

Особенности течения гестации и родов при бессимптомной бактериурии у беременных: практический опыт и лечебные аспекты

Е.Н.Кравченко¹, И.А.Гордеева²

¹ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России;

²БУЗОО Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1, Омск

Резюме

Цель исследования – изучение особенностей течения гестации и родов при бессимптомной бактериурии (ББ) и определение эффективности antimicrobial терапии в сочетании с применением проантоцианидов. Результаты: осложнения родов и послеродового периода встречались в 15 раз чаще у женщин с низкой степенью ББ (10^2 – 10^4 КОЕ/мл), лечение которым не проводилось, и в 2 раза чаще в группе пациенток с выделением $\geq 10^5$ КОЕ/мл и проведенным антибактериальным лечением, чем в контрольной группе. У каждой шестой беременной с ББ, пролеченной лишь антибактериальными препаратами (в 8 раз чаще, чем в группе женщин, принимающих антибиотики в сочетании с проантоцианидами), наблюдалось отсутствие стойкого бактериального ответа.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия, осложнения беременности и родов, лечение, проантоцианиды.

Features of the course of gestation and birth for asymptomatic bacteriuria in pregnant women, experience and therapeutic aspects

E.N.Kravchenko, I.A.Gordeeva

Summary

The aim of the study was to examine the peculiarities of gestation and birth for asymptomatic bacteriuria (AB) and to determine the efficacy of antimicrobial therapy in combination with the use of proantibocyanidins. Results: complications during and after childbirth occurred 15 times more often in women with low AB (10^2 – 10^4 CFU/ml) treatment which was not carried out, and 2 times more frequently in the patients with the release of $\geq 10^5$ CFU/ml and held antibacterial treatment than in the control group. Every sixth pregnant with AB was treated only with antibacterial drugs (8 times more often than in the group of women taking antibiotics in combination with proantibocyanidins) there was a lack of resistant bacterial response.

Key words: asymptomatic bacteriuria, complications of pregnancy and childbirth, treatment and proantibocyanidins.

Сведения об авторах

Кравченко Елена Николаевна – д-р.мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии последипломного образования ГБОУ ВПО ОмГМА.

E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Гордеева Ирина Анатольевна – врач гинекологического отд-ния БУЗОО ГКБСМП №1, главный акушер-гинеколог Минздрава Омской области. E-mail: igordeeva@minzdraumskportal.ru

Несмотря на большое количество исследований, систематических обзоров и публикаций, проблема бессимптомной бактериурии (ББ) у беременных остается актуальной и является фактором риска развития ряда тяжелых осложнений беременности и родов, заболеваний плода и новорожденного [1–4]. В результате влияния ББ на течение гестации отмечается увеличение частоты признаков хронической гипоксии плода, преждевременного излития околоплодных вод, морфофункциональной незрелости доношенных новорожденных, рождения детей с низкой оценкой по шкале Апгар, рождения детей с уменьшением массо-ростового показателя. Существуют специфические анатомо-физиологические изменения мочевыделительной системы, возникающие во время беременности: дилатация верхних отделов мочевых путей, возрастание уровней почечного кровотока и клубочковой фильтрации, физиологическая протеинурия и глюкозурия – эти изменения могут явиться благоприятным фоном для развития в мочевых путях воспалительного процесса, склонного к хронизации и частым обострениям [5, 6]. Заболевания мочевыделительной системы рассматриваются в качестве частой предпосылки для возникновения сочетанных форм гестоза. Кроме того, беременность может стать провоцирующим фактором в прогрессии скрытой и латентной почечной патологии. Так, на основании данных проведенного морфологического исследования почечных биоптатов, полученных у женщин, которые имели в анамнезе гестоз, было установлено, что в 1/3 случаев развитие данного осложнения беременности было связано с клинической или субклинической манифестацией латентного почечного заболевания [7]. В ряде исследований было выявлено, что без лечения ББ в 20–40% случаев осложняется развитием гестационного пиелонефрита [1, 8]. Также важно отметить, что даже при физиологической беременности возникают изменения, которые способствуют задержке жидкости, например повышенная проницаемость сосудов. При

резко выраженном изменении может быть большая задержка жидкости в тканях и как следствие – образование отеков. Из-за сдавления нижней полой вены наблюдается венозный застой в нижней половине туловища, который может привести к нарушениям кровообращения и свертывания. Было выявлено, что даже у здоровых беременных происходит достоверное повышение содержания молекулярных маркеров активации первичного (фактора Виллебранда, р-тромбоглобулина, 4-пластиночного фактора), вторичного гемостаза и системы фибринолиза (комплекса тромбин-антитромбин III, растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера) при снижении активности физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С) [9]. На сегодняшний день известно, что одним из главных патогенетических звеньев гестоза являются структурные повреждения системного эндотелия и его метаболическая дисфункция, которые сопровождаются образованием микротромбов, нарушением перфузии органов и тканей, развитием их ишемии. Гемодинамические изменения, возникающие на этом фоне, носят системный характер, но нарушения кровообращения в почках являются одним из определяющих клиническую картину патофизиологических моментов. Дополнительная нагрузка на почки вызывает нарушение почечного обмена и приводит к выработке гипертензивных факторов. При наличии экстрагенитальной патологии причин для развития гестоза больше. Пусковой механизм может быть любой. Нарушение кровообращения и функций всех жизненно важных органов, в первую очередь в почках, приводит к еще худшим изменениям. Потеря белка приводит к уменьшению онкотического давления, в связи с этим жидкость переходит из магистральных сосудов на периферию и в ткани [6]. Таким образом, часто возникает порочный круг: повышенная проницаемость капилляров, задержка жидкости в тканях, гиповолемия вследствие уменьшения кровотока в магистральных сосудах, повышенная вязкость крови, нарушение микроцирку-

ляции и нарушение обмена в почках – усугубление течения скрытых или латентных заболеваний мочевыделительной системы – повышение артериального давления, генерализованный спазм периферийных сосудов и еще большее повреждение эндотелия капилляров и возникновение осложнений при беременности.

Профилактика инфицирования

В связи с изложенным представляется очевидным, что одним из основных путей профилактики гестоза и других осложнений наряду с ранним выявлением заболевания мочевыделительной системы является профилактика и лечение данных состояний, в частности, профилактика инфицирования. Установлено, что скрининг и лечение ББ у беременных приводит к существенному снижению риска развития осложнений беременности и родов [1, 10–12]. Показано, что эффективная антибактериальная терапия ББ предупреждает 1/2 случаев преждевременных родов в группе риска, при этом риск преждевременных родов снижается до среднего популяционного уровня [12–16]. Проведенные ранее исследования подчеркивают важность своевременного выявления ББ у беременных, осуществления комплексной терапии и профилактики осложнений и рецидивов инфекций мочевыводящих путей (ИМП) [16].

Цель исследования – изучить частоту возникновения осложнений и особенности течения гестации и родов при ББ и провести сравнение эффективности курсов антимикробной терапии с включением средств фитотерапии – проантоцианидов клюквы – и без их применения.

Материалы и методы исследования

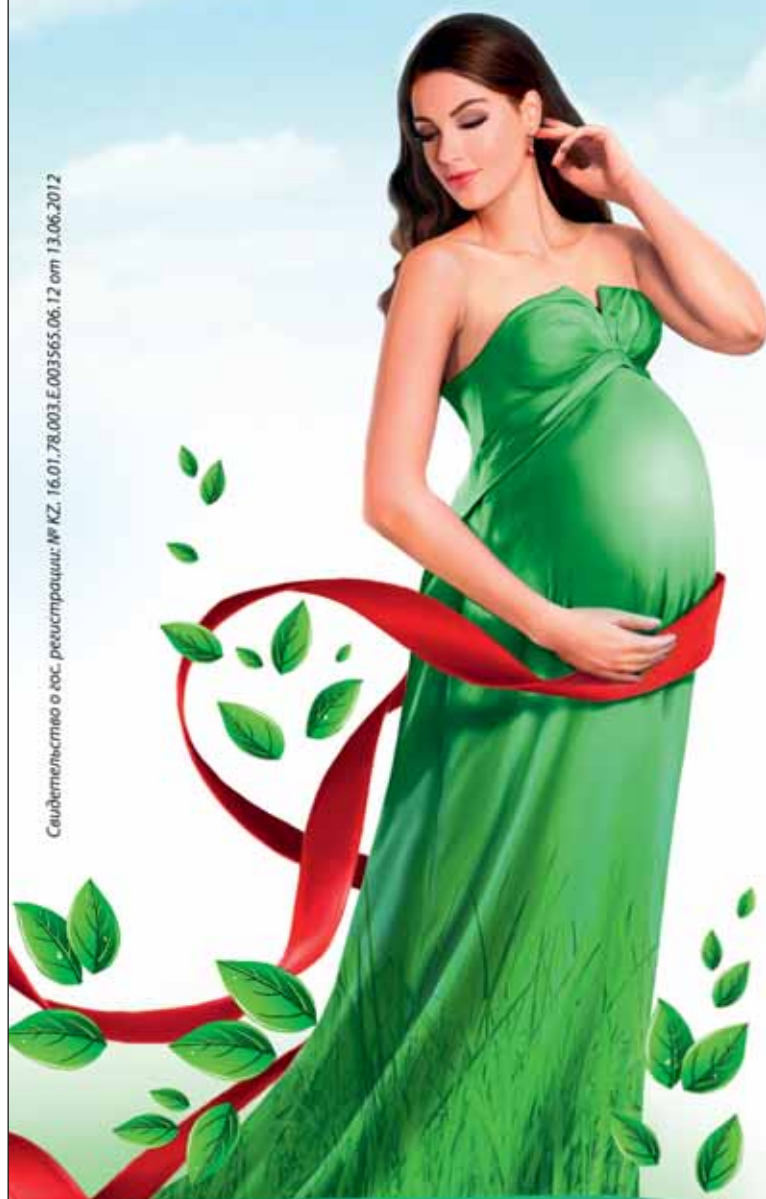
Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии последипломного образования ГБОУ ВПО ОмГМА. Набор материала проводился на базе БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» в 2012–2013 гг. Исследование проводилось поэтапно: на первом этапе проведено изучение частоты возникновения осложнений и особенности течения гестации и родов при ББ у 248 беременных женщин. На основании результатов бактериологического исследования мочи они были распределены на 3 группы: основная группа – 100 пациенток с диагнозом ББ с низким диагностическим титром (10^2 – 10^4 КОЕ/мл), лечение которым не проводилось (учитывая рекомендации Американского общества инфекционных болезней) [10]. Группа сравнения – 98 беременных с ББ (10^5 КОЕ/мл), группа наблюдалась согласно данным рекомендациям – выделение 10^5 и более бактерий в 1 мл мочи, полученной от лиц, не имеющих клинических симптомов ИМП минимум в двух пробах с промежутком 72–168 ч (3–7 сут) с проведенным антибактериальным лечением. Контрольная группа – 50 пациенток, у которых за весь период беременности (1-й раз – в 14 нед, 2-й – 23–24 нед, 3-й – 33–35 нед) ни разу не была диагностирована ББ.

На следующем этапе исследования провели сравнение эффективности курсов антимикробной терапии ББ с включением средств фитотерапии – проантоцианидов клюквы и без их применения. По результатам микробиологического исследования чувствительности возбудителей ИМП к антибактериальным препаратам и классификации Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) был сделан выбор препаратов для лечения ББ у беременных: амоксициллин/клавуланат и цефиксим (см. рисунок). Препараты, в пользу которых был сделан выбор, обладали достаточно эффективным показателем эрадикации возбудителя, который определяли после первого контрольного бактериологического исследования после посева мочи.

Учитывая тот факт, что в соответствии с приказом Минздрава России от 01.11.2012 №572-н терапия ИМП, в том числе ББ, должна проводиться по деэскалационному подходу и с применением фитотерапии, оценили эффективность этих же препаратов с применением проантоцианидов, содержащихся в клюкве.

В широкой клинической практике достаточно часто для профилактики и комплексного лечения заболеваний мочевыводящих путей применяется экстракт клюквы

Бережная забота от природы



Свидетельство о гос. регистрации: № КЗ. 16.01.78.003.Е.003565.06.12 от 13.06.2012



РЕГИОНА

акрихин
Люди заботятся о Людах

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Репрезентативные группы беременных женщин в зависимости от получаемой терапии			
Группы			
1А (n=50)	2А (n=50)	1Б (n=50)	2Б (n=50)
Амоксициллин/клавуланат – 625 мг 3 раза в сутки 7 дней	Амоксициллин/клавуланат – 625 мг 3 раза в сутки 7 дней + проантоцианиды	Цеффиксим – 400 мг 1 раз в сутки 7 дней	Цеффиксим – 400 мг 1 раз в сутки 7 дней + проантоцианиды

крупноплодной. Клюква содержит комплекс проантоцианидов, которые благодаря метил-γ-D-маннопиранозидному участку в составе выступают в роли конкурентного ингибитора Р-фимбрий бактерий. Последний связывается с ними и необратимо экранирует их таким образом, что фимбрии бактерий теряют способность взаимодействовать с CD14-антигенами клетки. В результате бактерии теряют способность к фиксации на эпителии мочевыводящих путей и элиминируются из них. Кроме того, под влиянием фиксированных на фимбриях проантоцианидов фимбрии утрачивают способность к росту, становятся более короткими (сокращаются с 148 до 48 нм) за счет «уплотнения» структуры входящих в их состав протеинов [17, 18]. Кроме того, есть данные, что клюква уменьшает проницаемость сосудистой стенки, может повышать биодоступность лекарственных средств, влияет на свертываемость крови и может оказывать варфариноподобное действие, т.е. уменьшать вязкость крови – это связано с влиянием флавоноидов клюквы на активность цитохрома CYP2D6 и субъединицы-1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса (VKORC1) [19].

В связи с тем что эксперты Кохрановской базы на основании данных сравнительных клинических исследований выявили, что различий в эффективности сока клюквы и экстракта клюквы в форме капсул не было, а жалоб на желудочно-кишечные осложнения при приеме экстракта клюквы в капсулах было в 5 раз меньше, в настоящее время рекомендуется назначать в составе комплексной терапии экстракт клюквы в капсулах для удобства приема и снижения риска сопутствующих побочных реакций при длительном приеме [20].

В нашем исследовании применяли препарат Журавит (свидетельство о государственной регистрации №KZ.16.01.78.003.E.003565.06.12 от 13.06.2012) – продукт в форме удобных мягких капсул, содержащих экстракт клюквы крупноплодной, в том числе проантоцианиды, способствующие нормальному функционированию мочевыделительной системы. Журавит назначали первые 3 дня по 1 капсуле 3 раза в день, далее – по 1 капсуле 1 раз в день. В зависимости от получаемой терапии все беременные женщины были разделены на репрезентативные группы (см. таблицу).

Для решения поставленных задач были использованы разные методы исследований.

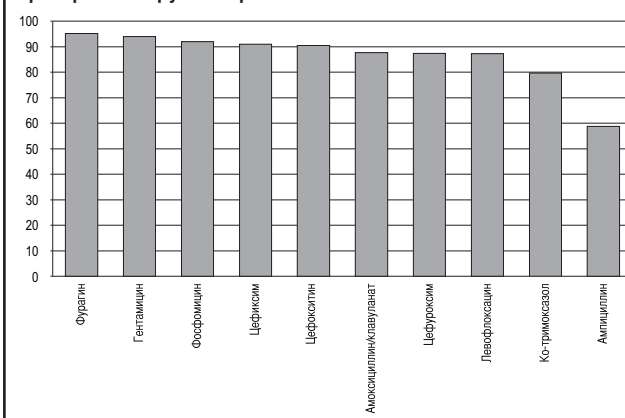
Клинический метод включал обследование больных (данные анамнеза, осмотр, детальный учет особенностей течения беременности и родов).

Обследование проводилось в соответствии с рубрикой «Базовый спектр обследования беременных женщин» в стационарных условиях.

Проводилось **бактериологическое исследование** с определением степени микробной колонизации и чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам. Образцом для бактериологического исследования являлась средняя порция свободно выпущенной мочи в объеме 50–100 мл, отобранная в стерильный плотно закрывающийся контейнер. Степень бактериурии определялась методом калиброванной петли при подсчете колоний на кровяном агаре в чашках Петри.

Эффективность лечения оценивали по бактериологическому исследованию во время визита по следующим критериям: эрадикация возбудителя, персистенция инфекции, реинфекция. Первое посещение назначали через 7–8 сут (после лечения), второе – через 28–35 сут после завершения лечения. Под эрадикацией возбудителя понимали стерильные посевы мочи или наличие бактерий в моче в концентрации менее 10 КОЕ/мл.

Уровень чувствительности *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам в группе беременных с ББ.



Статистические методы. Статистическая обработка результатов исследований осуществлена методом непараметрической статистики с использованием компьютерной программы Statistica 6.1. Сравнение средних значений показателей между группами проводили параметрическим дисперсионным анализом и непараметрическим вариантом дисперсионного анализа (критерий Краскела–Уоллиса). Использован метод корреляционного анализа. Уровень достоверности соответствовал 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

На первом этапе при анализе осложнений и особенностей течения беременности и родов были выявлены следующие закономерности и достоверные различия: в основной группе преобладали плацентарные нарушения (21%), встречающиеся в 2 раза чаще, чем в группе сравнения (10,2%), и в 5 раз чаще, чем в контрольной. В динамике течения данной беременности риск самопроизвольного аборта в I триместре отмечался в группах с ББ в 7 раз чаще, чем у женщин контрольной группы, при этом у каждой второй пациентки основной группы наблюдался рецидив угрожающего самопроизвольного аборта. В контрольной группе данное осложнение встречалось в 8,5 раза реже. Многоводие и другие маркеры, подтверждающие наличие внутриутробной инфекции, встречались в основной группе в 3 раза чаще (18%), чем в группе сравнения (6,1%), и в 9 раз чаще, чем в контрольной (2%). ББ осложнилась пиелонефритом в основной группе (18%) в 4,5 раза чаще, чем в группе сравнения (4%) и в 9 раз чаще, чем в контрольной (2%). В ходе течения беременности отеки отмечались в основной группе в 3 раза чаще (18%), чем в группе сравнения (6,1%), и в 9 раз чаще, чем в контрольной (2%). В процессе анализа были изучены характер и частота осложнений родов у женщин исследуемых групп. Преждевременный разрыв плодного пузыря выявлен в 9,8 раза чаще при ББ в клинически незначимом титре, чем в группе контроля; в группе сравнения – в 5,6 раз. Преждевременные роды наблюдались у 17% женщин основной группы. В группе сравнения данное осложнение родов встречалось реже – 12,2%; в контрольной группе преждевременные роды были у 2% женщин.

Как правило, хориоамнионит диагностировали у рожениц с преждевременными родами и длительным безводным периодом: в 13% наблюдений с ББ в основной группе, 4% – группы сравнения и 2% - контрольной. Гнойно-воспалительные заболевания после родов проявились у 18% рожениц основных групп, 6% – группы сравнения и 2% –

контрольной, при этом ложиметра, фебрилитет были выявлены у 12% рожениц основной группы, 4,1% – группы сравнения и 2% – контрольной. Эндометрит с выраженной клинической картиной и пиелонефрит рожениц наблюдались лишь в группах с ББ: в 3 раза чаще в основной группе (6%), чем в группе сравнения (2%), и в 6 раз чаще в основной группе (6%), чем в группе сравнения (1%) соответственно.

Всего осложнений родов и послеродового периода у женщин с ББ было выявлено в основной группе в 15 раз и в группе сравнения в 2 раза чаще, чем в контрольной.

На втором этапе исследования при проведении сравнения эффективности курсов антимикробной терапии ББ с включением средств фитотерапии – проантоцианидов клюквы и без их применения – получены следующие результаты: полная эрадикация возбудителя (стойкий бактериальный ответ, т.е. отсутствие в моче бактерий до конца гестации) была получена в группах 2А и 2Б, где антибактериальная терапия сопровождалась применением проантоцианидов клюквы, в 98% наблюдений (против 88,0% в группах 1А и 1Б, где проантоцианиды не применялись).

Отсутствие стойкого бактериального ответа (персистенция инфекции, бактериологический рецидив) или реинфекция наблюдались в 8 раз чаще в группах 1А и 1Б (16%), где проводили монотерапию, в сравнении с группами 2А и 2Б (2%), где лечение было комплексным и сопровождалось применением проантоцианидов. Следовательно, отсутствие стойкого бактериального ответа наблюдалось у каждой шестой беременной, получавшей монотерапию антибактериальными препаратами.

Помимо сравнения результатов антимикробной терапии был отмечен важный результат в течение беременности: в группе принимающих проантоцианиды клюквы (Журавит) отеки полностью нивелировались на 3–4-е сутки от начала приема средства у всех пациенток, имеющих данное осложнение гестации.

Обсуждение

Таким образом, ББ у беременных как с традиционным, так и с низким диагностическим титром является причиной осложненного течения беременности, родов и послеродового периода. Беременных с ББ необходимо включать в группу высокого риска по развитию клинически выраженной ИМП, плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии плода, риска самопроизвольного аборта в I триместре беременности, преждевременных родов, гнойно-воспалительных заболеваний после родов и др.

При постановке на учет в женскую консультацию всем беременным показано скрининговое культуральное исследование мочи с целью выявления ББ. При отсутствии патологии мочевыделительной системы необходимо проводить исследование минимум 1 раз в триместр.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости антибактериальной терапии также и при низком титре ББ.

Существенное место в комплексе лечебных и профилактических мероприятий, направленных на предупреждение рецидивов ИМП, занимает применение проантоцианидов

(Журавита – экстракта клюквы в капсулах). Флавоноиды клюквы (Журавит) благодаря комплексному действию на патогенетические звенья отеков могут быть рекомендованы в комплексе мероприятий для восстановления микроциркуляции и уменьшения межклеточных отеков во время беременности.

Литература

1. Козырев Ю.В., Густоварова Т.А. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периода на фоне бессимптомной бактериурии. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012; 12 (5): 48–52.
2. Кравченко Е.Н., Гордеева И.А., Кубарев Д.В. Инфекционно-воспалительные заболевания почек у беременных. *Диагностика и лечение. Акуш. и гинекол.* 2013; 4: 29–32.
3. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Капительный В.А. Инфекция мочевыводящих путей и беременность. *Гинекология*. 2007; 9 (1): 38–40.
4. Mignini L. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 346–52.
5. Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина, 2000; с. 464–84.
6. Шехтман М.М. *Акушерская нефрология*. М.: Триада-Х, 2000; с. 40–103.
7. Мурашко Л.Е., Мойсюк Я.Г., Кандидова И.Е., Сергейко И.В. Беременность у женщин с трансплантированной почкой. *Акуш. и гинекол.* 1999; 4: 12–7.
8. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl. 1): 29–34.
9. Решетняк Ю.Г., Пикалов И.В., Маринкин И.О. и др. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при гестозах различной степени тяжести. *Сибирский консилиум (лабораторная диагностика)*. 2004; 4 (34): 11–3.
10. Nicolle LE et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 643–54.
11. Sheiner E et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 423–7.
12. Rafalskiy V, Dougan E, Kozyrev Y et al. Cefixime versus amoxicillin/clavulanate in pregnant women with asymptomatic bacteriuria: multicentre randomised study. *Abstracts 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. London, 2012; p. 1568.
13. Gratacos E et al. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994; 169 (6): 1390–2.
14. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18 (2): CD000490.
15. Anderson BL et al. Untreated asymptomatic group B streptococcal bacteriuria early in pregnancy and chorioamnionitis at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (6): 1–5.
16. Quiroga-Feuchter G et al. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women. An underestimated threat. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45 (2): 169–72.
17. Liu Y, Gallardo-Moreno AM, Pinzon-Arango PA et al. Cranberry changes the physicochemical surface properties of E. coli and adhesion with uroepithelial cells. *Coll Surf B: Biointerfaces* 2008; 65: 35–42.
18. Liu Y, Black MA, Caron L et al. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of Escherichia coli. *Biotechnol Bioengineer* 2006; 93: 297–305.
19. Suvama R, Pirmohamed M, Henderson L. *BMJ* 2003; 327: 1454.
20. Jepson RG, Craig J. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 738–45.

*