

## Фармакоэпидемиология противомикробных средств у беременных женщин и родильниц. Данные неинтервенционного ретроспективного исследования

Колбин А.С.<sup>1,2</sup>, Сидоренко С.В.<sup>3</sup>, Загородникова К.А.<sup>4</sup>, Лобзин Ю.В.<sup>3</sup>, Иванов Д.О.<sup>5</sup>, Шабалов Н.П.<sup>6</sup>, Михайлов А.В.<sup>4</sup>, Клишко Н.Н.<sup>4</sup>, Долгов Г.В.<sup>6</sup>, Шмидт А.А.<sup>6</sup>, Галанкин Т.Л.<sup>1</sup>, Курылев А.А.<sup>1</sup>, Маликова Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Алексей Сергеевич Колбин

Эл. почта: alex.kolbin@mail.ru

Ключевые слова: беременные женщины, противомикробные средства, инфекционные возбудители.

Настоящее исследование было проведено в рамках многоцелевой программы по сдерживанию антибиотикорезистентности проводимой в Санкт-Петербурге с 2014 года. Исследование было наблюдательным ретроспективным. В анализ было включено три родильных дома, 484 истории болезней женщин, из которых подавляющее большинство были родильницами (90,3%). В результате было выявлено, что противомикробные средства назначали, в основном, для профилактики предполагаемых (неясных) инфекций (в 42,9% случаев). Вторым по частоте показанием для назначения была профилактика или лечение инфекций малого таза (в 35,8% случаев). Микробиологические исследования были проведены только у 54% пациенток. В среднем женщины получали по 1,7 курсов антибиотиков, чаще в качестве профилактических режимов (67,2%). При этом, до 90% пришлось на три средства: метронидазол, цефазолин и цефтриаксон. В целом противомикробные средства, назначаемые беременным, были безопасны – в 54% случаев – при длительном, в остальных – только при кратковременном применении. Авторами даны рекомендации по изменению показателей существующей практики.

## Pharmacoepidemiology of antimicrobial agents in pregnant women: a non-interventional retrospective study

Kolbin A.S.<sup>1,2</sup>, Sidorenko S.V.<sup>3</sup>, Zagorodnikova K.A.<sup>4</sup>, Lobzin Yu.V.<sup>3</sup>, Ivanov D.O.<sup>5</sup>, Shabalov N.P.<sup>6</sup>, Mikhailov A.V.<sup>4</sup>, Klimko N.N.<sup>4</sup>, Dolgov G.V.<sup>6</sup>, Shmidt A.A.<sup>6</sup>, Galankin T.L.<sup>1</sup>, Kurylev A.A.<sup>1</sup>, Malikova E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>6</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Alexey S. Kolbin

E-mail: alex.kolbin@mail.ru

Key words: pregnant women, antimicrobial agents, infectious agents.

The present study was conducted within the framework of Saint Petersburg's multi-purpose programmes initiated in 2014 to restrain antimicrobial resistance. The study was observational and retrospective. The analysis included three maternity hospitals; 484 medical records of women were collected, the vast majority of them were women after childbirth (90.3%). The results showed that the antimicrobial agents were administered mainly for the prophylaxis of suspected (unclear) infections (42.9% cases). The second most frequent indication was treatment or prophylaxis of pelvic infection (35.8% of cases). Microbiological examinations were conducted only in 54% of patients. On average, each woman received 1.7 courses of antimicrobials, usually for the prophylaxis of infection (67.2%). Three antimicrobial agents were used in 90% of cases: metronidazole, cefazolin and ceftriaxone. Antimicrobial agents prescribed to pregnant women were considered safe for a long-term use in 54%, the rest of them were safe only for a short-term use. The authors provide recommendations to improve current practices.

### Актуальность

Несмотря на значительные достижения в области разработки противомикробных средств (ПМС) и противомикробной терапии (ПМТ) в целом, инфекционные заболевания остаются значимыми причинами заболеваемости и смертности во всем мире [1-3]. Для разработки эффективных мероприятий, направленных на оптимизацию структуры потребления ПМС необходимы фармакоэпидемиологические данные, характеризующие как их потребление, так и уровень резистентности

к ним же. Приведенные факты послужили обоснованием для проведения исследования по фармакоэпидемиологии ПМС и оценке частоты антибиотикорезистентности возбудителей тяжелых инфекций в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга [4], по результатам которого были сделаны следующие выводы «во взрослой сети»: антибактериальная терапия чаще носит эмпирический характер (в 67%); ее проводят без предварительного забора биоматериала (80%); первичная профи-

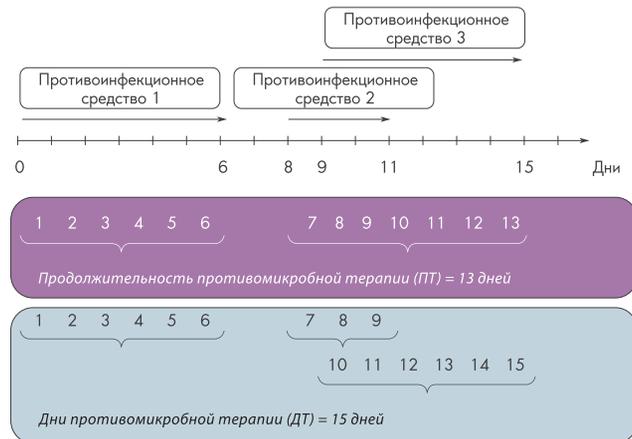
лактация в хирургии является неадекватной как минимум по критерию длительности (86%); эмпирическая ПМТ не соответствует национальным клиническим рекомендациям (>70%); уровень устойчивости к наиболее часто используемым ПМС в Санкт-Петербурге превышает 70%.

Важно отметить, что и беременные женщины, и новорожденные дети являются особенными группами пациентов в силу ряда физиологических причин, обсуждение которых не является целью настоящего исследования. Для нас прежде всего важно отсутствие адекватной информации (от доз и кратности, до частоты нежелательных явлений) по применению ПМС у беременных женщин и новорожденных детей [5, 6].

Целью исследования было получение данных о назначении ПМС у новорожденных детей и беременных женщин в Санкт-Петербурге. Задачи исследования: 1) оценка структуры ПМТ в медицинских учреждениях при лечении новорожденных детей и беременных женщин; 2) оценка обоснованности назначения ПМС; 3) оценка данных по частоте антибиотикорезистентности ведущих возбудителей инфекционных заболеваний; 4) оценка эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга при лечении новорожденных детей и беременных женщин. В настоящей статье представлены данные только по беременным женщинам и родильницам.

## Методика

**Дизайн исследования.** В программе приняли участие три медицинских центра – родильные дома. Вся необходимая информация была получена из медицинской документации пациентов, закончивших лечение за период 2015 г. В индивидуальных регистрационных картах (ИРК) были предусмотрены следующие графы: демографические данные; наличие конфаунд-факторов («факторов, влияющих на предмет анализа»); длительность госпитализации; клинические данные и исходы; микробиологические данные; параметры ПМТ. В программу мониторинга были включены 484 женщины, из них 47 (9,7%) беременных и 437 (90,3%) родильниц. **Критерии включения:** наличие ПМТ. **Критерии не включения:** ВИЧ-инфекция; первичные иммунодефициты. **Конфаунд факторы:** предшествующая терапия системными противоопухолевыми иммуносупрессивными препаратами; вторичные иммунодефициты. **Этические аспекты:** исследование проводили в соответствии с действующим российским законодательством и международными требованиями [7-9]. До начала исследования протокол и ИРК были одобрены локальными этическими комитетами медицинских центров. **Контроль качества:** осуществлял от-



**Рисунок 1.** Иллюстрация расчета продолжительности и дней противомикробной терапии [10].

ветственный сотрудник путем выборочной проверки каждой 20-ой ИРК. **Статистическая обработка:** статистический анализ не предполагал тестирование гипотез. В данном исследовании был проведен расчет описательных статистических параметров собранных показателей. Также рассчитывали дни противомикробной терапии (ДТ)  $= \sum_{i=1}^n (N_i \times T_{i/24})$ ; дни, где  $N_i$  – количество получаемых доз данного ПМС за курс терапии, назначенного врачом;  $T_i$  – интервал введения в часах;  $i$  – порядковый номер ПМС;  $n$  – число назначенных лекарств. Данная величина позволяет оценить нагрузку ПМТ на организм женщины и не является эквивалентной продолжительности противомикробной терапии (ПТ) при назначении нескольких лекарств одновременно [10]. ПТ – фактическая длительность противомикробной терапии (дни).

## Особые категории применения лекарств у беременных и родильниц.

Для анализа безопасности применяемых у беременных антиинфекционных средств применяли классификацию лекарственных средств предложенную в 1979 г. в США (табл.1), а также, учитывая недавний отказ профессиональных сообществ от этой классификации как дезориентирующей и особенности исследования, для которого тератогенез не актуален в силу сроков применения лекарств, анализировали безопасность в 3-м триместре согласно обобщенным научным данным [11]. Для ПМС, назначаемых в послеродовом периоде, использовали характеристики безопасности по рекомендациям ВОЗ [12] и, при отсутствии категории ВОЗ, по данным научной рецензируемой базы данных LactMed® [13].

**Таблица 1.** Категории тератогенного риска препаратов Food and Drug Administration (FDA) 1979 г. [14]

Категория	Описание
A	Адекватные, хорошо контролируемые исследования у беременных не продемонстрировали повышенного риска аномалий плода
B	Исследования на животных выявили отсутствие вреда для плода; однако не проводилось адекватных, хорошо контролируемых исследований у беременных ИЛИ Исследования на животных выявили риск для плода, но адекватные, хорошо контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода
C	Исследования на животных выявили риск для плода; при этом не проводилось адекватных, хорошо контролируемых исследований у беременных ИЛИ Исследования на животных не проводились и не проводилось адекватных, хорошо контролируемых исследований у беременных – лекарство следует давать в случае, если польза оправдывает возможный риск для плода
D	Исследования у беременных женщин выявили риск для плода, однако польза терапии может преобладать над возможным риском.
X	Исследования у животных или беременных женщин выявили аномалии развития плода. Возможный риск при применении вещества у беременных женщин определенно превосходит любую возможную пользу

**Виды ПМТ.** При анализе историй болезни показания к ПМТ были объединены в три группы: профилактическое назначение – при отсутствии в истории болезни данных о наличии у пациента инфекции, наличие или факторов риска развития инфекции или отношения пациента к группе риска развития инфекции; доказанная инфекция – при наличии документированного инфекционного процесса, выделенного возбудителя из очага инфекции с определением чувствительности; предполагаемая инфекция – при подозрении на инфекционный процесс, но без его подтверждения и документации.

**Распространение антибиотикорезистентности.** В анализ включали только наиболее распространенные микроорганизмы. При статистическом анализе чувствительности микроорганизмов к противомикробным средствам исключали дублирующие посеы, в которых для одной и той же женщины повторно определяли чувствительность одного и того же микроорганизма к одним и тем же лекарствам за короткий период времени. В таком случае в анализ брали только первый посев из серии.

## Результаты

**Демографические и клинические характеристики пациентов.** В базу данных было включено 484 женщины, из них 47 (9,7%) беременных и 437 (90,3%) рожениц/родильниц. В отделении гинекологии было 3 (0,7%) женщины, в отделении патологии беременных – 100 (23,6%) женщин, в дородовом отделении – 207 (48,8%) женщин, в послеродовом отделении – 112 (26,4%) женщин.

Средний срок гестации у беременных составил 31,0 неделю, у родильниц 38,4 недели. Средний возраст женщин составил 28,5 лет, вес 75,9 кг (71,4 у беременных и 76,3 у родильниц), средний рост 165 см. Средняя длительность госпитализации составила 8,0 дней для беременных и 6,8 дней для родильниц ( $p < 0,001$ ).

**Нозологическая форма инфекции.** Госпитальная инфекция была диагностирована только у родильниц (61 пациентка, 16,1% родильниц). Внегоспитальная у 43 (95,6%) беременных и 62 (16,4%) родильниц; неизвестный тип инфекции – у 2 (4,4%) беременных и 255 (67,5%) родильниц. Нозологическая форма инфекции была описана у 425 (87,8%) женщин, при этом у 39 женщин диагностировали две сочетанные инфекции, и еще у одной женщины 3 сочетанные инфекции. Всего сочетанные инфекции диагностировали у 13 (27,7%) беременных и 27 (6,2%) родильниц ( $p < 0,001$ , точный критерий Фишера). Статистический анализ проведен по общему числу форм инфекции. Наиболее частой формой была предполагаемая инфекция – 200 (47,1%) случаев (и все у родильниц), на втором месте находилась инфекция органов малого таза – 167 (32,9%) случаев (18 (30,5%) случаев у беременных и 149 (36,6%) у родильниц, статистических различий нет). Более подробная описательная статистика приведена в табл.2.

**Микробиологические данные. Резистентность.** Проанализированы данные 293 образцов биоматериала от 262 (54,1%) женщин, из них у 123 (47,0%) хотя бы в одном посею были выделены и идентифицированы микроорганизмы. Всего было выявлено 23 различных микроорганизма. Наиболее частыми биосубстратами, из которых выделяли возбудителей, были кал (40%), цервикальный канал (35%) и лохии (34%). Было выявлено 23 различных микроорганизма. Чаще всего выделяли следующие четыре возбудителя: *Escherichia coli* (26,8%), *Staphylococcus epidermidis* (23,6%), *Enterococcus faecalis* (13,8%), *Streptococcus spp.* (8,9%). Результаты соответствуют данным об уровне резистентности возбудителей госпитальных инфекций в Санкт-Петербурге [4]. Так, наибольшая резистентность *E. coli* была к следующим ПМС: 33,3% к ампициллину; 14,3% к гентамицину; 12,5% к нитрофурантоину; 9,1% к цефуроксиму; 8,7% к ко-тримоксазолу.

**Информация о ПМТ.** Информация о ПМС получена для 477 (98,6%) женщин, участвовавших в исследовании. Всего проанализировано 882 назначения. В среднем пациентки получали 1,7

**Таблица 2.** Ведущие нозологические формы инфекций женщин и степень их подтвержденности (по данным историй болезни)

Нозологическая форма инфекции	Документирование инфекционного процесса	Беременные	Родильницы	Точный критерий Фишера, FDR поправка
		n (%)		
Неясная	Профилактика	0 (0,0%)	194 (97,0%)	p=1,00
	Доказанная инфекция	0 (0,0%)	1 (0,5%)	
	Предполагаемая инфекция	0 (0,0%)	5 (2,5%)	
Интраабдоминальная инфекция	Профилактика	0 (0,0%)	5 (62,5%)	p=1,00
	Доказанная инфекция	0 (0,0%)	2 (25,0%)	
	Предполагаемая инфекция	0 (0,0%)	1 (12,5%)	
Инфекция мочевыводящих путей	Профилактика	0 (0,0%)	1 (8,3%)	p=0,88
	Доказанная инфекция	23 (95,8%)	10 (83,3%)	
	Предполагаемая инфекция	1 (4,2%)	1 (8,3%)	
Осложненная инфекция мочевыводящих путей	Доказанная инфекция	11 (100,0%)	2 (100,0%)	p=1,00
Другая	Профилактика	0 (0,0%)	28 (87,5%)	p=1,00
	Доказанная инфекция	0 (0,0%)	3 (9,4%)	
	Предполагаемая инфекция	0 (0,0%)	1 (3,1%)	
Внебольничная пневмония и др. инфекции дыхательных путей	Профилактика	0 (0,0%)	1 (50,0%)	p=0,78
	Доказанная инфекция	4 (100,0%)	1 (50,0%)	
Инфекция органов малого таза / интравагинальная инфекция	Профилактика	0 (0,0%)	67 (46,2%)	p<0,001
	Доказанная инфекция	16 (94,1%)	60 (41,4%)	
	Предполагаемая инфекция	1 (5,9%)	18 (12,4%)	

**Примечание:** женщины с пропущенными значениями в таблице не включены.

**Таблица 3.** Показания для назначения противомикробной терапии

Обоснование назначения	n (%)			Хи-квадрат**
	Все женщины, n=421 (100%)	Беременные, n=44 (100%)	Родильницы, n=377 (100%)	
Профилактика	283 (67,2%)	0 (0,0%)	283 (75,1%)	p<0,0001
Доказанная инфекция	112 (26,6%)	42 (95,5%)	70 (18,6%)	p<0,0001
Предполагаемая инфекция	26 (6,2%)	2 (4,5%)	24 (6,4%)	p=1,00
Хи-квадрат*	p<0,0001			

**Примечание:** учтены только пациентки без пропущенных значений, \* – сравнение беременных и родильниц, общий тест, \*\* – сравнение беременных и родильниц, post-hoc тест с поправкой FDR на множественность сравнений.

**Таблица 4.** Наиболее часто назначаемые противомикробные средства у беременных женщин

Профилактика	Доказанная инфекция		Предполагаемая инфекция	
	ПМС (МНН)	n (%)	ПМС (МНН)	n (%)
Антибиотики с целью профилактики не назначали	Cefazolin	26 (61,9)	Cefazolin	2 (100,0)
	Metronidazole	14 (33,3)	Tergynan	1 (50,0)
	Tergynan	12 (28,6)	Metronidazole/Miconazole	1 (50,0)
	Ceftriaxone	6 (14,3)	–	–
	Amoxicillin/clavulanate	3 (7,1)	–	–
	Metronidazole/Miconazole	3 (7,1)	–	–
	Chlorhexidin	2 (4,8)	–	–
	Clotrimazole	1 (2,4)	–	–

**Примечание:** для комбинированных препаратов (например, Тержинан) оставлены торговые названия; ПМС – противомикробные средства; МНН – международное непатентованное название.

различных ПМС (от 1 до 6). С профилактической целью ПМС назначали только родильницам – 283 (75,1% родильниц). По поводу документированной инфекции – 42 (95,5%) беременным и 70 (18,6%) родильницам (p<0,0001). В качестве эмпирической терапии ПМС у 2 (4,5%) беременных и 24 (6,4%) родильниц (p=1,00). Таким образом, ПМС в перинатологии у женщин чаще применяют с профилактической целью (у родильниц).

Более 20% беременных женщин при документированной инфекции получали цефазолин, метронидазол и/или комбинированный препарат тержинан (тернидазол, неомицин и нистатин). Эмпирическую терапию получали всего две беременные женщины, что недостаточно для статистики. Родильницы как с целью профилактики, так и при доказанной инфекции и при эмпирической терапии чаще всего (более 20% пациенток) получали метронидазол, цефтриаксон и/или цефазолин.

Почти всем женщинам (беременные женщины, родильницы) в равной степени назначали три антибиотика: метронидазол, цефазолин или цефтриаксон (примерно по 30% назначений на каждый). Метронидазол: 33% назначений 56% женщин, средняя разовая доза 271 мг, средняя длительность назначения 1,6 дней, средняя кумулятивная доза 1346 мг. Цефазолин: 31% назначений 56% женщин, средняя разовая доза 1583 мг, средняя длительность назначения 1,6 дней, средняя кумуля-

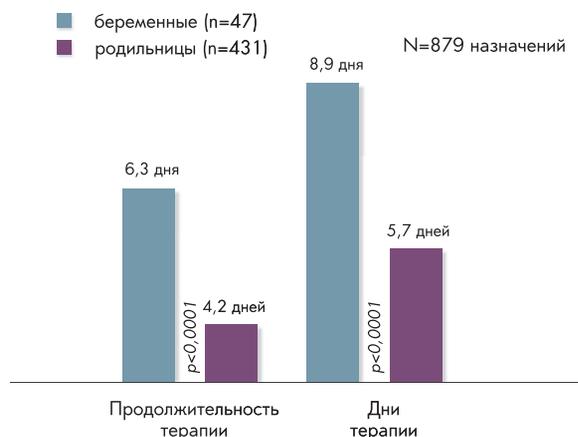
**Таблица 5.** Наиболее часто назначаемые противомикробные средства у родильниц

Профилактика		Доказанная инфекция		Эмпирическая терапия по подозрению	
ПМС (МНН)	n (%)	ПМС (МНН)	n (%)	ПМС (МНН)	n (%)
Metronidazole	183 (64,7)	Metronidazole	55 (79,7)	Ceftriaxone	16 (66,7)
Ceftriaxone	172 (60,8)	Cefazolin	35 (50,7)	Metronidazole	12 (50,0)
Cefazolin	140 (49,5)	Ceftriaxone	31 (44,9)	Cefazolin	8 (33,3)
Gentamicin	5 (1,8)	Gentamicin	8 (11,6)	Gentamicin	1 (4,2)
Amoxicillin/clavulanate	2 (0,7)	Clotrimazole	6 (8,7)	–	–
Clarithromycin	2 (0,7)	Amoxicillin/clavulanate	4 (5,8)	–	–
Clotrimazole	2 (0,7)	Nitroxolin	2 (2,9)	–	–
Ampicillin/sulbactam	1 (0,4)	Tergynan	1 (1,4)	–	–
Levomekol	1 (0,4)	Metronidazole/Miconazole	1 (1,4)	–	–
–	–	Chlorhexidin	1 (1,4)	–	–

**Примечание:** для комбинированных препаратов (например, Тержинан) оставлены торговые названия; ПМС – противомикробные средства; МНН – международное непатентованное название.

тивная доза 7040 мг. Цефтриаксон: 29,0% назначений 51% женщин, средняя разовая доза 1091 мг, средняя длительность назначения 3,3 дня, средняя кумулятивная доза 4654 мг.

Средняя ПТ у беременных женщин составила 6,3 дня (от 1 до 14), у родильниц 4,2 дня (от 1 до 13) (p<0,0001). Средние ДТ составили 8,9 дня (от 1 до 23) у беременных женщин и 5,7 дней (от 1 до 29) у родильниц (p<0,0001). Различия являются статистически значимыми. Также были проанализированы суммарные ПТ и ДТ для всех женщин в расчете на 1000 пациенто-дней. Расчет выполнен для 475 женщин, для которых удалось рассчитать ПТ и ДТ, а также имелись даты начала и окончания госпитализации, по которым вычислялась общая длительность нахождения в стационаре (рис. 2).

**Рисунок 2.** Показатели продолжительности и дней противомикробной терапии

Суммарная ПТ для 475 женщин составила 2 094 дней, а суммарная длительность госпитализации 3 626 дней, что дает 577,5 ПТ /1000 пациенто-дней (772,5 для беременных и 554,8 для родильниц).

Суммарные ДТ для 475 женщин составили 2 842 дней при той же длительности госпитализации, что дает 783,8 ДТ /1000 пациенто-дней (1092,6 у беременных и 747,8 у родильниц). В табл. 6 указаны ПМС, применявшиеся у беременных, и категории их безопасности.

Таким образом, как видно из данных, представленных в табл. 3 и 6, беременные получали средства категории В в 73% случаев (n=52), и средства категории С в 27% (n=19). Безопасными в 3-ем триместре были ПМС, назначенные в 54% (n=38) случаев; в 44% (n=31) назначение было сопряжено с возможной токсичностью, но безопасно в качестве краткосрочной терапии.

Несмотря на то, что информация о кормлении грудью на фоне применения ПМС, была недоступна, мы проанализировали возможность сохранения грудного вскармливания на фоне назначаемых средств (табл. 7).

**Таблица 6.** Применяемые у беременных ПМС и категории их безопасности

Лекарственное средство	Категория FDA	Обобщенная безопасность в 3-м триместре
Cefazolin	B	Безопасен
Metronidazole	B	Возможна токсичность, безопасен при коротком применении
Tergyan	C	Возможна токсичность, безопасен при коротком применении
Ceftriaxone	B	Безопасен
Amoxicillin/clavulanate	B	Безопасен
Metronidazole/Miconazole	C	Возможна токсичность, безопасен при коротком применении
Chlorhexidin	C	Нет данных
Clotrimazole	B	Безопасен

**Таблица 7.** Совместимость ПМС, назначаемых в послеродовом периоде, с грудным вскармливанием

Лекарственное средство	n	Рекомендации [13]
Metronidazole	250	Избегать при длительном применении, при разовом – перерыв в кормлении 12 часов
Ceftriaxone	219	совместим с кормлением
Cefazolin	183	совместим с кормлением
Gentamicin	14	совместим с кормлением
Clotrimazole	8	совместим с кормлением
Amoxicillin/clavulanate	6	совместим с кормлением
Tergyan	3	Избегать при длительном применении, при разовом – перерыв в кормлении 12 часов
Clarithromycin	2	совместим с кормлением
Nitroxolin	2	нет данных
Ampicillin/sulbactam	1	совместим с кормлением
Chlorhexidin	1	совместим с кормлением
Levomerkol	1	следует избегать при возможности системного воздействия
Metronidazole/Miconazole	1	Избегать при длительном применении, при разовом – перерыв в кормлении 12 часов

Таким образом, в 63% случаев (n=434) при использовании ПМС возможно было продолжение грудного вскармливания; в 37% (n=255) продолжение грудного вскармливания было возможно при коротком применении ПМС.

**Исходы.** Выздоровление отмечено у 197 (43,8%) женщин, улучшение у 185 (41,1%) женщин, без изменений – 67 (14,9%) женщин, и еще одна женщина (0,2%) была переведена в ОРИТ. Статистически значимых различий между беременными и родильницами не выявлено. Данные по микробиологическому исходу имелись лишь для 13 пациенток. У 10 (76,9%) пациенток констатирована эрадикация микроорганизма, у 1 (7,7%) пациентки элиминации не произошло, у 2 (15,4%) пациенток присоединился новый микроорганизм.

## Обсуждение полученных данных

Настоящее исследование было выполнено в рамках многоцелевой программы по сдерживанию антибиотикорезистентности, проводимой ТФОМС Санкт-Петербурга с 2014 года [4]. Неинтервенционное ретроспективное исследование было проведено в 3-х родильных домах. В анализ было включено 484 женщины, из которых подавляющее большинство были родильницами (90,3%). Антибиотики назначали, в основном, для лечения предполагаемых (неясных) инфекций (в 42,9% случаев). Вторым по частоте показанием для назначения ПМС была инфекция малого таза (в 35,8% случаев). Микробиологические исследования были проведены только у 54% пациенток. Положительные результаты (выделение микроорганизмов) были получены у 47% женщин. Среди выделенных микроорганизмов преобладали *E. coli* (26,8%) и бактерии рода *Staphylococcus*. На бактерии других таксономических групп приходилось по 1,5% и менее. Результаты оценки антибиотикочувствительности выделенных бактерий в ряде случаев вызывали сомнение из-за методических погрешностей. Однако, в целом, частота устойчивости к отдельным антибиотикам была невысокой, что характерно для внебольничных патогенов.

В среднем женщины получали по 1,7 курсов антибиотиков, чаще в качестве профилактических режимов (67,2%). При этом, до 90% пришлось на три ПМС: метронидазол, цефазолин и цефтриаксон. Если признать высокую частоту распространения инфекций органов малого таза в наблюдаемой популяции, то эмпирическое применение комбинации цефтриаксона и метронидазола можно считать достаточно обоснованным. Однако, скорее всего, речь идет о гипердиагностике патологического процесса и, соответственно, об избыточном применении антибиотиков. Широкое применение цефазолина, возможно, связано с его использованием для периоперационной профилактики.

В целом ПМС, назначаемые беременным, были безопасны – в 54% случаев – при длительном, в остальных – только при кратковременном применении. При этом мы не учитывали общий возможный вред ПМС, связанный с риском аллергических реакций и нарушений микробной флоры беременной и новорожденного, а также параллельный ущерб, связанный с селекцией устойчивых микроорганизмов при избыточной ПМТ. В послеродовом периоде безусловно важно наладить грудное вскармливание, и применение ПМС может быть причиной отказа от него. Мы выяснили, что в большинстве случаев (63%) применяемые ПМС совместимы с кормлением грудью, однако в 37% случаев были использованы ПМС,

совместимые с кормлением лишь при краткосрочном использовании. В качестве рекомендаций по изменению существующих практик можно обсуждать замену метронидазола при необходимости продленной ПМТ в послеродовом периоде на ПМС со схожим спектром действия, но лучшим профилем безопасности для ребенка (например, макролиды). Следует отметить, что ввиду неизбежного в любом случае нарушения состава микробной флоры новорожденного, и возможных аллергических реакций, следует пересмотреть необходимость избыточно широкого профилактического назначения ПМС в послеродовом периоде.

## Выводы

1. Уровень микробиологической диагностики в учреждениях родовспоможения, включенных в исследование, не позволяет обосновать адекватную эмпирическую и целенаправленную терапию.

2. Основной группой женщин, получающих антибиотики в родильных домах, являются родильницы (более 90%). Основными показаниями для назначения антибиотиков являются

предполагаемые инфекции (без определения вероятного очага) и инфекции органов малого таза.

3. Анализ потребления антибиотиков выявил значительные различия в общем объеме и структуре потребления, что свидетельствует об отсутствии обоснованных стандартов антибактериальной терапии в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга.

## Рекомендации

Для повышения качества оказания медицинской помощи в медицинских организациях Санкт-Петербурга необходимо формирование стратегии контроля противомикробной терапии. Указанная стратегия предполагает:

- обеспечение современного уровня микробиологической диагностики за счет централизации исследований, внедрения высокопроизводительных технологий;
- налаживание системы наблюдения за формированием и распространением антибиотикорезистентности;
- разработку и внедрение больничных формуляров использования противомикробной терапии.

## Литература

1. Савинова ТА, и др. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость. Антибиотики и химиотерапия 2010;55(1-2):12-20.
2. Сидоренко СВ. Этиология и антибиотикочувствительность возбудителей тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации. Антибиотики и химиотерапия 2005;50(2-3):33-41.
3. Available at URL: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/utilization/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/utilization/en/) accessed on 26 February, 2016.
4. Повышение эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга. Формирование системы наблюдения за распространением антибиотикорезистентности среди ведущих возбудителей госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций Санкт-Петербурга у лиц, застрахованных по обязательному медицинскому страхованию. Оценка обоснованности и адекватности назначения антибактериальных препаратов в стационарах Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург: ФГБУ НИИДИ ФМБА России. 2014 г.).
5. Шабалов НП. Неонатология: учеб. пособие: в 2 т. Н.П. Шабалов. – 5-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009.
6. Руководство по перинатологии. Ред. Д.О. Иванов. – СПб.: Информ-Навигатор, 2015. – 1216 с.
7. ФЗ 152 от 27.07.06 «О персональных данных».
8. ФЗ 363 от 27.12.09 «О внесении изменений в статьи 19 и 25 Федерального закона „О персональных данных“».
9. ФЗ 249 от 27.06.06 Об информации, информационных технологиях и о защите информации.
10. Cantey JB, Wozniak PS, Sanchez PJ. Prospective Surveillance of Antibiotic Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Results From the SCOUT Study. The Pediatric Infectious Disease Journal 2015;34(3):267-272.
11. Schaefer C, Peter P, Miller R. Drugs During Pregnancy and Lactation Treatment options and risk assessment. Second Edition, 2007.
12. Recommendations for drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. World Health Organization, 2003. Available at URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/62435/1/55732.pdf>.
13. Available at URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>.
14. Federal Register 1980;44:37434-37467.

## References

1. Savinova TA, Sidorenko SV, Budanov SV, Grudinina SA. Dynamics of beta-lactams resistance distribution in *Streptococcus pneumoniae* and its clinical significance. Antibiot Khimioter 2010;55(1-2):12-20.
2. Sidorenko SV, Rezvan SP, Eremina IV, et al. Etiology of severe hospital infections in intensive care units and antibiotic resistance of pathogens. Antibiot Khimioter 2005;50(2-3):33-41.
3. Available at URL: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/utilization/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/utilization/en/) accessed on 26 February, 2016.
4. Povyshenie ehffektivnosti raskhodovaniya sredstv obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya v medicinskih organizatsiyah sankt peterburga. Formirovanie sistemy nablyudeniya za rasprostraneniem antibiotikorezistentnosti sredi vedushchih vozбудitelej gospitalnyh infekcij v otdeleniyah reanimatsii i intensivnoj terapii medicinskih organizatsij sankt peterburga u lic zastrahovannyh po obyazatel'nomu medicinskomu strahovaniyu. ocenka obosnovannosti i adekvatnosti naznacheniya antibakterialnyh preparatov v stacionarah Sankt Peterburga (Saint-Peterburg: FGBU NIIDI FMBA Rossii. 2014).
5. Shabalov NP. Yeonatologiya: Uchebnoe posobie. 5th edition. M.: MEDpress-inform, 2009.
6. Rukovodstvo po perinatologii. Ivanov DO, editor. Sain-Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1216 p.
7. Federalnyj Zakon 152 from 27.07.06 «O personalnyh dannyh».
8. Federalnyj Zakon 363 from 27.12.09 «O vnesenii izmenenij V stati 19 I 25 federal'nogo-zakona „O personalnyh dannyh“».
9. Federalnyj Zakon 249 FZ from 27.06.06 «Ob informacii informacionnyh tekhnologiyah I o zashchite informacii».
10. Cantey JB, Wozniak PS, Sanchez PJ. Prospective Surveillance of Antibiotic Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Results From the SCOUT Study. The Pediatric Infectious Disease Journal 2015;34(3):267-272.
11. Schaefer C, Peter P, Miller R. Drugs During Pregnancy and Lactation Treatment options and risk assessment. Second Edition, 2007.
12. Recommendations for drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. World Health Organization, 2003. Available at URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/62435/1/55732.pdf>.
13. Available at URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>.
14. Federal Register 1980;44:37434-37467.