

На правах рукописи

**Гордеева Ирина Анатольевна**

**БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ БЕРЕМЕННЫХ:  
ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Кравченко Елена Николаевна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, Тетелютина Фаина Константиновна  
заведующая кафедрой акушерства и  
гинекологии ФПК и ПП Государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего профессионального образования  
«Ижевская государственная медицинская  
академия» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

доктор медицинских наук, доцент, главный Кукарская Ирина Ивановна  
врач бюджетного учреждения здравоохранения  
Тюменской области «Перинатальный центр»

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (г. Новосибирск)

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г. в «\_\_\_» час. на заседании диссертационного совета Д 208.065.01 на базе Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26) тел.: **8(3812)231332.p**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Инфекции мочевыводящих путей – наиболее распространенные заболевания, по частоте встречаемости занимающие второе место после острых респираторных вирусных инфекций (Барканова О.Н., 2012; Кан Н.Е., 2014; Рынжук В.Е., 2013). В структуре экстрагенитальной патологии при беременности они также представлены на втором месте после заболеваний сердечно-сосудистой системы (Аполохин О.И., 2010; Абдулин И.И. 2010; Foxman B., 2010). Проблема ИМВП обусловлена особенностями клиники, диагностики и лечения инфекций мочевого тракта во время беременности (Орджоникидзе Н.В. с соавт., 2009; Kavavisarach E. Et al., 2009; Selvarangan F., 2011). ББУ является доклинической формой ИМВП и характеризуется рецидивирующим течением, низкой долей самоизлечения, высоким риском осложнений для матери, плода и новорожденного, вероятностью манифестации в симптоматическую форму (Капительный В.А., 2008; Козырев Ю.В., 2012; Romero R., 2009; Otto G. Et al., 2009; Pastore L.M., 2009). Распространенность ББУ в популяции беременных представлена достаточно широким диапазоном и составляет 2,5-26% (Перепанова Т.С., 2013; Чернышев В.В., 2009; Mignini L., 2009; Kasemier V.M. et al, 2012; Sheiner E., 2009). При оказании несвоевременной медицинской помощи и нерациональной АБТ у этих пациенток в 20-40% развивается острый пиелонефрит (Rosenberg M. , 2009; Rizvi M, 2011), значительно повышается риск невынашивания беременности, преждевременных родов, анемии, хориоамнионита, послеродового эндометрита, рождения функционально незрелых доношенных детей (Никольская И.Г. с соавт., 2014; Jolley J.A., 2010; Lumbiganon P., 2010; Tadesse A., 2009; Widmer M., 2010).

Исследования последнего десятилетия установили, что лечение ББУ с титром бактерий  $\geq 10^5$  в моче у беременных приводит к существенному снижению риска развития осложнений гестации (Козырев Ю.В., Густоварова Т.А., Рафальский В.В., Довгань Е.В., 2012; Lumbiganon P., 2010; Nazhir S., 2009). Стандартный критерий ББУ - выделение микроорганизмов в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл мочи - подвергается дискуссии и критике, как чрезмерно завышенный для беременных. Это мнение обосновано результатами немногочисленных исследований, согласно которым при выделении из мочи бактерий в количестве  $10^2-10^4$  КОЕ/мл наблюдается увеличение акушерских, неонатальных и урологических осложнений (Гордовская Н.Б., 2008; Капительный В.А., 2008; Kravchenko E.N. at al., 2014; Rafalskiy V., Dovgan E., Kozyrev Y., Gustovarova T., 2012).

Актуальность проблемы заключается также в высокой частоте рецидивов ББУ после элиминации бактерий, что является основанием для поиска очагов инфекции, выработки иных подходов к лечению и разработки профилактических мероприятий.

## **Степень разработанности темы**

В настоящее время отсутствуют единые подходы к самой проблеме ББУ. Ограничены сведения о тактических мероприятиях, не отработаны единые алгоритмы ведения беременных, включающие своевременную микробиологическую диагностику и лечение данного состояния. Остается неоднозначным мнение ученых о целесообразности проведения антибиотикотерапии при бессимптомной бактериурии с титром бактерий в моче  $10^2$ – $10^4$  КОЕ/мл (Гордовская Н.Б., 2008; Rafalskiy V. at al., 2012), что приводит к росту заболеваемости пиелонефритом. Нет единого мнения по динамическому контролю посева мочи на флору: одни авторы (Никольская И.Г., 2014) рекомендуют проводить контроль через 7 дней после лечения, другие – через 2 недели (Hazhir S., 2009). В то же время нет каких-либо данных за или против проведения повторного скрининга на поздних сроках беременности у женщин с отрицательным результатом на ББУ в ранние сроки. Приказ МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н также не дает четких рекомендаций по этому вопросу. Вышеизложенное свидетельствует о недостаточной разработанности проблемы.

**Цель исследования:** улучшение исходов беременности путем совершенствования системы наблюдения пациенток с бессимптомной бактериурией.

### **Задачи исследования:**

1. Выявить факторы риска развития осложненных форм пиелонефрита у беременных и провести анализ ситуации по патологии мочевыводящих путей в г. Омске.
2. Выявить распространенность, факторы, способствующие развитию бессимптомной бактериурии у беременных, и определить основных возбудителей в группах женщин с различным титром колоний образующих единиц бактерий в г. Омске.
3. Изучить особенности течения беременности, родов и послеродового периода при бессимптомной бактериурии, состояние фетоплацентарного комплекса.
4. Выявить наиболее высокий уровень чувствительности и резистентности микроорганизмов к препаратам, разрешенным к применению во время гестации, антибиотикорезистентность и оценить эффективность лечения бессимптомной бактериурии антибиотиками в сочетании с проантоцианидами.
5. Внедрить разработанный дифференцированный алгоритм ведения беременных с бессимптомной бактериурией в зависимости от уровней титров микроорганизмов и оценить его эффективность.

### **Научная новизна**

Выявлены значимость и отрицательное влияние бессимптомной бактериурии в титре  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл на течение беременности, родов, послеродового периода и состояние плода.

Получены результаты сравнительной эффективности лечения бессимптомной

бактериурии препаратами ингибиторозащищенного пенициллина и цефалоспорины III поколения без назначения проантоцианидов и с их применением.

Предложен алгоритм наблюдения и эффективных схем терапии у беременных с различными титрами бессимптомной бактериурии.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В результате исследования выявлено отрицательное влияние бессимптомной бактериурии в титре  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл на течение беременности, родов, послеродового периода и состояние плода. Результаты сравнительной эффективности лечения ББУ препаратами ингибиторозащищенного пенициллина и цефалоспорины III поколения без назначения проантоцианидов и с их применением показало большую эффективность при их включении в схему терапии. Результаты исследования позволяют отнести беременных с ББУ при различном титре КОЕ/мл (в том числе с титром  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл) в группу риска развития клинически значимых форм ИМВП. Предложен алгоритм ведения и комплекс рациональной терапии беременных с ББУ, включающий антибиотики в сочетании проантоцианидами. Внедрение алгоритма ведения беременных с ББУ способствовало снижению уровня осложнений беременности и родов у данного контингента наблюдаемых.

#### **Методология и методы исследования**

Для достижения поставленной цели на I этапе проведено ретроспективное аналитическое исследование по определению факторов риска осложненных форм пиелонефрита у беременных в г. Омске. В исследовании «случай-контроль» изучены результаты бактериологического исследования, УЗИ почек и мочевыводящих путей, оценка состояния плода. Для выявления морфологических особенностей последа при ББУ проведено описательное гистологическое исследование. Полученные результаты послужили основой для разработки алгоритма ведения беременных с ББУ в зависимости от титра колоний образующих единиц на 1 мл. На II этапе исследования проведена оценка его эффективности на независимой выборке в открытом, проспективном, контролируемом исследовании.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Развитию осложненных форм пиелонефрита способствует наличие дополнительных факторов риска возникновения урологической патологии (низкий социальный уровень, бактериальные вагинозы и вагиниты, предшествующие инфекции мочевыводящих путей) при неадекватном наблюдении беременных с бессимптомной бактериурией.

2. Бессимптомная бактериурия, в том числе с титром бактерий  $10^3$  –  $10^4$  КОЕ/мл, в отсутствии лечения способствует развитию манифестных форм инфекции мочевыводящих путей и осложнений беременности.

3. Продемонстрирована обоснованность применения предложенного алгоритма

ведения беременных с ББУ, позволяющая снизить количество осложнений по развитию клинически выраженной инфекции мочевыводящих путей, а также уменьшить количество осложнений беременности, родов, послеродового периода до средних популяционных показателей.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Объем исследований достаточен для формулировки статистически значимых положений. Статистический анализ результатов включал методы описательной статистики и проверки статистических гипотез с использованием программ Statplus 2006 Professional Сборка 3.9.0.0, Statistica V6.1 и пакета анализа программы MS Excel 2010. Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95% ДИ относительных частот. Полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью непараметрических методов.

Материалы диссертации представлены на заседании Ассоциации акушеров-гинекологов Омской области (2011), 1-ом Съезде врачей неотложной медицины (Москва, 2012), V Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России» (Сочи, 2012), Межрегиональной конференции «Здоровье нации» (Омск, 2013); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Красноярск, 2013), Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 35-летию БУЗОО «Городская клиническая больницы № 1 им. А.Н. Кабанова» (Омск, 2013), Межрегиональной конференции, посвященной Юбилею кафедры акушерства и гинекологии ПДО ОмГМА (Омск, 2013), городской конференции, посвященной 30-летию БУЗОО «Клинический родильный дом № 6», (Омск, 2013), 10 Международной научно-практической конференции «Ключевые вопросы современной науки-2014» («Ключови въпроси в съвременната наука-2014») (София, 2014), IV съезде урологов Сибири и Дальнего Востока (Омск, 2015).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них в журналах, рекомендуемых ВАК – 3, в зарубежных журналах - 2.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 141 странице машинописного текста, иллюстрирована 14 таблицами, 21 рисунком. Библиографический указатель содержит 156 отечественных и 55 иностранных источников.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Объекты и дизайн исследования

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Омской государственной медицинской академии» МЗ России (№59 от 12.12.2013 г) и выполнено на базе урологического отделения БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» (главный врач Телятников А.В.) и БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска (главный врач – Николаев С.В.).

**На этапе ретроспективного исследования** был проведен анализ годовых форм №32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (федеральное государственное статистическое наблюдение, раздел «Заболевания и патологические состояния, предшествовавшие или возникшие во время беременности») за 2003-2013 гг.; осложненных форм пиелонефрита у 150 беременных, находившихся на обследовании и лечении в БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» г. Омска в 2010-2012 гг.

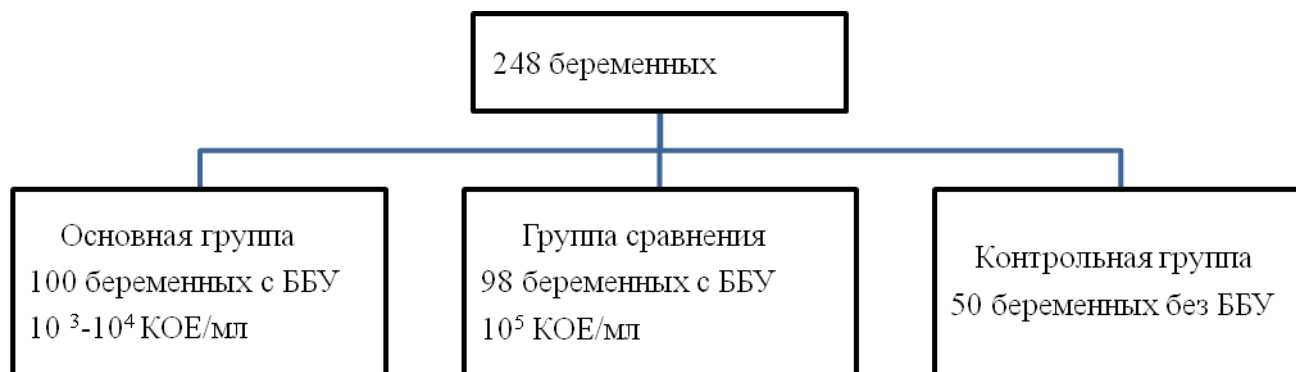
**На этапе проспективного исследования** в соответствии с приказом МЗ РФ 572н от 1 ноября 2012 г. для исключения ББУ всем беременным женщинам однократно (после 14 недель) производился посев средней порции мочи. Всего в БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска в 2012-2013 гг. было обследовано в бактериологической лаборатории 8001 беременная. У 2040 (25,5%) беременных была выявлена ББУ. В открытое когортное проспективное исследование были включены 508 беременных, родоразрешенных в 2012-2014 г.г. Дальнейшее проспективное исследование проводилось в три этапа (рис.1). На I этапе было 248 беременных, разделенных на 3 группы. Основная группа - 100 пациенток с ББУ с низким уровнем бактерий ( $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл); с учетом рекомендаций приказа МЗ РФ № 572н, лечение им не проводилось. Группа сравнения - 98 беременных с ББУ  $10^5$  КОЕ/мл; пациентки обследовались согласно общепринятому определению понятия ББУ — выделение  $10^5$  и более бактерий в 1 мл мочи, полученной от лиц, не имеющих клинических симптомов ИМВП, минимум в двух пробах с промежутком 72-168 часов (3-7 суток); проводилось антибактериальное лечение. Контрольная группа - включены 50 пациенток, у которых за весь период беременности (1-й раз – в 14 нед., 2-ой – в 23-24 нед., 3-й – в 33-35 нед.) ни разу не была диагностирована бессимптомная бактериурия.

Критериями включения в основную группу были: беременность, выделение в моче бактерий в титре  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл, отсутствие клинических симптомов ИМВП. Критерии исключения из основной группы явились: выделение  $10^5$  и более бактерий в 1 мл мочи; наличие клинических симптомов ИМВП; наличие острых инфекций гепатитов,

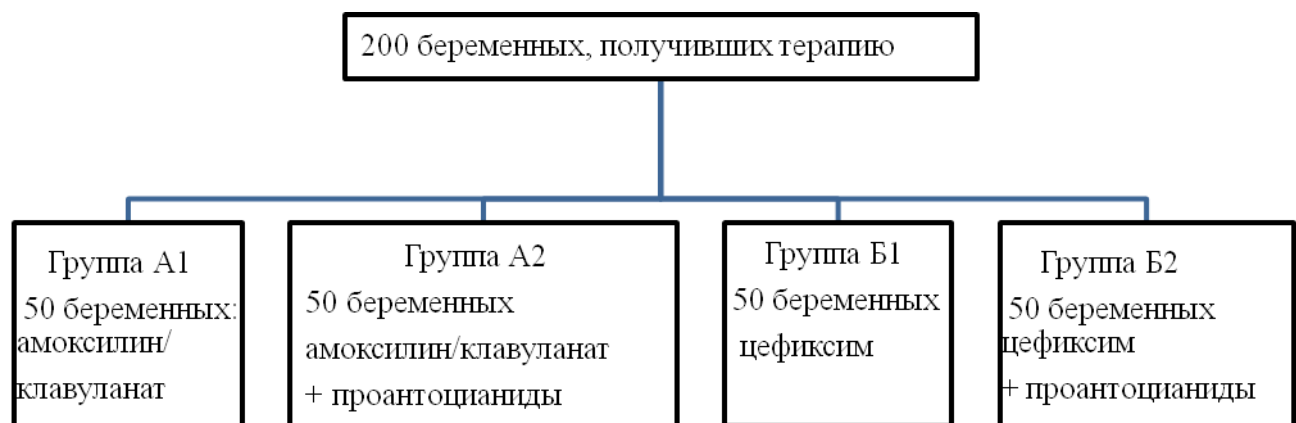
цитомегаловирусной инфекции, токсоплазма, вируса иммунодефицита; рецидивирующий бактериальный вагинит.

**Ретроспективный этап исследования - 150 беременных**

**I этап -  
проспективный**



**II этап - проспективный**



**III этап - создание алгоритмов ведения беременных с ББ с разным титром бактерий КОЕ/мл**

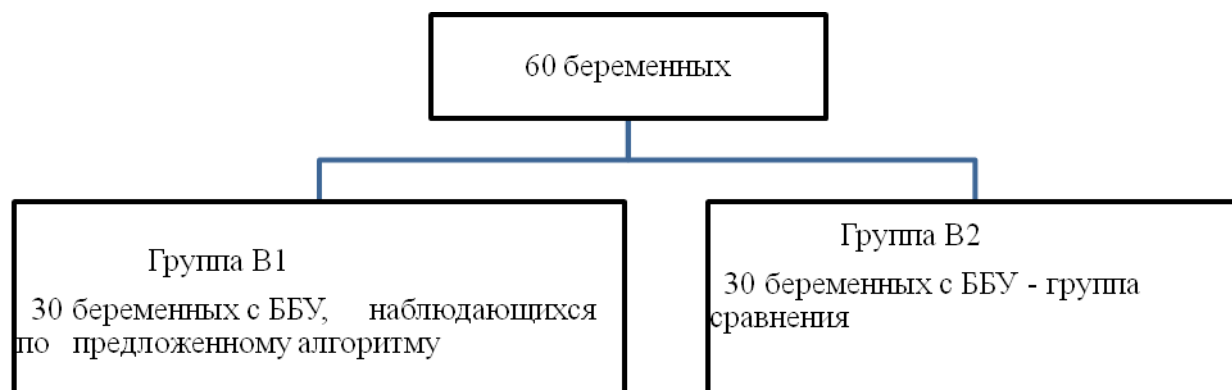


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Критерии включения в группу сравнения были: беременность, выделение  $10^5$  и более



бактерий в 1 мл мочи в двух пробах, отсутствие клинических симптомов ИМВП. Критерии исключения из группы сравнения: ББ  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл; наличие клинических симптомов ИМВП; наличие острых инфекций гепатитов, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмоза, вируса иммунодефицита; рецидивирующий бактериальный вагинит.

Критериями включения в основную группу были: беременность, выделение в моче бактерий в титре  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл, отсутствие клинических симптомов ИМВП. Критерии исключения из основной группы явились: выделение  $10^5$  и более бактерий в 1 мл мочи; наличие клинических симптомов ИМВП; наличие острых инфекций гепатитов, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмоза, вируса иммунодефицита; рецидивирующий бактериальный вагинит.

Критерии включения в группу сравнения были: беременность, выделение  $10^5$  и более бактерий в 1 мл мочи в двух пробах, отсутствие клинических симптомов ИМВП. Критерии исключения из группы сравнения: ББ  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл; наличие клинических симптомов ИМВП; наличие острых инфекций гепатитов, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмоза, вируса иммунодефицита; рецидивирующий бактериальный вагинит.

Критерии включения в контрольную группу: беременные без наличия ББУ при бактериологическом исследовании средней порции мочи. Критерии исключения из контрольной группы: выделение  $10^5$  и более бактерий в 1 мл мочи в двух пробах, выделение  $10^2$ - $10^4$  КОЕ/мл, наличие клинических симптомов ИМВП; наличие острых инфекций гепатитов, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмоза, вируса иммунодефицита; рецидивирующий бактериальный вагинит.

**На II этапе** проспективного исследования обследовано 200 беременных с ББУ, получавших терапию и разделенных на 4 группы (n = 200): группа А1 - 50 беременных (получали амоксициллин+клавулановую кислоту (Аугментин) по 625 (500+125) мг в таблетках 3 раза в день в течение 7 дней) и группа Б1 - 50 женщин (принимали цефиксим - Цефорал Солютаб внутрь по 400 мг 1 раз в сутки на ночь в течение также 7 дней). Оба препарата относятся к группе В по FDA. Полученные результаты сравнивались по эффективности терапии с результатами групп А2 и Б2, в каждую из них были включены по 50 беременных, получающих вышеперечисленные антибиотики в сочетании с проантоцианидами (экстракт клюквы крупноплодной). Последние назначались в первые 3 дня по 1 капсуле три раза в день, далее по 1 капсуле один раз в день в течение 1,5 месяцев.

Критерии включения в группу А1: беременные с ББУ, получающие курс терапии амоксициллин/клавуланатом с учетом чувствительности при бактериологическом исследовании. Критерии включения в группу Б1: беременные с ББУ, получающие курс терапии цефиксимом с учетом чувствительности при бактериологическом исследовании.

Критерии включения в группу А2: беременные с ББУ, получающие курс терапии амоксициллин/клавуланатом с учетом чувствительности при бактериологическом исследовании в сочетании с проантоцианидами. Критерии включения в группу В2: беременные с ББУ, получающие курс терапии цефиксимом с учетом чувствительности при бактериологическом исследовании в сочетании с проантоцианидами.

**На III этапе** проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование эффективности использования предложенного алгоритма комплексной профилактики гестационных осложнений при ББУ (n= 60). При этом 30 беременных наблюдались при применении внедренного нами комплекса (группа В1), 30 – группа В2 – без такового. Критерии включения в группу В1: беременные с ББУ, получающие курс терапии в соответствии с предложенным нами алгоритмом. Критерии включения в группу В2: беременные с ББУ в клинически незначимых титрах, наблюдающиеся в соответствии с мнением «беременные с титром КОЕ менее  $10^5$  в 1 мл мочи не требуют лечения».

#### **Методы обследования**

Обследование проводилось в соответствии с рубрикой «Базовый спектр обследования беременных женщин» в стационарных условиях. Диагностика пиелонефрита у беременных основывалась на изучении клинических, гематологических показателей крови, биохимическом анализе крови с определением белкового и электролитного составов, содержании креатинина и мочевины в плазме, анализе мочи по Нечипоренко, пробы Зимницкого, бактериологическом исследовании.

Эхографическое исследование с ультразвуковой доплерометрией на аппаратах экспертного класса Sonoace 3200, конвексными датчиками с частотой 3,5 и 5,0 МГц.

Бактериологическое исследование проводилось с определением степени микробной колонизации и чувствительности выделенной микрофлоры к АБП. Образцом для микробиологического 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. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили методом с использованием тест-системы Хай Комб. Для диагностики ББУ в динамике использовали несложный и недорогой экспресс-тест в виде погружаемых в пробу мочи специальных бумажных полосок, в течение нескольких минут изменяющих свой цвет в присутствии тестируемого агента (тест фирмы Биосенсор АН - Уринитр, Урополиан ХN).

Функциональное состояние плода оценивали по данным, полученным при эхографическом, доплерометрическом и КТГ исследовании (аппараты Medesson и Vision).

Гистологическое исследование всех плацент проведено согласно рекомендациям А.П. Милованова и осуществлялось в патологоанатомическом отделении БУЗОО «Областная детская клиническая больница» (главный врач, Горбунов О.Ю., заведующая отделением к.м.н. Любавина А.Е.).

Статистическая обработка результатов проведена по критерию  $t$  таблиц Стьюдента. Перед каждым вычислением достоверности различий между количественными признаками, для выбора критерия корреляции количественных признаков оценивали нормальность их распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. В случае ненормального распределения количественных признаков или неравенстве дисперсий применялся  $U$ -критерий Манна–Уитни. Для факторов, имеющих биномиальное распределение, дополнительно были рассчитаны 95% доверительные интервалы. В отдельных наблюдениях были использованы: критерий  $\chi^2$  Пирсона для оценки распределения качественных признаков; корреляционно-регрессионный анализ наличия взаимной сопряженности между количественными признаками; для выявления диагностических порогов лабораторных маркеров и их сравнения применялся графический метод построения характеристических кривых (ROC-анализ, receiver operating characteristic) с оценкой площади под кривой и ее достоверности. Статистический анализ результатов включал методы описательной статистики и проверки статистических гипотез с использованием программ Statplus 2006 Professional Сборка 3.9.0.0, Statistica V6.1 и пакета анализа программы MS Excel 2010. Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95% ДИ относительных частот. Полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью непараметрических методов. Для выявления статистически значимых различий использовался критерий  $\chi^2$ . Разницу считали достоверной, если вероятность возможной ошибки ( $p$ ) была менее 0,05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Анализ ситуации по распространенности патологии мочевыводящих путей в структуре ЭГП в г. Омске, частоте гестационного пиелонефрита, осложненным формам пиелонефрита показал, что в период с 2003 г. по 2013 г. на фоне стойкой тенденции к увеличению рождаемости, сопровождающейся увеличением показателя ЭГП, доля урологической патологии резко повышена не имела. Показатель заболеваемости мочеполовой системы за 10 лет колебался от 8,4‰ до 9,6‰. По данным урологического отделения БУЗОО «ГК БСМП №1» частота осложненных форм пиелонефрита не снижалась и составляла более половины среди поступивших беременных в отдельные годы (в 2008 г. - 52,5%, в 2010 г. - 53,4%). Это послужило поводом, проанализировать факторы риска развития осложненных форм пиелонефрита, роль ББУ в зависимости от титра КОЕ в их

развитии, выявить дефекты наблюдения на амбулаторном этапе.

Большинство пациенток поступало в урологическое отделение на 3-5 сутки от начала заболевания. Пациентки были в возрасте 18-40 лет, медиана возраста составила  $25 \pm 0,49$  лет, преобладали первобеременные (55,3%). Большая часть наблюдаемых имела беременность в сроке 22-28 недель (40,6%); 29-36 – 26,0%, 16-21 - 24,0%, до 16 недель - 5,3%, в 37-38 - 4,0%. К неблагоприятным факторам были отнесены наличие в анамнезе хронической никотиновой интоксикации (35,3%), хронического алкоголизма (5,3%), наркомании (3,3%). Низкий социальный статус имели женщины, не имеющие благоустроенного жилья (19,3%), беженки из стран СНГ без регистрации и разрешения на временное проживание (8,0%), социально дезадаптированные (2,7%). Лишь у 26% беременных неблагоприятных социальных факторов выявлено не было.

Ведущим фактором, приведшим к развитию пиелонефрита, а в дальнейшем и к его осложненным формам было наличие ББУ у беременных. При этом наблюдались и дефекты оказания медицинской помощи, в т.ч. связанные с нерегулярным посещением беременными женской консультации. К дефектам наблюдения были отнесены: однократное определение ББУ в течение гестации без последующего контроля (35,3% женщин); отсутствие обследования и динамического контроля после проведенной терапии (8,6%); отсутствие лечения беременных с титром  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл (19,3%); неадекватная терапия ББУ с титром  $10^5$  КОЕ (курсы – менее 5 дней) и пиелонефрита (курс лечения менее 7 дней) (36,8%).

Клинические проявления осложненных форм имели некоторые отличия от симптомов неосложненного пиелонефрита: защитное напряжение мышц живота и поясницы на стороне поражения определялось у 67,3% пациенток. Осложнения течения беременности были следующими: плацентарные нарушения (42,1%), преэклампсия умеренная (21,1%), самопроизвольный аборт (5,2%), преждевременные роды (5,2%). Синдром системной воспалительной реакции выявлен у 47,4% беременных, сепсис – у 21,1%, – септический шок у 18,4%. Операции, выполненные при неэффективности консервативной терапии, развитии гнойно-деструктивного воспаления, были следующими: иссечение карбункула почки (24,7%), нефрэктомия (10,7%). Следовательно, организационные вопросы диагностики и лечения ББУ требовали совершенствования тактики ведения беременных врачами разных специальностей.

**На I этапе** проспективного исследования были получены следующие результаты: у 25,5% беременных (у каждой 4-ой) диагностировалась ИМВП. Самой распространенной инфекцией была ББУ с титром  $10^3$ –  $10^4$  КОЕ/мл и составила 12,3%,  $\geq 10^5$  КОЕ/мл – 11,3%. В целом путем скрининга ББУ зарегистрирована у 23,6% обследованных. Клинически

выраженная ИМВП впервые была диагностирована у 1,9% женщин.

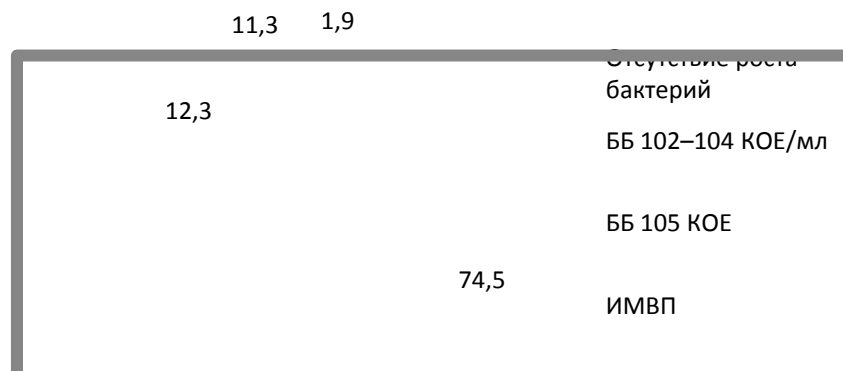


Рисунок 2 - Распространенность ИМВП у беременных в г. Омске.

Структура микроорганизмов, высеваемых при бактериологическом исследовании, оценивалась в соответствии с современной классификацией возбудителей ИМВП, делящих их на первичные патогены, вторичные, сомнительные и урогенитальную флору (Меньшиков В.В., 2009). В структуре возбудителей ББУ основной группы и группы сравнения ведущими были первичные патогены (72% и 75,5% соответственно), вторичные патогены обнаружены в 18% и 17,3%, сомнительные патогены - в 7,0% и 6,1%. Уретрогенитальная флора встречалась у 3% основной группы и у 3,1% группы сравнения. Ведущим микроорганизмом, высеиваемым при бактериологическом исследовании мочи у беременных в обеих группах была *E. Coli*. Среди вторичных патогенов в основной группе лидировал *Enterobacter spp.* (11%), в группе сравнения данный микроорганизм наблюдался одинаково часто с *P. mirabilis.*, *Morganella*, *Naemophilus spp.* *Klebsiella spp.* высеивалась у 9% основной группы.

При анализе полученных данных выяснилось, что число первородящих женщин в основной группе достоверно не отличалось от числа первородящих контрольной и группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Возраст женщин составлял 18-45 лет. В контрольной группе первобеременных было  $60 \pm 6,9\%$ , повторобеременных первородящих -  $26 \pm 6,2\%$  ( $p > 0,05$ ), повторнородящих -  $40 \pm 6,9\%$ , что не выявило статистически значимых различий. Следовательно, по возрасту и паритету родов группы были однородными.

К факторам риска развития ББУ были отнесены имеющиеся в анамнезе предшествовавшие ИМВП, низкий социальный уровень, хроническая никотиновая интоксикация, бактериальный вагиноз, специфический вагинит в анамнезе, врожденные пороки развития мочевыводящих путей, ВЗОМТ, мочекаменная болезнь в анамнезе. Факторы риска развития ББУ в основной группе и группе сравнения встречались достоверно чаще (100% и  $74 \pm 6,2\%$  соответственно), чем среди женщин контрольной группы ( $26 \pm 6,2\%$ ).

ЭГП встречалась у всех женщин основной группы и группы сравнения; в контрольной группе ЭГП наблюдалась реже. Хроническая ЖДА выявлена у 28% пациенток основной группы. В группе сравнения ЖДА встречалась у 18,4%, в контрольной - у 16%

беременных. Среди другой ЭГП статистически значимых отличий в группах с ББУ выявлено не было. В то же время в контрольной группе ЭГП встречалась реже (36%), чем в группах, где женщины имели ББУ (56% и 70% соответственно).

Весьма значимое место в ряду факторов ББУ занимают осложнения гестации. В основной группе преобладали плацентарные нарушения (21%), встречающаяся в 2 раза чаще, чем в группе сравнения (10,2%;  $p = 0,058$ ) и в 5 раз чаще, чем в контрольной ( $4 \pm 2,7\%$ ;  $p = 0,013$ ). У 16% женщин основной группы диагностировалось клиническое проявление плацентарных нарушений (ЗРП); в группе сравнения ЗРП не наблюдалась, в контрольной группе данное осложнение выявлено в 2%. Риск самопроизвольного аборта в I триместре отмечался в группах с ББУ чаще (основная - 17% и сравнения - 14,3%), чем у женщин контрольной группы (2%), при этом у каждой 2-ой пациентки основной группы наблюдался рецидив риска самопроизвольного аборта. В контрольной группе данное осложнение встречалось в 8,5 раза реже ( $p = 0,016$  и  $p = 0,040$ ). Многоводие, подтверждающее наличие ВУИ, выявлено у 17% основной группы, у 6,1% - группы сравнения ( $p = 0,030$ ) и лишь у 2% - контрольной ( $p < 0,016$ ). Другие маркеры ВУИ также имели место в основной группе (14%), группе сравнения (6,1%) и контрольной (2%). ББУ осложнилась пиелонефритом в 18% наблюдений основной группы, в 4,1% - группы сравнения. В контрольной группе пиелонефрит наблюдался у 1 женщины. Статистически значимых различий в оценке отеков, вызванных беременностью, и преэклампсии во всех исследуемых группах выявлено не было.

Достоверных различий в оценке размеров, местоположения, формы почек и других структур (мочеточник, мочевого пузыря) в исследуемых группах обнаружено не было. Основным изменением при исследовании почек у беременных трех исследуемых групп было расширение чашечно-лоханочной системы. Расширение полостной системы почек у беременных выявлено у 37,0% основной группы, у 34,7% - группы сравнения и у 28,0% - контрольной ( $p > 0,05$ ). Динамическое УЗИ наряду с клиническими и лабораторными методами в комплексном обследовании беременных позволяло своевременно диагностировать или, наоборот, исключить формирование гестационного пиелонефрита.

В процессе анализа были изучены характер и частота осложнений родов у женщин исследуемых групп. Часто НИОВ являлось пусковым моментом к ПР. НИОВ наблюдалось в 39% наблюдений основной группы, в 22,4% - группы сравнения и в 4% - контрольной ( $p = 0,018$ ,  $p = 0,000$ ,  $p = 0,008$ ). Следовательно, НИОВ выявлено в 9,8 раз чаще при ББУ в клинически незначимом титре, чем в контроле; в группе сравнения - в 5,6 раз. ПР наблюдались у 17% женщин основной группы. В группе сравнения данное осложнение родов встречалось реже: 12,2%; в контрольной группе ПР были у 2% женщин. Хориоамнионит диагностировался у рожениц с ПР и длительным безводным периодом: в

13% наблюдений с ББУ в основной группе, в 4% группы сравнения ( $p=0,047$ ) и в 2% - контрольной ( $p=0,059$ ). Гнойно-воспалительные заболевания после родов проявились у 18% родильниц основных групп, у 6% - группы сравнения и у 2% - контрольной: при этом лохиометра, фебрилитет был выявлен у 12% родильниц основной группы, у 4,1% - группы сравнения и у 2% - контрольной. Эндометрит с выраженной клинической картиной наблюдался лишь в группах с ББУ: у 6% основной группы и у 2% - группы сравнения, пиелонефрит родильниц - у 6% и у 1% соответственно.

Проведена оценка заболеваний новорожденных, рожденных от матерей, имеющих ББУ, также дана оценка ИМВП новорожденных. Течение инфекционно-воспалительного процесса в нижних отделах мочевой системы у новорожденных нередко характеризуется ББУ без лейкоцитурии и протекает без выраженных клинических симптомов. ИМВП без установленной локализации (по МКБ-Х 39.0) преобладала у младенцев основной группы и диагностирована в 39% наблюдений основной группы, в 22,4% - группы сравнения и в 4% - контрольной ( $p=0,018$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,008$ ). Следовательно, ИМВП без установленной локализации выявлена в 9,8 раз чаще при ББУ в клинически незначимом титре, чем в группе контроля; в группе сравнения - в 5,6 раз. Недоношенность наблюдалась у 17% новорожденных основной группы. В группе сравнения данное состояние встречалось реже: 12,2% новорожденных; в контрольной группе недоношенность была у 2% младенцев. Инфекции перинатального периода (P39.9) диагностировались при ПР и длительном безводном периоде: в 13% наблюдений с ББУ в основной группе, в 4% - группы сравнения ( $p=0,047$ ) и в 2% - контрольной ( $p=0,059$ ). Гипоксия, асфиксия новорожденного в родах проявились у 18% новорожденных основной группы, у 6% - группы сравнения и у 2% - контрольной. Пиелонефрит новорожденных с выраженной клинической картиной наблюдался лишь в группах с ББУ: у 6% основной группы и у 2% - группы сравнения.

При ББУ многократно усиливались патологические изменения плацентарной ткани и плодных оболочек: нарушение васкуляризации и дифференциации ворсин хориона, инфаркты, тромбозы межворсинчатого пространства, воспалительная инфильтрация в плодных оболочках. Нарушение васкуляризации ворсин было обнаружено в плацентах у 19% женщин основной группы, у 10,2% - группы сравнения и у 4% - контрольной, нарушение дифференциации ворсин хориона определялось в плацентах у 16% , у 8,2% и у 4%. Инфаркты и тромбозы межворсинчатого пространства были выявлены в плацентах у 17% женщин основной группы, у 8,2% - группы сравнения и у 2% - контрольной, воспалительная инфильтрация в плодных оболочках обнаружена в плацентах у 18%, у 8,2% и у 4%. Всего патологических изменений в плаценте было обнаружено в основной группе в 5 раз (0,000) и в группе сравнения в 2,5 раза (0,000) чаще, чем в контрольной группе.

**На II этапе исследования** провели сравнительную оценку эффективности АБТ ББУ.

По результатам микробиологического исследования наибольшей активностью в отношении *Escherichia coli* обладал препарат фурагин (4,8% резистентных штаммов). В то же время данный препарат противопоказан при беременности. Аминогликозид II поколения - гентамицин (6,0% резистентных штаммов) отнесен к группе С по FDA и противопоказан к применению во время беременности. Антибиотикорезистентность к антибиотику группы производных фосфоновой кислоты фосфомицину составила 7,3%, однако данный препарат также относится к группе С.

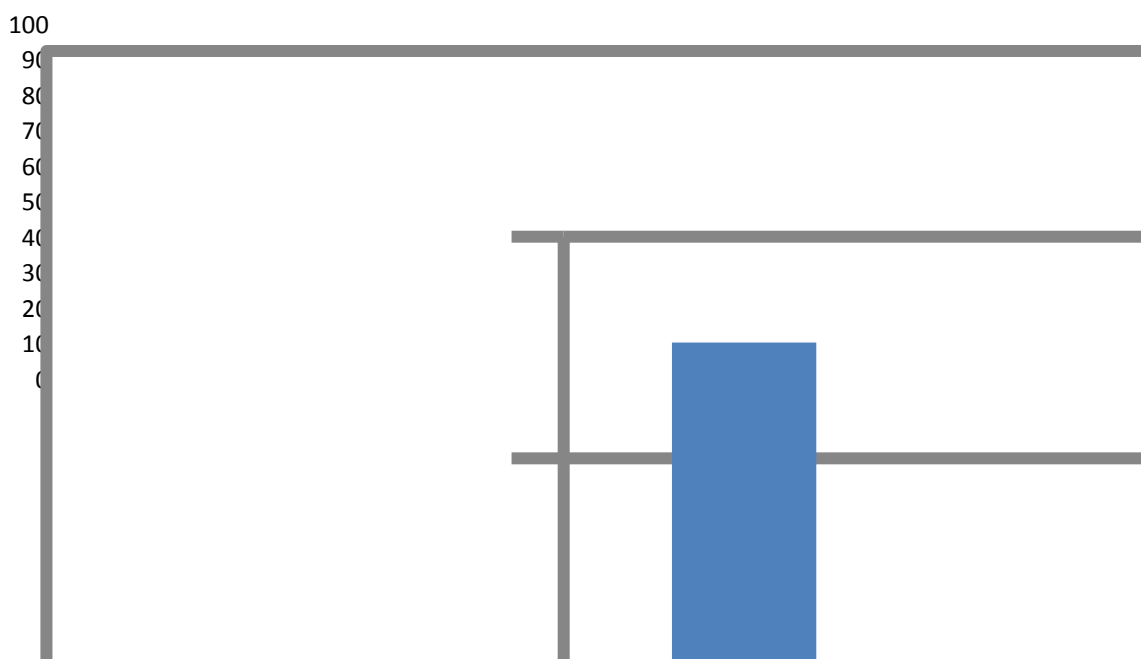


Рисунок 3 - Уровень чувствительности *E. coli* к антибактериальным препаратам в группе беременных с бессимптомной бактериурией.

Достаточно высокая активность к *Escherichia coli* выявлена у цефалоспоринов III поколения - цефиксима (10% резистентных штаммов). К представителям цефалоспоринов III (цефотаксим) и II поколений (цефуроксим) у исследуемого штамма имелся относительно высокий уровень резистентности – 9,5% и 12,6% соответственно. Антибиотикорезистентность к амоксициллин/клавулановой кислоте (ингибитор бета-лактамаз) составила 12,3%. Левофлоксацин имел антибиотикорезистентность 87,4%, данный препарат беременным не назначается. Антибиотикорезистентность к ко-тримоксазолу составила 20,3% (препарат не применяется у беременных). Самая высокая резистентность *Escherichia coli* выявлена к полусинтетическому пенициллину широкого спектра действия - ампициллину (41,2% резистентных штаммов).

С учетом полученных данных резистентности к возбудителям ИМВП был сделан выбор препаратов для лечения ББУ у беременных. Эффективность лечения оценивали по бактериологическому исследованию во время визита по следующим критериям: эрадикация



возбудителя, персистенция инфекции, реинфекция. Первое посещение через 7-8 суток (после лечения), второе – через 28-35 суток после завершения лечения. Препараты, в пользу которых был сделан выбор, обладали достаточно эффективным показателем эрадикации возбудителя, который определялся после первого контрольного бакпосева мочи: амоксициллин/клавуланат (Аугментин) – 88% и цефиксим (Цефорал Солютаб) – 84%.

Персистенция возбудителя отмечена у 12% беременных на  $7 \pm 1$  сутки после лечения, пролеченных амоксициллин/клавуланатом (группа А1) и у 4% пациенток, принимавших цефиксим (группа Б1). Бактериологический рецидив был отмечен у 6% беременных группы А1 и у 8% - группы Б2. Реинфекция была обнаружена в 6% наблюдений группы А1 и в 4% - группы Б1. Нежелательные лекарственные реакции на антибактериальный препарат (тошнота, диарея, единичные эпизоды рвоты) наблюдались при приеме амоксициллин/клавуланата у 10% группы А1 и у 2% при приеме цефиксима - группы Б1.

В соответствии с приказом МЗ РФ 572-н от 1.10.2012 г. комплексная терапия ИМВП должна проводиться с применением фитопрепаратов. Учитывая, что эрадикация возбудителя в обеих группах была неполная, далее оценили эффективность этих же препаратов с последующим применением проантоцианидов (клюква содержит комплекс проантоцианидинов, способствующих выведению патогенных бактерий из мочевыводящих путей, деформируют стенку бактерий и препятствуют прикреплению микробов к слизистой оболочке мочевого тракта). В исследовании применяли журавит - содержащий экстракт клюквы, разрешенный к применению во время беременности (свидетельство о госрегистрации: № KZ. 16.01.78.003.E.003565.06.12 от 13.06.2012). Полная эрадикация возбудителя была получена в группах А2 и Б2, где АБТ сопровождалась применением проантоцианидов, в 98% наблюдений (против 88,0% в группах А1 и Б1, где проантоцианиды не применялись;  $p = 0,004$ ). Отсутствие стойкого бактериального ответа (персистенция инфекции, бактериологический рецидив) или реинфекция наблюдались чаще в группах А1 и Б1 (16%) в сравнении с группами А2 и Б2 (2%;  $p = 0,004$ ), где лечение было комплексным и сопровождалось применением проантоцианидов. Следовательно, отсутствие стойкого бактериального ответа наблюдалось у беременных с ББУ у каждой шестой пролеченной беременной, т.е. в 8 раз чаще, чем в группе женщин, принимающих антибиотики в сочетании с проантоцианидами.

На основании проведенных исследований был создан алгоритм ведения беременных в зависимости от количества высеваемых бактерий. При выявлении ББУ  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл в сочетании с другими факторами риска проводилось тщательное дальнейшее наблюдение за беременной, в частности, использование экспресс-диагностики мочи тестами каждые 2 недели на фоне применения проантоцианидинов. Лечение антибиотиками не

рекомендовалось, назначали проантоцианиды по 1 капсуле 3 раза в день первые 3 дня, далее по 1 капсуле один раз в день.

При отрицательном экспресс-тесте продолжали исследование каждые 2 недели, при положительном – дополнительно назначали АБТ с последующим бактериальным посевом мочи через 7-10 дней. В дальнейшем при получении нормального результата посева мочи продолжали наблюдать беременную с определением экспресс-теста каждые 2 недели. При необходимости назначали в динамике бактериологическое исследование мочи. При положительном бактериальном посеве проводили курс альтернативной АБТ с последующим контролем через 7-10 дней. При повторном положительном посеве проводили супрессивную терапию до родов и 2 недели после родов с ежемесячным бактериальным посевом с исключением осложненных форм ИМВП. При получении нормального результата посева мочи (отсутствие роста бактерий) АБТ не назначали, рекомендовали прием проантоцианидов.

При выявлении ББУ в количестве  $10^5$  и  $>$  КОЕ/мл рекомендовалась АБТ в течение 5 дней в сочетании с проантоцианидами. Фитотерапию рекомендовали проводить в течение 1 месяца. Бактериологическое исследование мочи проводили через 7-10 дней, при отрицательном результате назначали динамический контроль через 1 месяц. При персистенции инфекции, выявлении возбудителя в моче в концентрации  $10^5$  КОЕ/мл рекомендовался повторный курс альтернативной АБТ в сочетании с проантоцианидами. Бактериальный посев выполнялся через 7-10 дней, при положительном посеве назначалась супрессивная терапия до родов и 2 недели после родов с ежемесячным бактериологическим исследованием мочи на фоне применения проантоцианидов. При отрицательном посеве (отсутствие роста бактерий) АБТ не проводили, рекомендовались еще 1 бактериологическое исследование через месяц и фитотерапия.

**На III этапе** проведен сравнительный анализ течения гестационного периода и перинатальных исходов у женщин, наблюдавшихся в рамках разработанного алгоритма. Под наблюдением находились 30 женщин, имевших ББУ и наблюдающихся по предложенному алгоритму (В1 группа). В группу В2 были включены 30 беременных, также имеющих ББУ, наблюдавшихся на одном территориальном участке в условиях женской консультации по общепринятым стандартам. Осложнениями гестации были преэклампсия, угроза самопроизвольного аборта, многоводие и другие маркеры ВУИ, гипоксия и ЗРП, гестационный пиелонефрит. Результаты течения беременности показали, что частота акушерских осложнений у женщин, наблюдавшихся в рамках разработанных алгоритмов, была в 2,5 раза ниже, чем у пациенток, наблюдавшихся по общепринятым стандартам. Беременность у пациенток группы В1, закончилась срочными (96,7%) и ПР с

благоприятными исходами для матери и плода (3,3%). Масса тела недоношенных детей составляла в среднем 2450 г. В группе В2 число срочных родов составило 90,1%, у 6,6% пациенток беременность закончилась ПР, у 3,3% – самопроизвольным абортom в сроке 12-13 недель. Один недоношенный новорожденный погиб в раннем неонатальном периоде (ВУИ). В группе В1 фетоинfantильных потерь не было. Анализ осложнений, возникших в родах и послеродовом периоде, показал, что основная их доля приходится на пациенток контрольной группы. При изучении общего статуса новорожденных по шкале Апгар выявлено, что в группе В1 90,0% детей родились без патологических проявлений (асфиксии и гипоксии), в группе В2 – 73,3%. Новорожденных в состоянии гипоксии и асфиксии в группе В1 родилось в 2,7 раза меньше, чем в группе В2 ( $p=0,047$ ).

Разработанные алгоритмы ведения беременных с ББУ на этапе ведения в женской консультации, включающие своевременную диагностику, динамический контроль, адекватную АБТ и фитотерапию, являются высокоэффективными, позволяющими снизить число осложнений беременности у данного контингента в 1,5 раза, ПР – в 2 раза, избежать репродуктивных потерь – в 1,7 раз, улучшить качество здоровья новорожденных, снизить число осложненных форм пиелонефрита и органоуносящих операций (нефрэктомий).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проблема ББУ сохраняет свою актуальность, поскольку гестационный пиелонефрит, возникающий при несвоевременном или неадекватном санировании мочевыводящих путей у беременной, может существенно осложнить течение беременности и привести к самым неблагоприятным исходам, вплоть до развития сепсиса и гибели плода.

Основанием проанализировать факторы риска развития осложненных форм пиелонефрита, роль ББУ в зависимости от титра КОЕ в их развитии, выявить дефекты наблюдения беременных на амбулаторном этапе явилась значимая доля осложненных форм пиелонефрита в г. Омске (до 53,4% от числа поступивших с гестационным пиелонефритом). Осложненные формы пиелонефрита приводили к осложнениям течения беременности (плацентарные нарушения, преэклампсия, самопроизвольный аборт, ПР). Беременные поступали с синдром системной воспалительной реакции (47,4%), сепсисом (21,1%), септический шок (18,4%). Неэффективность консервативной терапии и развитие гнойно-деструктивного воспаления почек приводили к иссечению карбункула почки (24,7%), нефрэктомии (10,7%). Следовательно, организационные вопросы диагностики и лечения ББУ требовали совершенствования тактики ведения беременных врачами разных специальностей.

При наличии ББУ в клинически незначимых количествах в сочетании с другими факторами риска осложнения течения беременности и родов наблюдались достаточно часто,

значительно превышая показатели контрольной группы. Это обусловлено тем, что при ББУ в количествах  $10^5$  КОЕ/мл и выше обычно проводится АБТ, при этом достигается эрадикация возбудителей. При выявлении ББУ в клинически незначимых количествах, по имеющимся инструкциям, не рекомендуется проводить АБТ. При ББУ в титрах  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл, в сочетании с факторами риска, осложнения гестации выявлены в 3 раза чаще, чем у женщин без ББУ, осложнения родов – в 7 раз, патологические изменения плаценты и плодных оболочек – в 5 раз чаще. ИМВП без установленной локализации у новорожденных выявлены в 9,8 раз чаще при ББУ беременных в клинически незначимом титре, чем в группе контроля, в группе сравнения – в 5,6 раз чаще. ПР имели место в 17% при отсутствии лечения ББУ.

Был создан алгоритм ведения беременных с ББУ в зависимости от количества высеваемых бактерий и наличия других факторов риска. Сравнительный анализ течения беременности, перинатальных исходов у женщин, наблюдавшихся в рамках разработанного алгоритма, и у пациенток, наблюдавшихся по общепринятым стандартам на амбулаторном этапе, показал, что частота акушерских осложнений у женщин, наблюдавшихся по алгоритмам, была в 2,5 раза ниже, чем у пациенток, наблюдавшихся традиционно.

Таким образом, течение гестационного процесса, родов и послеродового периода существенно зависит от адекватно выбранной тактики ведения беременных с ББУ. Разработанные алгоритмы сопровождения гестационного периода носят этапный характер и включают своевременную диагностику, динамический контроль, адекватную АБТ и фитотерапию, являются высокоэффективными. Снижение заболеваемости ИМВП отразилось и на снижении показателей таких осложнений беременности как преэклампсия и ПР в г. Омске, так доля ПР в 2014 г. составила 4,0%.

## **ВЫВОДЫ**

1. Факторами риска развития осложненных форм пиелонефрита у беременных в г. Омске, приведшими к оперативному лечению, были: низкий социальный уровень – 28,9%, воспалительные и невоспалительные заболевания влагалища – 26,3%, предшествующие инфекции мочевыводящих путей – 21,1%, мочекаменная болезнь – 13,2%, пороки развития мочевыводящей системы – 7,6%, воспалительные заболевания органов малого таза – 5,2%. Отсутствие лечения беременных с титром  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл; неадекватная терапия бактериурии с титром  $10^5$  КОЕ (непродолжительные курсы – менее 5 дней) способствуют развитию осложненных форм пиелонефрита.
2. Бессимптомная бактериурия зарегистрирована у 23,6% обследованных путем скрининга беременных; самой распространенной инфекцией была бессимптомная бактериурия с титром  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл (12,3%) и с титром  $\geq 10^5$  КОЕ/мл (11,3%); клинически выраженная инфекция мочевыводящих путей впервые была диагностирована у 1,9% женщин. Факторами риска

развития бессимптомной бактериурии явились: предшествовавшие инфекции мочевыводящих путей в анамнезе (31,0%;  $p < 0,001$ ), бактериальный вагиноз (17,0%;  $p < 0,01$ ), неспецифический вагинит (13,0%;  $p < 0,01$ ). Ведущим микроорганизмом, высеиваемым при бактериологическом исследовании мочи у беременных, является *E. Coli* (72,0%). В структуре возбудителей среди первичных патогенов также были *S. saprophyticus*. Среди вторичных патогенов лидировал *Enterobacter spp.* (11%).

3. У беременных с бессимптомной бактериурией в «клинически незначимых количествах» ( $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл) в сочетании с факторами риска осложнения беременности развиваются в 3 раза чаще, чем у женщин без бактериурии, осложнения родов – в 7 раз, патологические изменения плацентарной ткани и плодных оболочек – в 5 раз, что связано с отсутствием проведения антибактериальной терапии у данного контингента.

4. Наиболее высокий уровень чувствительности *E. coli*, среди препаратов, разрешенных к применению во время гестации (среди препаратов группы В по классификации FDA), выявлен у цефалоспоринов III поколения - цефиксима (10% резистентных штаммов). Антибиотикорезистентность к амоксициллин/клавулановой кислоте (ингибитор бета-лактамаз) составила 12,3%. Высокая резистентность *Escherichia coli* выявлена к полусинтетическому пенициллину широкого спектра действия - ампициллину (41,2% резистентных штаммов). Отсутствие стойкого бактериального ответа наблюдалось у беременных с бессимптомной бактериурией в 8 раз чаще, чем в группе женщин, принимающих антибиотики в сочетании с проантоцианидами.

5. Разработанный алгоритм ведения беременных с бессимптомной бактериурией является высокоэффективным. Благодаря тактическим, диагностическим и лечебным мероприятиям число осложнений беременности у беременных с бессимптомной бактериурией снизилось в 1,5 раза, частота преждевременных родов - в 2 раза, удалось избежать репродуктивных потерь, улучшить качество здоровья новорожденных.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Беременных с бессимптомной бактериурией в "клинически незначимых титрах" ( $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл) необходимо включать в группу высокого риска по развитию пиелонефрита, плацентарным нарушениям, задержки роста плода, риску самопроизвольного прерывания беременности, многоводию.

2. Всем беременным показано скрининговое бактериологическое исследование мочи с целью выявления бессимптомной бактериурии (в соответствии с приказом 572-н). При отсутствии роста бактерий беременным с факторами риска развития пиелонефрита (низкий социальный уровень, бактериальные вагинозы и вагиниты, предшествующие инфекции мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, пороки развития мочевыводящей системы,

воспалительные заболевания половых органов) необходимо проводить повторное исследование в динамике во II и III триместре.

3. Бессимптомная бактериурия с "клинически незначимым титром" ввиду повышенного риска развития акушерских, перинатальных и нефрологических осложнений требует проведения курса этиотропной антибактериальной терапии на фоне приема проантоцианидов с последующим микробиологическим контролем после лечения ежемесячно до родов.

4. Рекомендуемыми антибактериальными пероральными препаратами для лечения бессимптомной бактериурии у беременных являются (с учетом чувствительности микроорганизмов) цефалоспорин III поколения - цефиксим и ингибитор бета-лактамаз - амоксициллин/клавулановая кислота в течение 5 дней на фоне применения проантоцианидов.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Инфекционно-воспалительные заболевания почек у беременных. Диагностика и лечение / Е.Н. Кравченко, И.А. Гордеева, Д.В. Кубарев // **Акушерство и гинекология**. - 2013; № 4; С. 29-32.
2. Распространенность, факторы риска, осложнения бессимптомной бактериурии у беременных / Е.Н. Кравченко, И.А. Гордеева, Е.В. Наумкина // **Мать и дитя в Кузбассе**, 2014 г. № 2, С. 66-70.
3. Особенности течения гестации и родов при бессимптомной бактериурии у беременных: практический опыт лечебные аспекты / Е.Н. Кравченко, И.А. Гордеева // **Гинекология**. 2014. №2, С 78-81.
4. Диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний почек у беременных / Е.Н. Кравченко, И.А. Гордеева // **Актуальные проблемы, медицинские и организационные технологии охраны репродуктивного здоровья семьи: сб. научн. стат.** // Иваново: Изд-во МИК, 2012. – С. 102-107.
5. Опыт лечения пиелонефрита беременных в условиях больницы скорой помощи / С.И. Филиппов, Е.Н. Кравченко, И.А. Гордеева, М.А. Иваненко, А.В. Плисецкий, Д.В. Кубарев // **Сборн. материалов I Съезда врачей неотложной медицины**, М, 2012; С. 86.
6. Диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний почек у беременных / Е.Н. Кравченко, И.А. Гордеева // **Материалы VII Международного конгресса по репродуктивной медицине**, 21-24 января, М, 2013; С. 57-58.
7. Особенности диагностики и лечения гестационного пиелонефрита / Е.Н. Кравченко, И.А. Гордеева // **Сборн. статей межрегиональной научно-практ. конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии»**, 18-19 апреля, 2013, г. Красноярск, С. 55-59.
8. Инфекции мочевыводящих путей у беременных, лечебно-диагностические аспекты / Е.Н. Кравченко, И.А. Гордеева, М.С. Колбина // **«Материалы за X Международна научна практична конференция «Ключови въпроси в съвременната наука – 2014»**/, 17-25 апреля 2014, г. София, Т. 26 «Лекарство», С. 3-4.
9. Бессимптомная бактериурия у беременных и ее осложнения / Е.Н. Кравченко, И.А. Гордеева, Е.В. Наумкина // **Вестник МАНЕБ Омской области**. – 2014. – №1 (4). – С. 27-30.
10. Профилактика осложнений гестации при бессимптомной бактериурии беременных / **Актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья семьи в свете «Концепции демографической политики на период до 2025 года»: сб. научн. стат.** // под редакцией д.м.н. Малышкиной А.И. – Иваново: Изд-во МИК, 2014. – С. 22-27.
11. Kravchenko E.N., Gordeeva I.A., Krivchik G.V., Tsygakova O.Y., Naumkina E.V.

Список сокращений и обозначений

АБТ	антибактериальная терапия
ББУ	бессимптомная бактериурия
ВЗОМТ	воспалительные заболевания органов малого таза
ВУИ	внутриутробная инфекция
ИМВП	инфекции мочевыводящих путей
ЖДА	железодефицитная анемия
КОЕ/мл	колониеобразующие единицы в 1 мл
КТГ	кардиотокография
НИОВ	несвоевременное излитие околоплодных вод
ПР	преждевременные роды
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭГП	экстрагенитальная патология

Подписано в печать 06.06.2009 г.

Формат 60x84/1/16

Бумага офсетная. Печать на ризографе.

Усл. печ. л. 1/0. Тираж 100 экз. Заказ № 110

Издательство ГУАС. Отпечатано в полиграфическом центре ГУАС. 6440028,  
г. Омск, ул. Мира, 20.