриаксону (54,5%).

Семейство Enterobacteriaceae в 3-й и 4-й группах было представлено *E.coli*, *K.oxytosa* и *H.alvei*. Частота их выделения в группах была невысокой, поэтому данные по антибиотикочувствительности выделенных таксонов объединены.

Для энтеробактерий также самыми эффективными препаратами были карбапенемы и моксифлоксацин (80,0%). Чувствительность к ципрофлоксацину и цефуроксиму варьировала от 50,0% до 60,0%. Достаточно высокие цифры антибиотикочувствительности связаны с незначительным количеством штаммов.

Заключение:

Подводя итог нашему исследованию, можно сделать вывод, что факторами риска развития гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения являются: медицинские аборты до 12 нед. беременности и случаи привычного невынашивания в анамнезе; пиелонефрит; железодефицитная анемия; отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности; средний срок пребывания в акушерском стационаре перед родоразрешением более 15 дней; экстренный характер оперативного родоразрешения ($p < 0,05$).

Во II и III триместрах беременности у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения достоверно чаще регистрировалась анемия, как осложнение течения беременности ($p < 0,05$).

Антибиотикопрофилактика, проводимая по результатам полученных индивидуальных антибиотикограмм, однократно разово за 30 минут до операции, в нашем исследовании, позволила невилировать гнойно-воспалительные осложнения в послеродовом периоде.

При изучении коррелятивных связей выявлено, что при увеличении длительности пребывания пациентки в стационаре, увеличиваются уровни провоспалительных и снижаются концентрации противовоспалительных цитокинов в эндометрии.

Проведенный кластерный анализ показал, что микробные паттерны и количественные характеристики представителей микробиоты влагалища у первобеременных с кесаревым сечением и повторнобеременных со вторым кесаревым сечением, несмотря на некоторые вариации, схожи. Между количеством *Bifidobacterium spp.* и *Eubacterium spp.* в обеих группах выявлена обратная корреляционная связь, свидетельствующая о том, что при повышении количества *Eubacterium spp.* во влагалище снижается количество *Bifidobacterium spp.*

Биоптат эндометрия, в подавляющем большинстве, в 3-й и 4-й группах не стерилен (88,0% и 92,3% соответственно). Отсутствие роста бактерий в эндометрии, на наш взгляд, связано не со стерильностью биотопа, а с отсутствием технических возможностей для культивирования некоторых таксонов микроорганизмов. В эндометрии в исследуемых группах среди ФАБ доминируют КОС (44,0%, 88,5% соответственно), в частности, *S.epidermidis* (24,0%, 42,3% соответственно). В группе НАБ, в отличие от влагалищного биотопа, доминируют *Propionibacterium spp.* (36,0%, 24,0% соответственно). В эндометрии выявлена тенденция сужения родового разнообразия НАБ (3 таксона) по сравнению с отделяемым

заднего свода влагалища в исследуемых группах (7 таксонов) и с минимальной обсемененностью биоптатов эндометрия по сравнению с влагалищным биотопом.

Таким образом, несмотря на схожие микробные паттерны микробиоты влагалища и биоптата эндометрия у обследуемых обеих групп, 2 таксона (*S.epidermidis*, *Propionibacterium spp.*) являются постоянными ассоциантами изучаемых локусов.

Для каждой исследуемой группы в отдельности можно сделать заключение, что в подавляющем большинстве случаев, микробиота заднего свода влагалища и биоптата эндометрия схожи.

Наиболее эффективными препаратами в отношении НАБ, выделяемых из ЗСВ являлись имипенем и меропенем, в отношении КОС те же препараты, а также эртапенем, амоксициллин клавулановая кислота и цефаклор. Наибольшая чувствительность коринобактерий обнаружена для карбапенемов (имипенем, меропенем и эртапенем), амоксициллина клавулановой кислоты и линезолид. Представители семейства *Enterobacterium* обладали наибольшей чувствительностью к карбопенемам и моксифлоксацин.

Подводя итоги проведенного исследования, можем сделать следующие **выводы**:

1. Факторами риска развития гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения являются: медицинские аборты до 12 нед. беременности и случаи привычного невынашивания в анамнезе; пиелонефрит; железодефицитная анемия; отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности; средний срок пребывания в акушерском стационаре перед родоразрешением более 15 дней; экстренный характер оперативного родоразрешения ($p < 0,05$).
2. Течение беременности у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения по сравнению с первородящими достоверно чаще ассоциируется с развитием анемии, как осложнение течения беременности во II и III триместрах ($p < 0,05$). Течение операции и послеоперационный период не имеет достоверных различий ($p > 0,05$).
3. У пациенток с рубцом на матке, при доношенной беременности, в эндометрии достоверно ($p < 0,05$) выше уровень ИЛ-8 (52,4%), а уровни ИЛ-1РА и ТФРβ достоверно ниже (29,5% и 28,9% соответственно). Продолжительность пребывания пациенток в стационаре имеет умеренную коррелятивную связь с уровнями интерлейкинов: положительную корреляционную связь с уровнями ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНОα ($r \geq 0,6$, $p < 0,05$), отрицательную — с ИЛ-1РА и ТФРβ ($r \geq -0,6$, $p < 0,05$).
4. У повторнобеременных с рубцом на матке после кесарева сечения в заднем своде влагалища обнаруживают *Lactobacillus spp.* (42,3%), *Eubacterium spp.* (92,3%), КОС (76,9%) и *Corynebacterium spp.* (42,3%) достоверно чаще ($p < 0,05$) по сравнению с первобеременными женщинами.
5. У первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения эндометрий в большинстве случаев не стерилен (88% и 92,3% соответственно). В эндометрии среди ФАБ доминируют КОС (44% и 88,5% соответственно), среди НАБ — *Propionibacterium spp.* (36% и 24% соответственно). Выявлены значимые корреляционные связи между частотой обна-

ружения различных таксонов микроорганизмов в локусе «влагалище — эндометрий».

6. Между условно патогенными микроорганизмами и уровнями интерлейкинов выявлены умеренные коррелятивные связи: положительная корреляционная связь с уровнями ИЛ-8 ($r \geq 0,6$, $p < 0,05$), отрицательная — с ИЛ-1РА и ТФРβ ($r \geq -0,6$, $p < 0,05$).
7. У первобеременных и повторнородящих с рубцом на матке после кесарева сечения НАБ, верифицированные в заднем своде влагалища обладали наибольшей чувствительностью к имипенему (88,2%), меропенему (72,9%), муксифлоксацину (69,7%) и амоксициллин/клавулановой кислоте (65,7%), КОС к имипенему (90,35%), меропенему (84,3%), эртапенему (78,2%) и амоксициллин/клавулановой кислоте (69,65%), коринобактерии к имипенему (95,4%), меропенему (90,9%), эртапенему (90,9%) и амоксициллин/клавулановой кислоте (86,4%).
8. Предложенный алгоритм профилактики гнойно-воспалительных осложнений у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения позволил снизить частоту осложнений на 16,2%.

Полученные выводы позволяют сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. Осуществлять профилактику гнойно-воспалительных осложнений согласно разработанному алгоритму (рисунок 2).
2. При невозможности микробиологического мониторинга целесообразно применение имипенема в дозе 1 грамм; меропенема в дозе 1 грамм либо амоксициллина/клавулановой кислоты в дозе 2.4 грамма внутривенно однократно за 30 минут до извлечения ребенка.
3. Следует минимизировать сроки пребывания беременных в стационаре.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Рымашевский А.Н., Потапова М.В., Терехина Л.А. Случай благоприятного исхода акушерского кровотечения с ДВС-синдромом III стадии (научная статья) // Медицинский вестник Юга России. 2010. - № 1. - С. 67-68.**
- 2. Рымашевский А.Н., Потапова М.В., Нечаюк В.И., Красникова Н.А., Жуйкова Н.И. Использование компрессионного шва как органосохраняющего метода остановки гипотонических кровотечений (научная статья) // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. -Т.14, №3. - С. 134-136.**
- 3. Рымашевский А.Н., Потапова М.В., Слюсарева Е.Д., Геворкян Р.С., Кадетов А.В. Кесарево сечение. Современные проблемы (тезисы) // Материалы Региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения». Ростов-на-Дону, 25 – 26 апреля 2013г. С. 94–98.**
- 4. Рымашевский А.Н., Потапова М.В., Красникова Н.А., Слюсарева Е.Д., Кадетов А.В., Терехина Л.А., Геворкян Р.С. Прогнозирование и профилактика неблагоприятных исходов после кесарева сечения (тезисы) // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». Москва, 27-27 сентября 2013. с. 164-165.**
- 5. Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Рымашевский М.А., Потапова М.В., Волков А.Е. Микрофлора генитального тракта при доношенной беременности (научная статья) // Таврический медико-биологический вестник. - 2017. - Т. 20, № 2, вып. 2. - С. 140-145**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

°С	градусов Цельсия
г/л	грамм в литре
ЗРП	задержка развития плода
ОЗСВ	отделяемое заднего свода влагалища
ИЛ-1 β	интерлейкин один бета
ИЛ-1РА	интерлейкин один рецепторный антагонист
ИЛ-6	интерлейкин шесть
ИЛ-8	интерлейкин восемь
ИФА	иммуноферментный анализ
КОЕ/мл	колониобразующая единица в миллилитре
КОС	коагулазоотрицательные стафилококки
МКБ-10	международная классификация болезней 10 пересмотра
мкмоль/л	микромоль в литре
ммоль/л	миллимоль в литре
НАБ	неклостридиальные анаэробные бактерии
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
пг/мл	пикограмм в миллилитре
ТФР β	трансформирующий ростовой фактор бета
ФАБ	факультативно-анаэробные бактерии
ФНО α	фактор некроза опухоли альфа
ФПН	фетоплацентарная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система