

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Омская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Гордеева  
Ирина Анатольевна**

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание  
ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Кравченко Елена Николаевна

Омск – 2015

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ БЕРЕМЕННЫХ</b>	11
1.1 Распространенность, этиология и диагностика бессимптомной бактериурии беременных	12
1.2 Факторы риска формирования бессимптомной бактериурии и ее осложнений	23
1.3 Современные подходы к коррекции бессимптомной бактериурии беременных и тактика ведения беременности	27
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	32
2.1 Материалы исследования	32
2.2 Методы исследования	37
2.2.1 Бактериологическое исследование и экспресс-тест	38
2.2.2 Оценка состояния плода и морфология плаценты	40
2.2.3 Статистическая обработка данных	41
<b>ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СИТУАЦИИ ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ, ГЕСТАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА И ЕГО ОСЛОЖНЕННЫМ ФОРМАМ В Г. ОМСКЕ</b>	43
3.1 Распространенность патологии мочевыводящих путей, гестационного пиелонефрита в г. Омске	43
3.2 Клиническая характеристика беременных с осложненным пиелонефритом	45
3.2.1 Социальная характеристика беременных в группах сравнения	45
3.2.2 Медицинские факторы риска развития пиелонефрита	46

3.2.3 Осложнения течения беременности, системные синдромы и оперативное лечение	49
<b>ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ С БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИЕЙ</b>	<b>53</b>
4.1 Клиническая характеристика беременных с бессимптомной бактериурией	54
4.2 Осложнения гестационного периода при бессимптомной бактериурии	62
4.3 Ультразвуковое исследование почек при бессимптомной бактериурии беременных	67
4.4 Состояние новорожденных от матерей с бессимптомной бактериурией и патология плаценты	71
<b>ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛОЖЕННОГО АЛГОРИТМА И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИЕЙ</b>	<b>77</b>
5.1 Оценка эффективности предложенного алгоритма	77
5.2 Тактика ведения беременных с бессимптомной бактериурией	85
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>93</b>
<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>115</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>117</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>	<b>118</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>119</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) – 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 В., 2010). Проблема ИМВП обусловлена особенностями клинического течения, диагностики и лечения инфекций мочевого тракта во время беременности (Орджоникидзе Н.В. с соавт., 2009; Kavavisarach E. Et al., 2009; Selvarangan F., 2011). Бессимптомная бактериурия (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. et al., 2009).

По данным литературы 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 антибактериальной терапии 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; Hazhir S., 2009). В то же время 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., Kozurev Y., Gustovarova T., 2012).

Актуальность проблемы заключается также в высокой частоте рецидивов бессимптомной бактериурии 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 "Порядок оказания медицинской помощи по профилю

«акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» 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 цефалоспорино 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 бессимптомной бактериурии препаратами ингибиторозащищенного пенициллина и цефалоспорино 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 Омской области. В исследовании «случай-контроль» изучены

результаты бактериологического исследования, УЗИ почек и мочевыводящих путей, оценка состояния плода. Для выявления морфологических особенностей последа при бессимптомной бактериурии проведено описательное гистологическое исследование. Полученные результаты послужили основой для разработки алгоритма ведения беременных с бессимптомной бактериурией в зависимости от титра колоний образующих единиц в 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 в г. Омске 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 отсутствие 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.

**Внедрение полученных результатов исследования в практику.** Результаты исследования апробированы и внедрены в работу бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска (далее – БУЗОО «ГКПЦ») и включены в материалы лекций и занятий с курсантами на кафедре акушерства и гинекологии последипломного образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального



образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

**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. Эффект воздействия каждого конкретного клинического фактора. Полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью непараметрических методов.

Материалы диссертации представлены на заседании общества акушеров-гинекологов Омской области (Омск, 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 научно-практической конференции, посвященной Юбилею кафедры акушерства и гинекологии последипломного образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Омск, 2013), городской конференции, посвященной 30-летию БУЗОО «Клинический родильный дом № 6», (Омск, 2013), на 10 Международной научно-практической конференции «Ключевые вопросы современной науки-2014» («Ключови въпроси в съвременната наука-2014») (София, 2014), IV

съезд урологов Сибири и Дальнего Востока (Омск, 2015).

**Личный вклад автора.** Автором проведен поиск и анализ литературы, осуществлено ведение и обследование 520 беременных с ББУ, ретроспективно проанализировано 150 историй родов и индивидуальных карт беременных пациенток с пиелонефритом. Проведена оценка данных общего и акушерско-гинекологического анамнеза женщин с ББУ, осмотр наружных гениталий, влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование. Выполнен анализ результатов общеклинического, ультразвукового исследования почек, бактериологического исследования. Проведены анализ результатов бактериологического обследования пациенток с учетом выяснения данных лабораторного исследования, формирование группы пациенток с ББУ, нуждающихся в дальнейшем обследовании и наблюдении. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

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

## ГЛАВА 1

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ БЕРЕМЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Термин «Инфекции мочевыводящих путей» (ИМВП)** охватывает широкий круг состояний – от бессимптомной бактериурии с одной стороны до острого пиелонефрита и септицемии с другой, объединенных на основании общего признака: положительного результата бактериологического исследования мочи.

В то же время термин ИМВП употребляется в тех случаях, когда инфекция, безусловно присутствует, но нет ясных признаков прямого поражения почек. Термин «бактериурия» применяется с целью указать, что бактерии не только присутствуют постоянно в мочевых путях, но активно размножаются [Urogenital].

Инфекционно-воспалительные урологические осложнения и заболевания представляют сложную проблему для диагностики и лечения. Частота урогенитальной инфекции в амбулаторной практике (второе место по обращаемости после ОРВИ), а также нозокомиальная инфекция мочевых путей делают эту проблему постоянно актуальной. В зависимости от уровня поражения выделяют следующие формы ИМВП: пиелит, пиелонефрит, уретрит, цистит и др. [Naber Urogenital]. С клинической точки зрения целесообразно деление урогенитальной инфекции на две категории: неосложненные и осложненные ИМВП [Росс нац. Рекомендации Naber Urogenital].

ИМВП – группа часто встречающихся в клинической практике заболеваний, в первую очередь у беременных. ИМВП имеет каждая десятая беременная. Выделяют 3 основные нозологические формы ИМВП у беременных: бессимптомная бактериурия (2-10 %), острый цистит (1-4 %) и пиелонефрит (1-2,5 %) [22,91,99].

Известно, что с ранних сроков беременности отмечаются функциональные изменения мочевыводящих путей. Особенности кровотока характеризуются нарушением венозного оттока при одновременном повышении сосудистой резистентности. Наиболее частым патологическим состоянием во время беременности является бессимптомная бактериурия [47,94].

ИМВП могут быть причиной ряда серьезных осложнений беременности и родов, таких как анемия, гипертензия, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, рождение детей с низкой массой тела (< 2500 г.). Среди этого контингента пациенток, как следствие, перинатальная смертность возрастает в 3 раза [14,28,84,137].

### **1.1 Распространенность, этиология и диагностика бессимптомной бактериурии беременных**

Бессимптомная бактериурия беременных – это микробиологический диагноз, который основывается на исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности. Особенностью ББУ является полное отсутствие клинических признаков заболевания мочевой системы (дизурии, интоксикации и др.). Асимптоматическая бактериурия наблюдается в 10 раз чаще у женщин, чем у мужчин, у беременных выявляется в 2-10 % [15,16,64,66,141].

У большинства женщин бактериурия возникает еще до беременности. У 20-40 % женщин во время беременности развивается острый пиелонефрит.

Поскольку женская уретра значительно короче и шире мужской (длина от 3 до 5 см, ширина около 1 см), в связи с чем, у женщин чаще возникают острые и хронические воспалительные заболевания мочевого пузыря и вышележащих отделов мочевых путей. Наружное отверстие уретры открывается в преддверии влагалища, где присутствует микробная флора, что способствует попаданию бактерий из влагалища. Частому инфицированию мочевого пузыря и развитию цистита способствует

турбулентность уродинамики в мочевом пузыре и уретре при мочеиспускании. Обратное давление, возникающее при переходе мочи из более широкой начальной части уретры в более узкую - конечную, приводит к возврату первых порций мочи в мочевой пузырь и, тем самым, к его инфицированию бактериальной флорой уретры. Затем процесс становится восходящим, в развитии чего важную роль играет пузырно-мочеточниковый рефлюкс [17,22,94,124,139].

Развитие ББУ можно интерпретировать в определенной степени социальным положением женщины. В развивающихся странах ББУ встречается наиболее часто у беременных из низшего социального класса (6,5 %), среди среднего класса существенно реже — в 2,5% [15,32,125,151]. Эта точка зрения основана на результатах бактериологического исследования мочи у беременных с ББУ, согласно которым кишечная палочка и ее ассоциации с другими микроорганизмами выявляются наиболее часто среди социально неадаптированных слоев населения [16,17,96,130,131].

Предпосылкой к восходящему распространению микроорганизмов является половая активность [32,53,83]. В инфицировании мочевыводящих путей женщины велико значение бессимптомной бактериоспермии мужа. У половых партнеров, страдающих инфекцией мочеполовых путей, из спермы высевают множество бактерий. Этим объясняются утренние циститы субботы или воскресенья, возникающие у женщин через неделю после полового акта с партнером, страдающим бессимптомной бактериоспермией. Лечение полового партнера, использование презерватива уменьшает число рецидивов инфекций мочеполовых путей у женщин [83,140].

Источником инфицирования мочевого тракта являются также воспалительные процессы в женских половых органах и окружающей тазовой клетчатке, где бактерии могут длительно находиться в «дремлющем» состоянии. При вульвитах и бактериальных вагинитах восходящее распространение микроорганизмов во время беременности происходит особенно часто [4,40,55,81]. В то же время Российское общество урологов,

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Проблемная комиссия «Инфекция почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» научного совета по «Уронефрологии» РАМН и МЗ РФ в Российских национальных рекомендациях [2014] признают, что анаэробные бактерии крайне редко вызывают инфекционные процессы в почках. Хламидии, уреоплазмы не являются возбудителями пиелонефрита. Такие заболевания, как атрофический вагинит, заболевания, передаваемые половым путем (вызванные хламидиями, гонококками, герпес-вирусной инфекцией), а также кандидозный и трихомонадный вагинит, при которых также наблюдается учащенное мочеиспускание, не относят к инфекциям мочевых путей [2014].

Частота выявления ББУ прогрессирует в процессе развития гестации, в I триместре составляя 0,9%, во II - 1,8%, в III - 5,6%. ББУ чаще развивается при повторной беременности (6,0%), в то время как среди первобеременных - в 3,2% [5,91,81,199]. Персистенции бактериурии способствуют также особенности происходящих в организме женщины при беременности изменений: дефекты местных защитных механизмов (недостаточная выработка нейтрализующих антител) и глюкозурия, способствующая ускорению бактериального роста. Следует учитывать и свойства микроорганизмов с определенной вирулентностью (адгезины, гемолизин и др.).

При беременности изменяется анатомо-функциональное состояние мочевых путей, проявляющееся расширением чашечно-лоханочной системы почек и недостаточностью сфинктерного механизма мочевого пузыря. Развитию бактериурии способствуют факторы, возникающие вследствие действия прогестерона на мышечный тонус мочеточников и их механической обструкции растущей маткой. К ним относятся: замедление скорости пассажа мочи из-за снижения тонуса и перистальтики мочеточников, расширение почечных лоханок и верхних отделов мочеточников с формированием физиологического гидронефроза беременных, снижение тонуса мочевого

пузыря, увеличение количества остаточной мочи, способствующей пузырно-мочеточниковому рефлюксу и восходящей миграции бактерий в верхние отделы мочевыводящих путей. [3,17,58,139]. Имеющаяся гипотония и расширение ЧЛС почек выявляются при ультразвуковом исследовании и экскреторной урографии [122,141].

Гормональные изменения во время беременности способствуют физиологической релаксации матки и патологической релаксации всех отделов мочевыделительной системы [17,22,23,47]. Эстрогены вызывают гипертоническое или гиперкинетическое состояние мочевых путей, прогестерон приводит к их гипотонии и гипокинезии. Превышение содержания гормонов в сыворотке крови у беременных совпадает по времени с возникновением нарушения уродинамики верхних мочевых путей и развитием пиелонефрита. Дилатация верхних отделов мочевыделительного тракта у здоровых женщин при беременности до 20 недель наблюдается редко. Снижение IgG в сыворотке крови при 21-22 неделях беременности в сочетании с гормональной дискоординацией и нарушением уродинамики способствуют более частому возникновению ББУ и пиелонефрита у беременных именно в эти сроки [16,124,178].

В III триместре беременности плацента начинает выделять в больших количествах эстрогены, прогестерон и глюкокортикоиды. Эстрогены способствуют росту патогенных для мочевых органов бактерий, что обусловлено в частности снижением функции лимфоцитов [25,64,75,200].

При прогрессировании беременности расширение лоханок и мочеточников происходит относительно быстро, сохраняясь до 40 недель, что объясняется ростом беременной матки и ее давлением на мочеточники выше уровня тазового кольца [94,124]. К дополнительным факторам, способствующим механическому давлению матки на мочеточники беременной, относятся многоводие, многоплодие, узкий таз, крупный плод [17,143,151].

К другим причинам, предрасполагающим к нарушениям уродинамики верхних мочевых путей при беременности, относят врожденные пороки (6-18%) развития почек и мочевых путей [32,113,121,139], камни почек и мочеточников (6,1%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс при цистите и цистоцеле, нефроптоз, особенности структуры органов мочеполового тракта [16,20].

В патогенезе ББУ большую роль играют ранее перенесенные инфекции [40,113,151]. Иммунодепрессия при нормально протекающей беременности обусловлена повышением уровня гормонов и метаболическими сдвигами, сопровождающимися снижением количества Т-лимфоцитов и увеличением В-лимфоцитов, что является причиной снижения местного иммунитета влагалища.

Срыву нормальной регуляции защитных механизмов беременной способствуют переутомление, авитаминозы (особенно дефицит фолиевой кислоты), инфекционные заболевания. Экстрагенитальные заболевания также являются преморбидным фоном, особенно хронический тонзиллит и сахарный диабет [16,86,92,112,119,152].

В 70-95% наблюдений основным патогеном при ИМВП является *E. Coli*, реже определяются другие представители *Enterobacteriaceae*, такие как *Proteus spp*, *Klebsiella spp.* и т.д. При нозокомиальных инфекциях спектр выделяемых микроорганизмов шире и, наряду с названными выше энтеробактериями, отмечается снижение частоты выявления *E. Coli* с увеличением частоты выявления *Serratia spp.*, *Morganella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, энтерококков [15,49,131,174].

По степени уропатогенности микроорганизмы делятся на следующие группы:

- первичные патогенные – виды, вызывающие ИМВП у лиц без патологии. В эту группу входят и редко обнаруживаемые виды бактерий (сальмонеллы);
- вторичные патогенные – виды, которые редко вызывают первичную



инфекцию у лиц без патологии МВП, но связаны с нозокомиальными ИМВП: *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus vulgaris*, *Morganella*, *S. Aureus*, *Enterococcus spp.*, *Candida albicans*.

Основным возбудителем ИМВП в амбулаторных условиях является возбудитель *Escherichia coli*, встречающийся в 80% наблюдений. Реже встречаются *Staphylococcus saprophyticus* (7%), *Enterococcus faecalis* (5 %), *Proteus mirabilis* (5 %), *Other Gram-negative bacteria* (3%). В госпитальных условиях *Escherichia coli* встречается лишь в 40 % обследованных женщин. В 25 % наблюдений обнаружены *Other Gram-negative bacteria*, в 12 % - *Enterococcus faecalis*, в 10 % - *Proteus mirabilis*. Реже высеваются *Pseudomonas aeruginosa* (5 %), *Candida albicans* (5 %), *Staphylococcus epidermidis* (3 %) [4,27,40]. Отмечают роль *Proteus mirabilis* и *Enterococcus faecalis* как возможных факторов риска рекуррентных форм ИМВП в период беременности. Есть данные о том, что некоторые возбудители, в частности  $\beta$ -гемолитический стрептококк и *Staphylococcus saprophyticus*, могут быть причиной ИМВП даже при низком количестве уропатогенов в моче (менее  $10^5$  в 1 мл). Вид выделенных возбудителей при ИМВП у беременных и небеременных, по данным литературы, существенно не различается. Спектр микроорганизмов у беременных при ИМВП с бессимптомным течением и при наличии выраженных клинических проявлений также практически одинаков [16,61,64,93,107].

К возбудителям ИМВП можно отнести также анаэробные бактерии, грибы, мико- и уреоплазмы, вирусы, трихомонады, L-формы бактерий, когда при временном стихании воспалительного процесса посева мочи не дают результата [8,61].

Общепризнано, что основной путь инфицирования – восходящий (из уретры в мочевой пузырь, мочеточники и почечную лоханку). Не исключается, что на фоне бактериемии возможно также гематогенное инфицирование паренхимы почек, однако этот путь встречается крайне редко [37,58,143].

Следует признать, что проблема информативности и прогностическая ценность различных методов диагностики при патологических процессах МВП освещена недостаточно [37,78,116]. Многими авторами рекомендуется при ББУ использовать следующие критерии [14,35,55,58,80]: 1) выделение одного и того же вида бактерий в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл в 2 последовательных посевах мочи с интервалом 3-7 суток, полученных у женщин без признаков ИМВП; 2) выделение одного и того же вида бактерий в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл однократно в посевах мочи у мужчин; 3) однократное выделение бактерий в количестве  $\geq 10^3$  КОЕ/мл в посевах мочи, полученной при катетеризации мочевого пузыря. Отдельных критериев для определения ББУ у беременных не существует. Строгость данных критериев обосновывается тем, что при однократном посевах свободно выпущенной мочи в 40 % случаев возможна внешняя контаминация микроорганизмами с промежности, а диагноз ББУ не подтверждается повторным посевом мочи. Двукратный посев мочи с установлением бактериурии призван защитить значительный контингент женщин, в т.ч. беременных, от неоправданной антибактериальной терапии.

В настоящее время стандартный критерий ББУ — выделение микроорганизмов в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл - подвергается критике, как чрезмерно строгий для беременных [15,27]. Такой подход обосновывается результатами исследований, согласно которым уже при выделении бактерий из мочи в количестве  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл наблюдается повышенная частота акушерских, неонатальных и урологических осложнений [4,55,104]. Рядом исследователей установлено, что при бессимптомной бактериурии беременных, с выделением небольшого количества микроорганизмов, по сравнению с женщинами без ББУ наблюдается увеличение острых воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы в 4 раза, анемии — в 5,8 раза, воспалительной инфильтрации плодных оболочек — также в 5,8 раза, преждевременного излития околоплодных вод — в 4,3 раза, частоты рождения доношенных новорожденных с признаками морфо-

функциональной незрелости — в 5 раз, рождения детей с низкой оценкой по шкале Апгар (7 баллов и ниже) — в 5,2 раза, рождения детей с уменьшением масса-ростового показателя ниже 60 — в 5,7 раза [4,28,35].

Итак, в настоящее время «золотым стандартом» диагностики ББУ остается двукратный посев мочи с определением чувствительности выделенных микроорганизмов одного и того же штамма к антибиотикам [96,97]. В Российской Федерации культуральный скрининг на ББУ всех беременных без медицинских показаний не проводился. Изданный приказ МЗ РФ № 572н от 1 ноября 2012 г. "Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» регламентирует обследовать всех беременных на ББУ после 14 недель беременности. В связи с этим весьма актуальным является поиск и внедрение альтернативных, менее дорогостоящих и более быстрых, методов диагностики ББУ.

В выше упомянутом приказе 572-н МЗ РФ для исключения ББУ всем беременным женщинам однократно во время беременности (после 14 недель) рекомендовано проводить посев средней порции мочи, в то же время дальнейшее обследование беременных с ББУ в вышеуказанном приказе прописано нечетко, в одной графе с другими дефинициями инфекций мочеполовых путей при беременности (инфекции почек, мочевого пузыря, уретры, других отделов мочевых путей и пр.). Сказанное подчеркивает не только важность своевременного выявления ББУ у беременных, но и необходимость разработки дальнейшей тактики их ведения.

С целью упрощения процедуры бактериологического исследования предложено много различных методов, в т.ч. метод Дипслайд, обеспечивающий удобный и одномоментный посев мочи на две среды — агар МакКонки и цистин-лактоза-электролит-дефицитный агар. Доказано, что метод Дипслайд обладает высокой информативностью для диагностики ББУ у беременных [159,191]. Еще одним экспресс-тестом является метод микроскопического исследования осадка центрифугированной мочи с

окраской по Грамму. Его чувствительность относительно посева мочи достигает 85%, прогностическая значимость отрицательного результата — 98,8% [106,208]. Показана высокая чувствительность метода (100%), но низкая специфичность 7,7% [198].

Среди исследователей нет единого мнения в отношении значения микроскопии в составе общего анализа мочи для диагностики ББУ. В одном из исследований [37,116,193] установлена крайне низкая чувствительность метода — 18,4%, в то же время специфичность оставалась высокой — 97,2%. По данным других авторов тест показал высокую чувствительность — 81,6% и специфичность — 71,5% [150,178]; аналогичные результаты (71,0% и 73,6% соответственно) получены в исследовании S. Kutlay S. et al.

В клинической практике для диагностики бактериурии и лейкоцитурии также широко используются экспресс-тесты в виде погружаемых в пробу мочи специально подготовленных бумажных полосок, в течение нескольких минут изменяющих цвет в присутствии тестируемого агента. Экспресс-тест на бактериурию основан на определении в моче нитритов, синтезируемых микроорганизмами из нитратов. Экспресс-тест на лейкоцитурию базируется на определении в моче эстераз гранулоцитов. Чувствительность теста в плане определения истинной бактериурии (100 000 и более в 1 мл мочи) превышает 90 %. Тест основан на превращении нитратов в нитриты под действием в основном грамотрицательных микроорганизмов. Положительный нитритный тест подтверждает инфекцию мочевых путей. Отрицательный результат при использовании нитритных полосок не позволяет исключить бактериурию, т.к. при инфицировании грамположительной кокковой флорой (стафилококк, энтерококк) нитритный тест всегда отрицателен. Результаты теста совпадают с данными подсчета бактерий в культуре в 65-88% случаев.

Тест восстановления трифенилтетразолия хлорида (ТТХ-тест) рекомендуемый к применению в Национальном руководстве по акушерству [1], основан на способности бактерий восстанавливать бесцветные соли тетразолия в окрашенные производные формазана (синего цвета). Изменение

окраски происходит через 4 часа инкубации мочи с ТТХ. Тест положителен в 60-85% случаев при мочевой инфекции.

Редукционный глюкозный тест используется в акушерской практике значительно реже. В основе теста лежит способность бактерий редуцировать малые количества глюкозы, присутствующей в утренней порции мочи. Тест положителен в 60% случаев, но не может использоваться у беременных с глюкозурией.

Существуют различные, противоположные друг другу мнения относительно значения экспресс-тестов для диагностики ББУ у беременных. Ряд авторов высказывается против их применения, обосновывая это низкой чувствительностью экспресс-тестов, не превышающей 30% [158,182]. Другие исследователи допускают их применение с учетом ограниченной чувствительности [184,204]. С позиции анализа затрат экспресс-тесты на ББ существенно дешевле микробиологического анализа [199].

В качестве экспресс-теста предлагается использовать тест на бактериурию и лейкоцитурию [178], общий анализ мочи, микроскопическое исследование центрифугированной мочи с окраской по Грамму [158], одновременное проведение экспресс-теста на бактериурию и экспресс-теста на лейкоцитурию. Комбинация при положительном результате одного из тестов показала высокую чувствительность — 92 % и специфичность — 95 % [199], в другом исследовании эта комбинация имела чувствительность 82,9 % и прогностическую значимость отрицательного результата — 98,8 % [186,193]. Однако в исследовании, проведенном позднее [62,67], чувствительность и специфичность комбинации экспресс-тестов была существенно ниже (соответственно 45 % и 62 %).

Наряду с традиционными методами, все шире применяется ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография мочевого выделительной системы. УЗИ - это высокоинформативный, безопасный, т.к. практически не имеет противопоказаний, неинвазивный метод, позволяющий проведение динамического наблюдения. В основе УЗИ лежит

обратный пьезоэлектрический эффект. Ультразвуковые волны, отражаясь от органов и тканевых структур, улавливаются приемником, расположенном в датчике, и преобразуются в электрические импульсы. Данные импульсы воспроизводятся на экране пропорционально расстоянию от датчика до соответствующей структуры. Установлена зависимость между частотой бактериурии и расширением ЧЛС у беременных [16,37,122]. Доказано, что МРТ является эффективным и безопасным методом, оценивающим состояние паренхимы почек, применяемым во все сроки беременности [86,90]. Эхография почек у беременных с ББУ выявляет гидронефроз, расширение лоханок и пиелоектазию с правой стороны в 88,9 % [57,106,122,143]. Более информативным является проведение УЗИ и МРТ мочевыводящих путей после получения результатов бактериологического скрининга, особенно, при наличии в анамнезе заболеваний МВП у пациенток [47].

Российское общество урологов, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Проблемная комиссия «Инфекция почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» научного совета по «Уронефрологии» РАМН и МЗ РФ в Российских национальных рекомендациях [2014] признают, что определение и лечение асимптоматической бактериурии наиболее важно у беременных, т.к. уменьшает риск развития пиелонефрита в поздних сроках беременности почти на 75%.

Таким образом, основными методами диагностики ББУ являются, в настоящее время, бактериологические, микроскопические, химические (тест-полоски) и инструментальные (УЗИ, МРТ) методы. В то же время изложенное подчеркивает необходимость поиска нового алгоритма диагностики ББУ у беременных.

## 1.2 Факторы риска формирования бессимптомной бактериурии и ее осложнений

ИМВП классифицируют по локализации и характеру течения. По локализации выделяют инфекции нижних (острый уретрит и цистит) и верхних мочевыводящих путей (острый и хронический пиелонефрит). По течению различают неосложненные (нормальная структура и функция органов мочевыделительного тракта) и осложненные ИМВП (на фоне структурных изменений, тяжелых сопутствующих заболеваний, иммунодефицита и др.) [5,86,90,115].

Основными путями проникновения инфекции в почку являются урогенитальный (восходящий) и гематогенный. При гематогенном пути попадании возбудителей в сосудистые петли почечных клубочков развивающийся воспалительный процесс приводит к дегенеративным изменениям эндотелия, что способствует проникновению возбудителей в просвет канальцев [91,121]. По мнению Б.И. Шулушко и др. (2002) в сосочковую зону попадает не инфицированная моча и не микроб, а моча, содержащая иммунные комплексы, которые вызывают повреждение и последующий воспалительный процесс.

В интерстициальной ткани вокруг бактериальных конгломератов и пораженных сосудов формируются лейкоцитарные инфильтраты. На фоне лечения они постепенно рассасываются или частично замещаются соединительной тканью с последующим рубцеванием. При прогрессировании воспалительного процесса бактерии по периваскулярному пространству мигрируют из мозгового вещества на поверхность почки и образуют мелкие гнойники в корковом веществе. Длительное нарушение почечного кровообращения в сочетании с рубцово-склеротическими процессами паренхимы завершается сморщиванием почки и формированием хронической почечной недостаточности [91,121,139].

Восходящий путь предполагает инфицирование нижних отделов МВП или активизацию собственной сапрофитной флоры. В данном случае распространение инфекции возможно при нарушении уродинамики мочевых путей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и повышением давления в лоханке почки. По стенке МВП инфекционный агент достигает интерстициальных отделов. Повышение внутрилоханочного давления ведет к пиело-венозному рефлюксу: далее возбудитель проникает в кровь с последующим распространением [35,91,94,200].

Гестационный пиелонефрит при неадекватном лечении существенно осложняет течение беременности. Летальность при гестационном пиелонефрите по мнению многих авторов составляет 3,5-10 % [17,83,94,116,118]. У 42,1% больных возникает нарушение функциональной способности почек, у 10,3% - септический шок, у 6,4 % - токсический гепатит [17,83,96,131]. При осложненном течении заболевания, на фоне гнойно-деструктивного поражения почки, может развиваться урологический сепсис. Сепсис, являющийся клиническим проявлением системной воспалительной реакции организма, в ответ на чрезмерную микробную нагрузку, может перейти в свою последнюю стадию - септический шок [84,150]. К самым неблагоприятным исходам развития сепсиса и септического шока относят антенатальную гибель плода и, как самое грозное осложнение, смерть беременной. Уровень летальности при сепсисе в случае адекватно проводимой антибактериальной терапией составляет 28,4 %, при неадекватной антибактериальной терапии увеличивается до 80 %. При этом следует отметить, что неадекватную терапию в данной категории получают более 30 % пациентов. [16,29,31,50].

Таким образом, факторами риска развития осложненного пиелонефрита являются низкий социальный уровень, бактериальные вагиниты и вагинозы, воспалительные заболевания органов малого таза, предшествующие инфекции мочевыводящих путей, пороки развития органов мочевыделительной системы, мочекаменная болезнь, вирулентность



возбудителя и его «массивность» (концентрация), иммуносупрессия, свойственная беременным.

В ряде систематических обзоров на основании проведенного мета-анализа показана безусловная опасность ББУ для беременных, так как это состояние является фактором риска развития ряда тяжелых осложнений беременности и родов, заболеваний плода и новорожденного [23,28,104,160]. Без лечения ББУ в 20–40% случаев [66,114] осложняется развитием гестационного пиелонефрита. У беременных с осложнениями гестации (отеки, гипертензия и протеинурия) ББУ встречается существенно чаще (19 %), в то время как у беременных с физиологически протекающей беременностью частота ББУ составила 6% [47,96,100].

При ББУ многократно усиливаются патологические изменения плацентарной ткани и плодных оболочек: нарушение васкуляризации и дифференциации ворсин хориона, инфаркты, тромбозы межворсинчатого пространства, воспалительная инфильтрация в плодных оболочках [5,81,107]. У беременных на фоне ББУ значительно чаще, в 10,2% случаев, развивается хориоамнионит [125]. В результате влияния ББУ на течение гестации отмечается увеличение частоты признаков хронической гипоксии плода (2,9 раза), преждевременного излития околоплодных вод (в 3,8 раза), морфофункциональной незрелости доношенных новорожденных (в 3,2 раза), рождения детей с низкой оценкой по шкале Апгар (в 5 раз), рождения детей с уменьшением масса-ростового показателя (в 4,3 раза) [55,83,160].

При ББУ риск задержки роста плода увеличен в 3,8 раза [23,28,47,55], частота преждевременных родов достигает 26 % в сравнении с 9,3 % в контрольной группе [126,135]. Доказано, что при бактериурии существует предрасположенность к развитию анемии, артериальной гипертензии, преэклампсии, хронических болезней почек, амнионита или эндометрита. У беременных с ББУ отмечена повышенная частота самопроизвольных абортов и мертворождений. Уровень неонатальной смертности и недоношенности повышается в 2-3 раза. ББУ может быть причиной преждевременных родов,

поскольку синтезируемые местно или системно простагландины служат важным медиаторами сократительной активности матки [17,23]. Установлено, что скрининг и лечение ББУ у беременных приводит к существенному снижению риска развития осложнений беременности и родов (уровень доказательности А) [47,157]. Частота гестационного пиелонефрита снижается, по результатам различных исследований, с 1,8 % до 0,6 % [120,137], с 2,1% до 0,5%, кратность снижения достигает 4–6 раз [55,160]. Частота развития задержки роста плода уменьшается в 1,5 раза; снижается частота рождения плода с низкой массой тела [160]. Доказано, что эффективная антибактериальная терапия ББУ предупреждает половину случаев преждевременных родов в группе риска [93,94], при этом доля преждевременных родов может достигать среднего популяционного уровня [23,80,86,90].

Установлено, что при наличии пиелонефрита, осложнившего ББУ увеличивается риск преждевременных родов, плацентарной недостаточности, преждевременного излития околоплодных вод, хориоамнионита [91,94,101,143], рождения недоношенных или функционально незрелых детей, новорожденных с задержкой развития и признаками внутриутробной инфекции [104,160]. Увеличивается уровень перинатальной смертности [23,28,68,69].

Ранний неонатальный период и дальнейшее развитие детей, матери которых перенесли осложненную форму ИМВП при беременности, характеризуются высокой частотой перинатального поражения ЦНС, нарушением физического, нервно-психического развития и увеличением показателя заболеваемости [69,73,74]. Многие авторы считают, что для развития указанных осложнений вовсе не обязательны выраженные клинические симптомы заболевания [58,80,126,127]. В послеродовом или послеоперационном периодах у родильниц отмечается высокий риск развития гнойно-септических осложнений [128,137].

Для составления прогноза и выбора рациональной тактики ведения, с учетом данных анамнеза и клинико-лабораторного обследования, беременные с ИМВП распределяются на группы риска [22,53,85,91].

При I степени риска беременность и роды протекают, как правило, благополучно. Такие осложнения, как анемия, угроза прерывания, поздний токсикоз, встречаются приблизительно с той же частотой, что и у здоровых беременных. Вероятность осложнений, тем не менее составляет 20 % [53,85].

При II степени риска отмечается значительная частота осложнений – 20-50 % [53,75,84]: самопроизвольный аборт, преждевременные роды, гипотрофия плода, преэклампсия, перинатальная смертность, ухудшается течение пиелонефрита. Если функция почек сохранена, нет гипертензивного синдрома, возможно пролонгация беременности даже при обострениях заболевания или операциях на почках.

При III степени риска, как правило, беременность противопоказана, поскольку развиваются тяжелые формы гипертензий, прогрессирует почечная недостаточность. Риск осложнений превышает 50 % [92,139,158,159]. В условиях урологического или специализированного стационара решается вопрос о прерывании беременности. [1,41,66,75].

Таким образом, развитие пиелонефрита на фоне ББУ приводит к серьезным осложнениям гестации и неблагоприятным исходам.

### **1.3. Современные подходы к коррекции бессимптомной бактериурии и тактика ведения беременности**

Данные о немедикаментозной профилактике ББУ весьма ограничены. Анализ систематического обзора базы данных Cochrane показал высокую эффективность использования клюквенного сока (Уровень доказательности А). По результатам рандомизированного исследования [174], прием клюквенного сока беременными два раза в день способствовал снижению ББУ на 57% и всех случаев уроинфекций — на 41%. Однако статистическая

значимость результатов исследования недостаточна для формулировки соответствующих клинических рекомендаций.

Тактика антибактериальной терапии ББУ у беременных определяется вероятным этиологическим спектром микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам.

В качестве препарата выбора для терапии ББУ у беременных рекомендуется фосфомицина трометамол 3 г внутрь однократно [6,29,88,158,161]. Препарат обладает наивысшей активностью в отношении основных возбудителей ББУ. Высокая концентрация препарата в моче сохраняется в течение 3 суток. Доказано, что однократное назначение фосфомицина и 7-дневный курс амоксициллин-клавуланата [9,11,31,62,67,98,149] рационально. При очень высокой степени колонизации мочевых путей допускается повторное назначение препарата в дозе 3 г внутрь через 24 часа. Существуют и альтернативные схемы для лечения ББУ следующими препаратами: амоксициллина/клавуланат внутрь по 375 мг 3 раза в сутки или по 625 мг 2 раза в сутки, цефиксим 400 мг 1 раз в сутки, цефуроксим аксетил 250–500 мг 2 раза в сутки, нитрофурантоин 100 мг 4 раза в сутки [2, 12,30,34,88]. Рекомендуемая продолжительность курса лечения этими препаратами 7 дней [6,12,95,117,135].

Редкими, занимающими около 1% в структуре случаев ББУ, но наиболее опасными возбудителями является  $\beta$ -гемолитические стрептококки [90,114]. Нелеченная ББУ, вызванная этими возбудителями, взаимосвязана с увеличением частоты развития хориоамнионита с ОШ 7,2 (95 % ДИ (2,4–21,2) [16,17,106]. Инфекции, вызванные  $\beta$ -гемолитическими стрептококками группы В *Streptococcus agalactiae*, являются лидирующими причинами заболеваемости и смертности новорожденных. В связи с этим необходимо проводить специфическую преродовую антибиотикопрофилактику всем беременным со стрептококковой ББУ [16,99]. Антибиотик назначается за 4 часа до родов. Могут быть использованы пенициллин, ампициллин, цефазолин, клиндамицин, эритромицин, ванкомицин. Новорожденные без

признаков сепсиса, рожденные от матерей, колонизированных стрептококками группы В, должны интенсивно наблюдаться в течение 24 часов после рождения на предмет возможного развития инфекции. Препродовая антибиотикопрофилактика у беременной и раннее назначение антибиотиков новорожденным из группы риска снижают риск развития стрептококкового сепсиса у новорожденных на 80–95 % [56,160].

Современная клиническая практика лечения ББУ у беременных в России весьма далека от рекомендуемой тактики ведения этих пациенток иностранными исследователями. По данным многоцентрового исследования [106], проведенного в 18 женских консультациях городов Центрального федерального округа РФ в 2003–2004 гг., в 100 % случаев, назначались растительные диуретики или уроантисептики, лишь в 14,8 % беременным с ББУ дополнительно назначалась системная антибактериальная терапия. По данным многоцентрового исследования в 9 городах России [106], наиболее частыми ошибками антибактериальной терапии ББУ у беременных являются: назначение препаратов с недоказанной эффективностью — 29,8 %; назначение препаратов, к которым имеется высокий уровень резистентности основных возбудителей — до 41,5 %; назначение антибактериальных препаратов, небезопасных для плода — до 2 %.

Учитывая изложенное, напрашивается вывод о необходимости разработки и проведения своевременных мер, направленных на профилактику бессимптомной бактериурии у беременных вообще и у женщин, имеющих отягощенный урологический анамнез, в частности: аномалии развития и заболевания органов мочевыделительной и половой систем, единственная почка, неблагоприятные течение и исходы предыдущих беременностей.

В настоящее время диагностика ББУ, согласно приказа МЗ РФ № 572н, сводится к проведению трехкратного обследования всех беременных, включающего клинический и биохимический анализы крови, бактериологическое исследование мочи, УЗИ почек и плода. Важным этапом

при выявлении ББУ является проведение профилактических курсов противовоспалительной терапии с использованием антибактериальных препаратов и различных фитоуроантисептиков, выполнение беременной упражнений позиционной гимнастики. Тем не менее проблема ББУ сохраняет свою актуальность, поскольку гестационный пиелонефрит, возникающий при несвоевременном и/или неадекватном санировании мочевыводящих путей у беременной, может существенно осложнить течение беременности и привести к неблагоприятным исходам [28,55,125,137].

Таким образом, литературный обзор показал, что проблема бессимптомной бактериурии при беременности остается актуальной, окончательно не отработаны единые алгоритмы ведения и лечения беременных при данном состоянии; недостаточно применяется своевременная микробиологическая диагностика, что способствует формированию осложненных форм пиелонефрита; неоднозначно мнение исследователей относительно проведения антибиотикотерапии при выделении из мочи микроорганизмов в количестве, больше  $10^3$  КОЕ/мл. Актуальность проблемы заключается и в имеющей место достаточно высокой частоте рецидивов бессимптомной бактериурии после элиминации бактерий, что является основанием для поиска новых подходов к лечению ИМВП.

## Резюме к литературному обзору

Анализ литературных данных свидетельствует о чрезвычайной актуальности проблемы бессимптомной бактериурии в современных условиях при сохраняющейся высокой экстрагенитальной, в том числе урологической, патологии у беременных. Необходимо своевременное выявление ББУ беременных, как одной из причин формирования гестационного пиелонефрита и других осложнений беременности, таких как преждевременные роды, преэклампсия и др. Однако недостаточная информированность акушеров-гинекологов о неблагоприятном влиянии бессимптомной бактериурии на исходы беременности и новорожденных, недостаточная эффективность стандартных методов наблюдения и кратность бактериологического исследования, неадекватное взаимодействие акушерско-гинекологической и урологической служб, зачастую приводят к несвоевременной диагностике ББУ и развитию необратимых деструктивных изменений в почках, требующих оперативного лечения во время гестации.

Существует необходимость углубленного изучения особенностей течения беременности, результатов исследований в динамике у беременных с ББУ, поиска эффективных, адекватных методов наблюдения и динамического исследования, позволяющих подтвердить или опровергнуть рост бактерий в мочевом тракте. Нам представляется перспективным и обоснованным разработка алгоритмов ведения пациенток с ББУ, включающих как традиционные, так и адъювантные методы, внедрение которых благоприятно скажется на снижении осложнений беременности.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Материалы исследования

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» 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», строка 05 – Болезни мочеполовой системы, код по МКБ-Х – О-23) за 2003-2013 годы; 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 годах.

На следующем этапе исследования (проспективное) в соответствии с приказом МЗ РФ 572н от 1 ноября 2012 г. "Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» для исключения ББ всем беременным женщинам однократно (после 14 недель) производился посев средней порции мочи на наличие бессимптомной бактериурии. Всего в БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска (главный врач Николаев С.В.) в 2012-2013 гг. было обследовано в бактериологической лаборатории 8001 беременная. У 2040 (25,5%) беременных была выявлена бессимптомная бактериурия. В открытое



когортное проспективное исследование были включены 508 беременных, родоразрешенных в 2012-2014 г.г. Дальнейшее проспективное исследование проводилось в три этапа (рис.1,2).

Проспективное исследование проводилось в 3 этапа.

**На первом этапе** под проспективным наблюдением было 248 беременных, разделенных на 3 группы.

**Основная группа** - 100 пациенток с бессимптомной бактериурией 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 Американским обществом инфекционных болезней [Nicolle L. E., 2005] — выделение  $10^5$  и более бактерий в 1 мл мочи, полученной от лиц, не имеющих клинических симптомов инфекций мочевыводящих путей, 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 недель, 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 инфекций мочевыводящих путей.

Критерии исключения из основной группы явились: выделение  $10^5$  и более бактерий в 1 мл мочи; наличие клинических симптомов инфекций мочевыводящих путей; наличие острых инфекций гепатитов, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмоза, вируса иммунодефицита; рецидивирующий бактериальный вагинит.

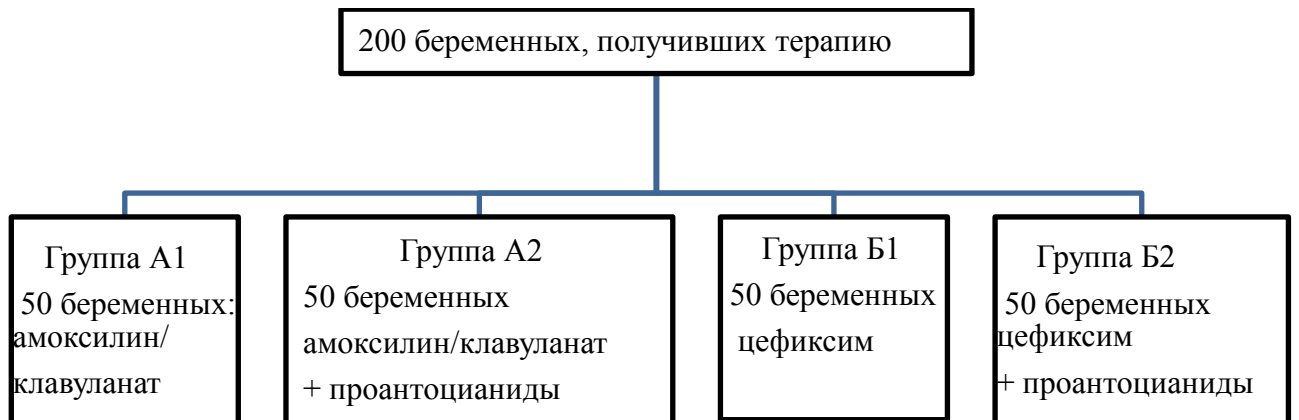
Критерии включения в группу сравнения были: беременность, выделение  $10^5$  и более бактерий в 1 мл мочи в двух пробах, отсутствие клинических симптомов инфекций мочевыводящих путей.

**Ретроспективный этап исследования - 150 беременных**

**I этап - проспективный**



**II этап - проспективный**



**III этап - создание алгоритмов ведения беременных с ББУ с разным титром бактерий**



Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Критерии исключения из группы сравнения: ББУ  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл; наличие клинических симптомов инфекций мочевыводящих путей; 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 инфекций мочевыводящих путей.

Критерии исключения из основной группы явились: выделение  $10^5$  и более бактерий в 1 мл мочи; наличие клинических симптомов инфекций мочевыводящих путей; 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 инфекций мочевыводящих путей.

Критерии исключения из группы сравнения: ББУ  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл; наличие клинических симптомов инфекций мочевыводящих путей; 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  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл, наличие клинических симптомов инфекций мочевыводящих путей; наличие острых инфекций гепатитов, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмоза, вируса иммунодефицита; рецидивирующий бактериальный вагинит.

**На втором этапе** проспективного исследования обследовано 200 беременных с ББУ, получавших терапию и разделенных на 4 группы (n = 200): группа **A1** - **50 беременных** (получали амоксициллин+клавулановую кислоту (Аугментин - комбинированный препарат аминопенициллина и клавулановой кислоты - ингибитора бета-лактамаз) по 625 (500+125) мг в таблетках 3 раза в день в течение 7 дней) и группа **B1** - **50 женщин**

(принимали цефиксим (Цефорал Солютаб - полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения для приема 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 **A2** и **B2**, в каждую из них были включены по 50 беременных, получающих вышеперечисленные антибактериальные препараты 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 **A1**: беременные с бессимптомной бактериурией, получающие курс терапии амоксициллин/клавуланатом с учетом чувствительности при бактериологическом исследовании.

Критерии включения в группу **B1**: беременные с бессимптомной бактериурией, получающие курс терапии цефиксимом с учетом чувствительности при бактериологическом исследовании.

Критерии включения в группу **A2**: беременные с бессимптомной бактериурией, получающие курс терапии амоксициллин/клавуланатом с учетом чувствительности при бактериологическом исследовании в сочетании с проантоцианидами.

Критерии включения в группу **B2**: беременные с бессимптомной бактериурией, получающие курс терапии цефиксимом с учетом чувствительности при бактериологическом исследовании в сочетании с проантоцианидами.

**На третьем 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 бессимптомной

бактериурией, получающие курс терапии в соответствии с предложенным нами алгоритмом.

Критерии включения в группу В2: беременные с бессимптомной бактериурией в клинически незначимых титрах, наблюдающиеся в соответствии с мнением «беременные с титром КОЕ менее  $10^5$  в 1 мл мочи не требуют лечения».

## 2.2 Методы исследования

Нами была разработана унифицированная карта, в которую включали данные возраста, репродуктивного и соматического анамнеза, социального статуса и результаты собственных исследований. В соответствии с приказом МЗ РФ № 572-н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» за исключением вспомогательных репродуктивных технологий» всем беременным проводили общее физикальное обследование органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы, молочных желез. Антропометрия (измерение роста, массы тела, определение индекса массы тела). Измерение размеров таза.

Проводился осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование. Оценка состояния микробиоценоза влагалища проводилась с помощью микроскопического исследования отделяемого женских половых органов на степень чистоты, аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, гонококк, микроскопическое исследование влагалищного отделяемого на грибы рода кандиды, полимеразная цепная реакция на *Chlamidia trachomatis*.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили первый раз в сроке 11-14 недель, скрининговое УЗИ - в 18-21 и 30-34 недели (с доплерометрией); УЗИ почек и мочевыводящих путей.

Всем пациенткам проводили общее клиническое исследование крови и мочи, оценивали анализ мочи по Нечипоренко, определяли группу крови и резус-фактор. Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, определение антител классов М, G к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в крови, определение антител классов М, G к антигену вирусного гепатита В и вирусному гепатиту С в крови.

Биохимическими методами определяли содержание общего белка, холестерина, мочевины, билирубина, ферритина, АЛТ и АСТ в сыворотке крови, проводили исследование основных показателей гемостаза.

Экспресс-тест на бессимптомную бактериурию проводился в соответствии с инструкцией лабораторных исследований. Для проведения теста использовалась только свежая моча. Временной интервал, между мочеиспусканием и проведением исследования не превышал 2-х часов. При более продолжительном хранении мочи возможны как ложноположительные (связанные с вторичным бактериальным загрязнением), так и ложноотрицательные (связанные с постепенной редукцией нитритов) результаты. Тест основан на определении нитритов, в норме образующихся из присутствующих в моче нитратов. Эти нитраты являются продуктами жизнедеятельности микроорганизмов: *Escherihia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Salmonella*, энтерококков, стафилококков и *Pseudomonas*. Реагентная зона полоски содержит модифицированный и стабилизированный реактив Гисса, который в присутствии нитритов придает розовый цвет азокрасителю.

### **2.2.1 Бактериологическое исследование и экспресс-тест**

Бактериологическое исследование (заведующая бактериологической лабораторией БУЗОО «ГКПЦ» - д.м.н. Наумкина Е.В.) проводилось с определением степени микробной колонизации и чувствительности

выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам. 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 с использованием тест-системы Хай-Комб из инертного материала, имеющей 8 ответвлений с прикрепленными на концах дисками. Каждый диск «нагружен» возрастающими количествами антибиотика. После нанесения материала на поверхность агара, препарат растворялся и диффундировал вокруг дисков, создавая градиент концентраций. Вокруг дисков формировалась единая эллипсоидная зона задержки роста, сужающаяся в области низких концентраций антибиотика. На значение минимальной подавляющей концентрации указывала проекция зоны задержки в узкой части эллипса. Таким образом, используя эталонные пороговые показания минимальной подавляющей концентрации соответствующего антибиотика, устанавливалась чувствительность исследуемого микроорганизма. Проведено 8001 исследование.

При получении отрицательного результата при бактериологическом исследовании применяли экспресс-тест в виде погружаемых в пробу мочи специально подготовленных бумажных полосок, в течение нескольких минут изменяющих цвет в присутствии тестируемого агента. Экспресс-тест на бактериурию основан на определении в моче нитритов, синтезирующихся микроорганизмами из нитратов. Экспресс-тест на лейкоцитурию базировался на определении в моче эстераз гранулоцитов. Оценка теста: Положительная реакция проявляется изменением цвета реакгентной зоны. Розовый (сиреневый) или пурпурный оттенок указывает на патологическую бактериурию, т.е. на присутствие  $10^5$  или более млн. микроорганизмов в 1 мл исследуемой мочи. Фирма-производитель теста Биосенсор АН (Уринитр, Урополиан ХН).

### 2.2.2 Оценка состояния плода, новорожденного и морфология плацента

Функциональное состояние системы мать – плацента – плод оценивали по данным, полученным при эхографическом, доплерометрическом и кардиотокографическом исследовании. Эхографическое и доплерометрическое исследования проводились с помощью ультразвуковых диагностических приборов фирм Medesson и Vision. Для комплексной оценки маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения производили доплерометрическое исследование с цветным доплеровским картированием кровотока в маточных и спиральных артериях, а также в артерии пуповины и ее терминальных артериях, аорте и средней мозговой артерии плода с последующим вычислением систоло-диастолического отношения и индекса резистентности..

Кардиотокографическую оценку состояния плода проводили у беременных с 32 недель с помощью прибора «Sonicaid-FM7» (Великобритания) с компьютерной обработкой данных. При обследовании беременных использовали общепринятую методику непрямой регистрации сердечной деятельности плода в течение 45 мин.

Обследование новорожденных включало тщательную оценку антенатальной эхографии почек (начиная с 20-24 недели гестации), осмотр, во время которого обращали внимание на отечность и пастозность тканей новорожденного, задержку мочеиспускания, наличие стигм эмбриогенеза, клинические и биохимические анализы крови и мочи, определение уровня б-2-микроглобулина в крови и моче, УЗИ почек новорожденного, по показаниям – доплерометрию сосудов почек.

Гистологическое исследование 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.).



### 2.2.3 Статистическая обработка данных

Использовался способ статистической обработки результатов по критерию  $t$  таблиц Стьюдента, позволяющий вычислить степень достоверности различий при небольшом числе наблюдений. Вычислялись: среднее арифметическое –  $M$ ; среднее квадратичное отклонение; среднее квадратичное отклонение; средняя квадратическая ошибка –  $m$ .

Для каждой группы вычисляют средние арифметические  $M1$  и  $M2$ , их среднеквадратические ошибки  $m1$  и  $m2$ , исходя из которых вычисляли показатель существенности различия  $t$ , затем по таблице Стьюдента находили вероятность различия  $p$  на пересечении вычисленного показателя существенности различия  $t$  и величины.

Перед каждым вычислением достоверности различий между количественными признаками, а также 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%-е доверительные интервалы.

В отдельных наблюдениях были использованы:

- а) критерий  $\chi^2$  Пирсона для оценки распределения качественных признаков;
- б) корреляционно-регрессионный анализ наличия взаимной сопряженности между количественными признаками;
- в) 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

(VXXR006B092218FAN11) и пакета анализа программы MS Excel 2010. Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95% ДИ относительных частот. Эффект воздействия каждого конкретного клинического фактора.

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.

## ГЛАВА 3

### АНАЛИЗ СИТУАЦИИ ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ, ГЕСТАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА И ЕГО ОСЛОЖНЕННЫМ ФОРМАМ В Г. ОМСКЕ

#### 3.1 Распространенность патологии мочевыводящих путей, гестационного пиелонефрита в г. Омске

Острый гестационный пиелонефрит — проблема, которая вновь и вновь обращает на себя внимание врачей многих специальностей — урологов, акушеров-гинекологов, микробиологов, иммунологов. Среди причин такого внимания следует выделить основные: рост заболеваемости пиелонефритом среди беременных, увеличение процентного количества гнойно-деструктивных форм гестационного пиелонефрита, отсутствие четко сформулированных диагностических критериев в постановке диагноза и при выборе показаний к различным методам лечения, отсутствие общепринятых протоколов ведения больных данной категории.

В г. Омске в период с 2003 г. по 2013 г. наметилась стойкая тенденция к увеличению рождаемости, сопровождающаяся увеличением показателя экстрагенитальной патологии, в структуре которой доля урологической патологии резкого повышения не имеет. Это обусловлено в большей степени улучшением диагностики, обоснованным лечением, включающим своевременную госпитализацию в специализированное урологическое отделение (рис. 2).

Динамика показателя заболеваемости по болезням мочеполовой системы за 10 лет (в период с 2003 г. по 2013 г.) представлена следующим образом: в 2003 г. — 9,0 ‰; в 2004 г. — 9,6 ‰; в 2005 г. — 8,4 ‰; в 2006 г. — 8,5 ‰; в 2007 г. — 8,6 ‰; в 2008 г. — 8,6 ‰; в 2009 г. — 9,2 ‰; в 2010 г. — 9,6 ‰; в 2011 г. — 9,4 ‰; в 2012 г. — 9,4 ‰; в 2013 г. — 9,2 ‰ (годовая форма №32

«Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» - федеральное государственное статистическое наблюдение, раздел «Заболевания и патологические состояния, предшествовавшие или возникшие во время беременности», строка 05 – Болезни мочеполовой системы, код по МКБ-Х – О-23).

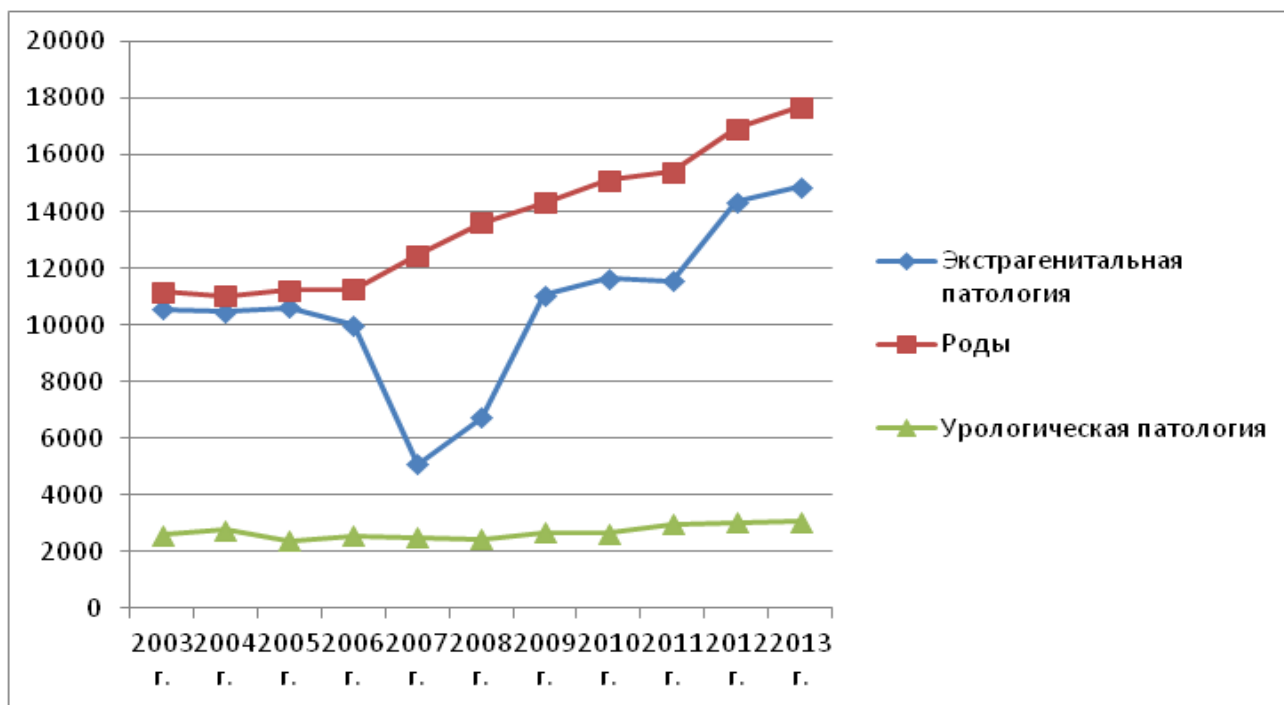


Рисунок 2 - Соотношение количества родов, экстрагенитальной и урологической патологии по данным женских консультаций г. Омска.

В то же время по данным урологического отделения БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» («ГК БСМП №1») частота осложненных форм пиелонефрита не снижалась и составляла более половины в отдельные годы (в 2008 г. - 52,5%, в 2010 г - 53,4% от числа всех поступивших женщин с гестационным пиелонефритом). Это послужило поводом, проанализировать факторы риска развития осложненных форм пиелонефрита, роль бессимптомной бактериурии в зависимости от титра колоний образующих единиц в их развитии, выявить дефекты наблюдения на амбулаторном этапе.

## 3.2 Клиническая характеристика беременных с осложненным пиелонефритом

### 3.2.1 Социальная характеристика беременных в группах сравнения

При проведении исследования на данном этапе было выявлено, что большинство пациенток поступало в урологическое отделение БУЗОО «ГК БСМП №1» на 3-5 сутки от начала заболевания с осложненными формами пиелонефрита.

Пациентки были в возрасте от 18 до 40 лет, медиана возраста составила  $25 \pm 0,49$  лет, преобладали первобеременные (83 женщины – 55,3%). Большая часть наблюдаемых имела беременность в сроке 22-28 недель – 61 пациентка (40,6%); в сроке 29-36 недель – 39 пациенток (26,0%), в сроке 16-21 недель – 36 пациенток (24,0%), до 16 недель – 8 пациенток (5,3%), в сроке 37-38 недель – 6 пациенток (4,0%).

На основании проведенного исследования социального положения беременных с осложненными формами пиелонефрита следует сделать вывод о том, что основную группу составили служащие (65 женщин – 43,3 %), затем следуют домохозяйки (33 женщины – 22,0 %), учащиеся и студенты (28 женщин - 18,7 %), рабочие (24 – 16 %; рисунок 3).

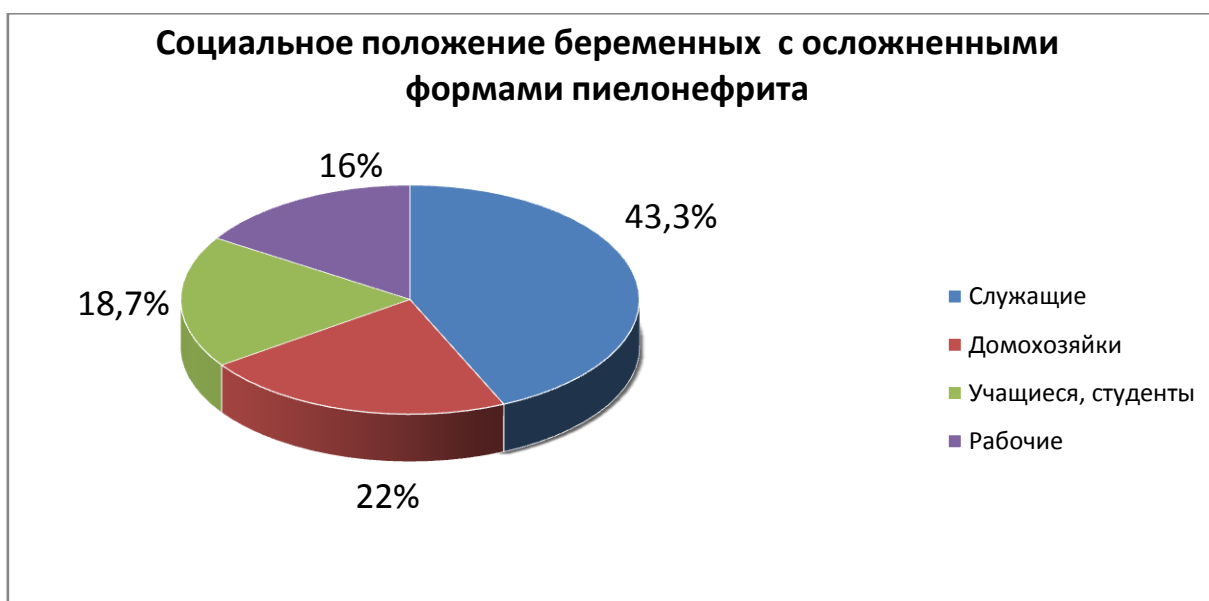


Рисунок 3 - Социальное положение беременных с осложненными формами пиелонефрита.

К неблагоприятным факторам были отнесены наличие в анамнезе хронической никотиновой интоксикации (53 женщины - 35,3%), хронического алкоголизма (8 женщин - 5,3%), наркомании (5 женщин - 3,3%). Нами сделаны выводы о том, что чаще это обусловлено низким социальным статусом. К этой же группе пациентов были отнесены беременные женщины, не имеющие благоустроенного жилья (29 женщин – 19,3 %), беженки из стран СНГ без регистрации и разрешения на временное проживание (12 женщин - 8,0 %), социально дезадаптированные (4 женщины – 2,7%). Лишь у 26,0% беременных (39 женщин) с пиелонефритом неблагоприятных социальных факторов выявлено не было (рисунок 4).

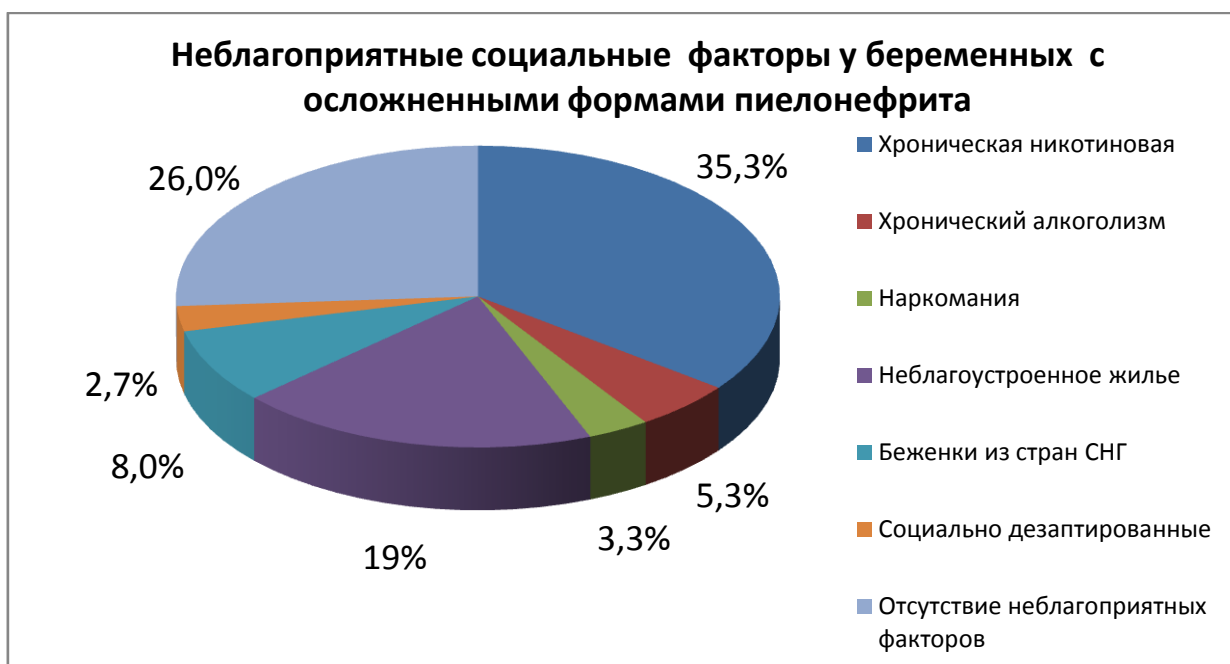


Рисунок 4 - Неблагоприятные факторы у беременных с осложненными формами пиелонефрита.

### 3.2.2 Медицинские факторы риска развития пиелонефрита

Медицинскими факторами риска развития пиелонефрита в наблюдаемых группах были: бессимптомная бактериурия, выявляемая в анамнезе – у 29,6% беременных, бактериальные вагинозы и вагиниты – у 26,3%,

предшествующие инфекции мочевыводящих путей – у 21,1%, мочекаменная болезнь – у 13,2%, пороки развития мочевыводящей системы – у 7,6%, воспалительные заболевания органов малого таза – у 5,2% (рисунок 5). На первом этапе проводилась диагностика пиелонефрита у беременных, основанная на наличии характерных клинических признаков и изменений в моче, выявлялась его форма (серозный или гнойный) и возможные осложнения пиелонефрита.

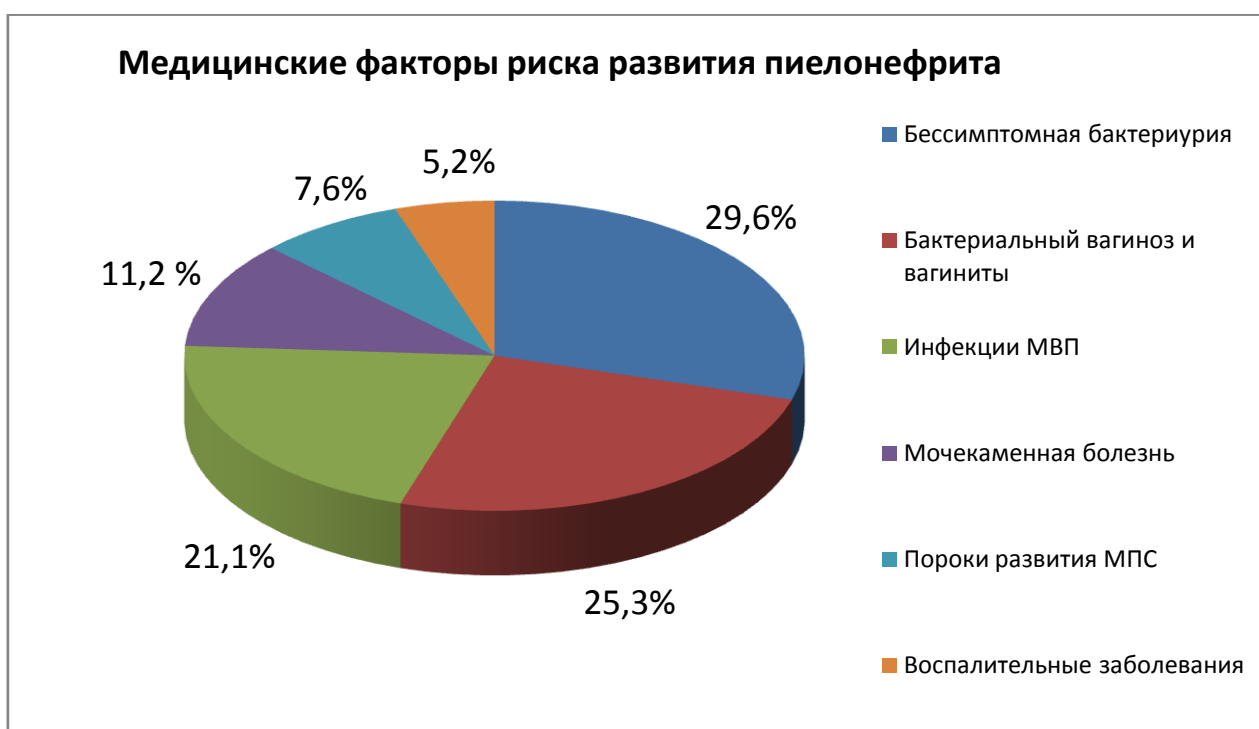


Рисунок 5 - Медицинские факторы риска развития пиелонефрита.

Клиническая картина гестационного пиелонефрита характеризовалась типичными проявлениями: боли в поясничной области, иногда иррадиирующие в нижние отделы живота. Иногда наблюдались явления дизурии, беременные занимали вынужденное положение с приведенными к животу ногами. В анализе мочи у всех беременных наблюдалась лейкоцитурия, у 70,7% наблюдаемых выявлялась бактериурия. У 44,0% беременных выявляли повышенное содержание в крови мочевины и остаточного азота.

Клинические проявления осложненных форм пиелонефрита имели

некоторые отличия от симптомов неосложненного пиелонефрита. Защитное напряжение мышц живота и поясницы на стороне поражения были характерны для осложненных форм пиелонефрита. Выраженность данного симптома коррелировала с давностью и тяжестью заболевания. Данный симптом был выявлен у 101 (67,3%) пациентки с острым пиелонефритом.

Для начального этапа дифференциации различных форм пиелонефрита применяли ультразвуковое исследование. Воспалительный процесс в почках подтверждали при наличии следующих симптомов: ретенция чашечно-лоханочной системы, отек паренхимы, изменение ее эхогенности, нарушение кортико-медуллярной дифференцировки, паранефральная экссудация и подвижность почки.

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



### 3.2.3 Осложнения течения беременности, системные синдромы и оперативное лечение

Осложнения течения беременности при остром пиелонефрите были следующими: плацентарная недостаточность – у 42,1% женщин, преэклампсия умеренная – у 21,1%, самопроизвольный аборт – у 5,2%, преждевременные роды – у 5,2 % (рисунок 6).

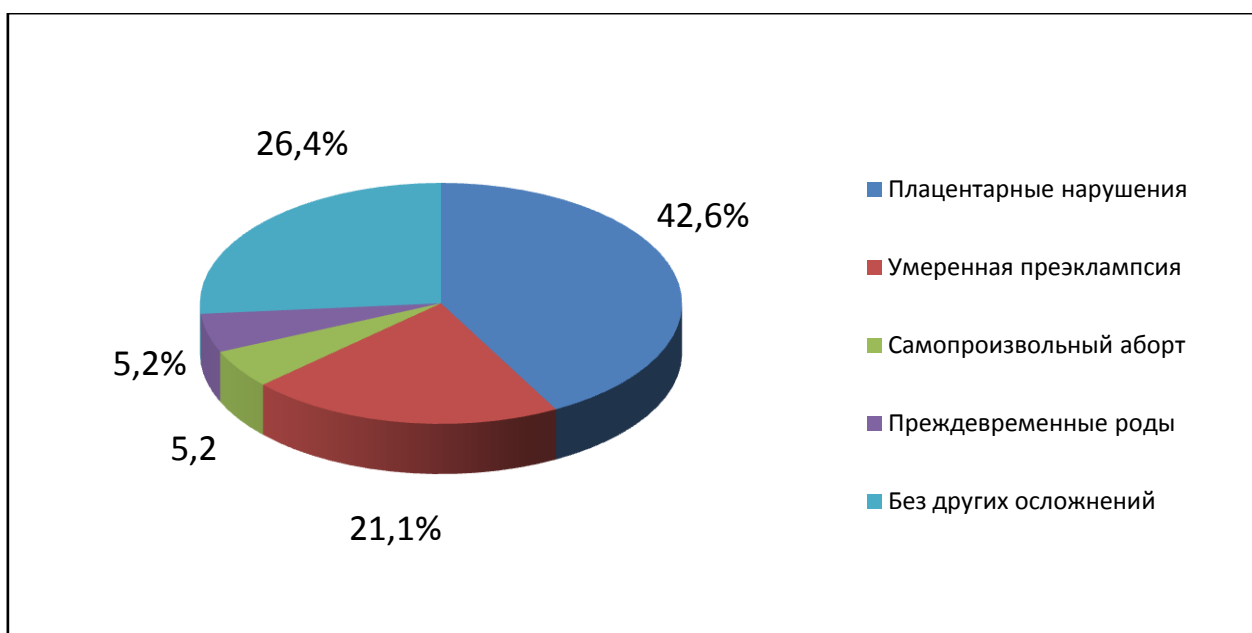


Рисунок 6 - Осложнения течения беременности при остром пиелонефрите.

Тяжелые осложнения заболеваний почек также имели место: синдром системной воспалительной реакции (ССВР) выявлен у 47,4 % беременных, сепсис – у 21,1% наблюдаемых, септический шок – у 18,4 % (рисунок 7).

Клинико-лабораторными признаками ССВР были два и более из следующих: температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  или  $\leq 36^{\circ}\text{C}$ , ЧСС  $\geq 90/\text{мин}$ , ЧД  $\geq 20/\text{мин}$  или гипервентиляция, лейкоциты крови  $> 12 \times 10^9/\text{мл}$  или менее  $4 \times 10^9/\text{мл}$ , при наличии незрелых форм  $> 10\%$ .

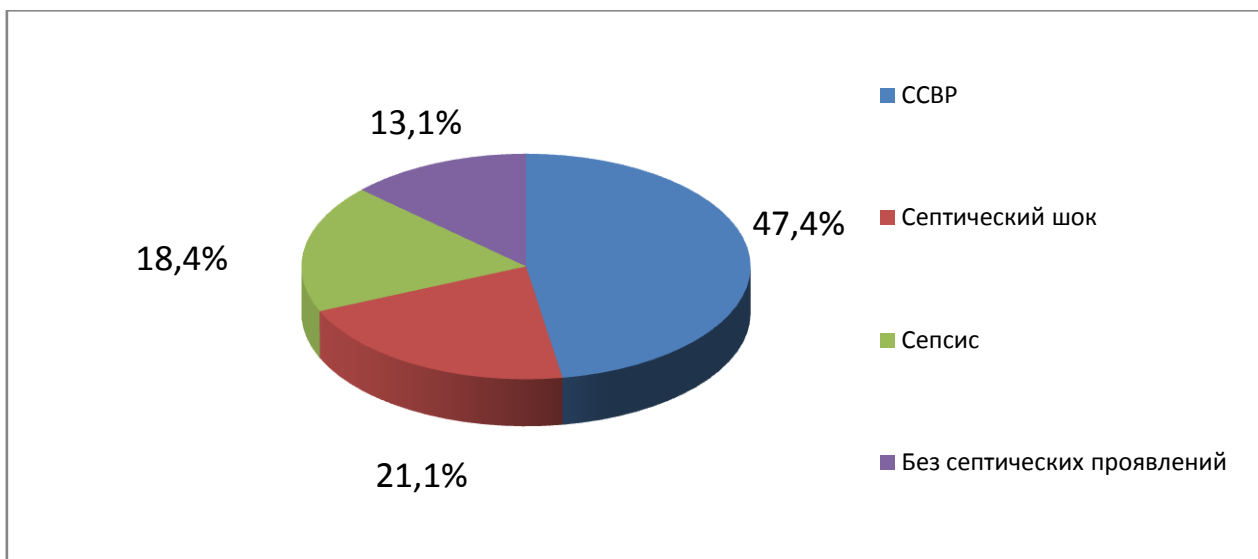


Рисунок 7 - Тяжелые септические осложнения острого пиелонефрита.

Сепсис также диагностировался согласно классификации ACC/SCCM (1992) при наличии очага инфекции и двух или более признаков ССВР. Диагноз септического шока ставился при признаках тканевой и органной гипоперфузии и наличии артериальной гипотонии, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов.

Операции, выполненные при неэффективности консервативной терапии и развитии гнойно-деструктивного воспаления, были следующими: иссечение карбункула почки – у 37 женщин (24,7 %) из числа всех поступивших с острым пиелонефритом, нефрэктомия – у 16 пациенток (10,7%) (рисунок 8). Остальным проводилось стентирование мочеточника.

Следовательно, у беременных с осложненным пиелонефритом, поступивших для лечения в урологическое отделение, часто наблюдались плацентарная недостаточность (у 42,1 % женщин), преэклампсия умеренная (21,1 %), самопроизвольный аборт (5,2 %), преждевременные роды (5,2 %). Операции, выполненные при неэффективности консервативной терапии и развитии гнойно-деструктивного воспаления, были следующими: иссечение карбункула почки (24,7 %) и нефрэктомия (10,7%).

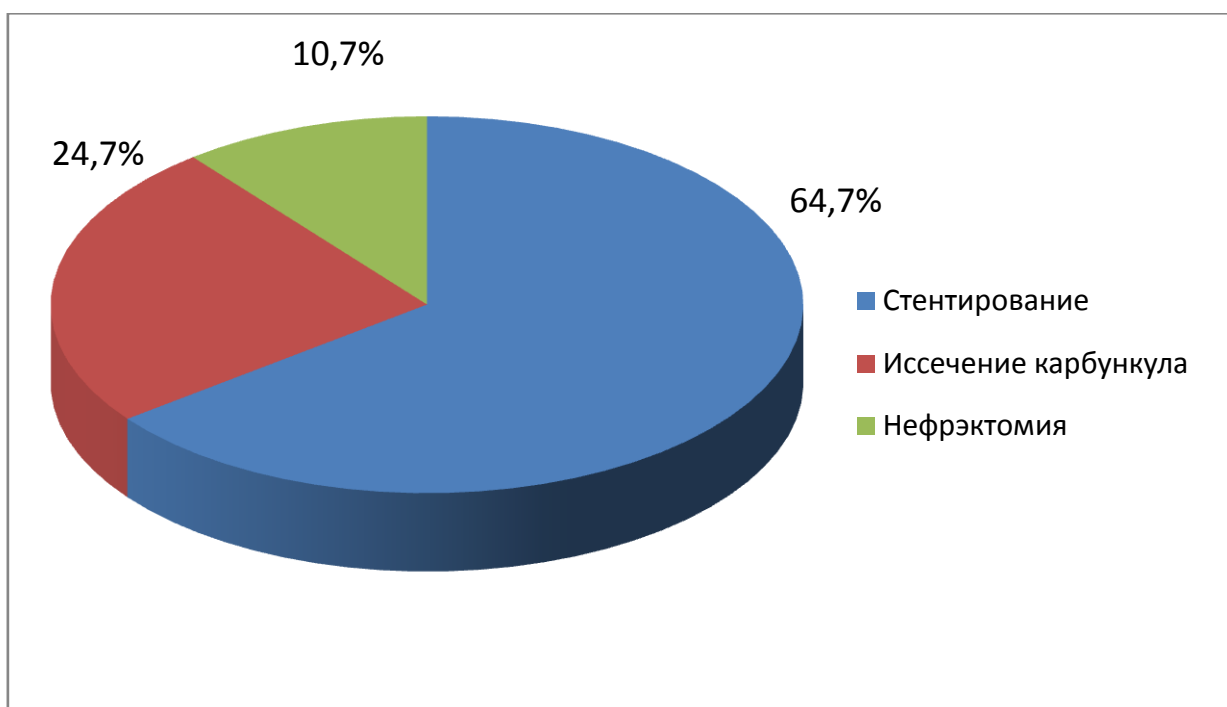


Рисунок 8 – Манипуляции и операции, выполненные при неэффективности консервативной терапии и развитии гнойно-деструктивного воспаления.

Таким образом, анализ ситуации по распространенности патологии мочевыводящих путей в структуре экстрагенитальной патологии в городе 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 экстрагенитальной патологии, доля урологической патологии резкого повышения не имела. В то же время по данным урологического отделения БУЗОО «ГК БСМП №1» частота осложненных форм пиелонефрита не снижалась и составляла более половины в отдельные годы (в 2008 г. - 52,5%, в 2010 г – 53,4% от числа всех поступивших женщин с гестационным пиелонефритом). Это послужило поводом, проанализировать факторы риска развития осложненных форм пиелонефрита, роль бессимптомной бактериурии в зависимости от титра колоний образующих единиц в их развитии, выявить дефекты наблюдения на амбулаторном этапе.

К неблагоприятным факторам были отнесены наличие в анамнезе хронической никотиновой интоксикации (35,3%), хронического алкоголизма

(5,3%), наркомании (3,3%). Были сделаны выводы о том, что чаще это обусловлено низким социальным статусом. К этой же группе пациентов были отнесены беременные 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 с пиелонефритом неблагоприятных социальных факторов выявлено не было.

Ведущим фактором, приведшим к развитию пиелонефрита, а в дальнейшем и к его осложненным формам было наличие бессимптомной бактериурии у беременных. При этом наблюдались и дефекты оказания медицинской помощи, в том числе связанные и с нерегулярным посещением беременными женской консультации. К дефектам наблюдения были отнесены: однократное определение бессимптомной бактериурии в течение гестации без последующего контроля (35,3% женщин); отсутствие обследования и динамического контроля после проведенной терапии (8,6%); отказ от лечения беременных с титром  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл (19,3%); неадекватная терапия бактериурии с титром  $10^5$  КОЕ (непродолжительные курсы – менее 5 дней) и пиелонефрита (курс лечения менее 7 дней) (36,8%). У беременных с осложненным пиелонефритом часто наблюдались плацентарная недостаточность (у 42, % женщин), преэклампсия умеренная (21,1%), самопроизвольный аборт (5,2%), преждевременные роды (5,2%). Операции, выполненные при неэффективности консервативной терапии и развитии гнойно-деструктивного воспаления, были следующими: иссечение карбункула почки (24,7 %) и нефрэктомия (10,7%).

Следовательно, организационные вопросы диагностики и лечения бессимптомной бактериурии требуют дальнейшего совершенствования и координации тактики ведения беременных врачами разных специальностей.

## ГЛАВА 4

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ  
С БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИЕЙ**

За период 2012-2014 г. в условиях БУЗОО «ГКПЦ» было всего обследовано 8001 беременная, у 2040 из них (25,5 %) выявлена ИМВП. Самой распространенной инфекцией была бессимптомная бактериурия с титром  $10^3 - 10^4$  КОЕ/мл у 984 женщин (12,3%). Уровень титра  $\geq 10^5$  КОЕ/мл выявлен у 904 беременных (11,3 %). В целом бессимптомная бактериурия без клиники зарегистрирована у 1888 женщин (23,6%), обследованных путем скрининга согласно приказу МЗ РФ № 572-н. Клинически выраженная инфекция мочевыводящих путей впервые была диагностирована у 152 (1,9 %) беременных женщин (рисунок 9).

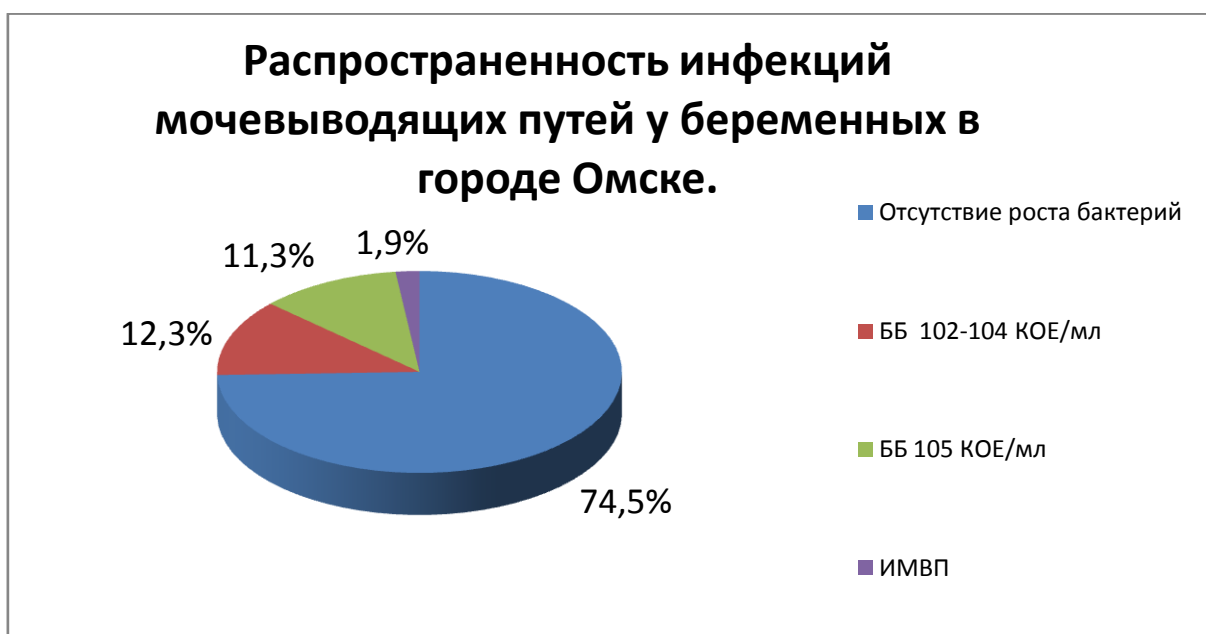


Рисунок 9 - Распространенность инфекций мочевыводящих путей у беременных в г. Омске.

#### 4.1 Клиническая характеристика беременных с бессимптомной бактериурией

Возраст наблюдаемых (таблица 1) колеблется от 18 до 37 лет; преобладающим был возраст от 25 до 29 лет (39-42,7%).

Число первородящих женщин в основной группе достоверно не отличалось от числа первородящих контрольной и группы сравнения ( $p > 0,05$ ), (таблица 2).

При анализе паритета родов среди первородящих основной группы и группы сравнения статистически значимых различий не было как среди первобеременных, так и повторнобеременных (в анамнезе у повторнобеременных первородящих имелись медицинские и самопроизвольные аборты). В контрольной группе первобеременных было  $60 \pm 6,9\%$  ( $p > 0,05$ ), повторнобеременных первородящих -  $26 \pm 6,2\%$  ( $p > 0,05$ ), повторнородящих -  $40 \pm 6,9\%$  ( $p > 0,05$ ), наблюдаемых, что не выявило статистически значимых различий в сравнении с другими исследуемыми группами.

Следовательно, по возрасту и паритету родов группы были однородными.

Экстрагенитальные заболевания (таблица 3) имели место у всех женщин основной группы и группы сравнения; в контрольной группе экстрагенитальная патология наблюдалась реже. Доминирующим заболеванием являлась хроническая железодефицитная анемия, (у 28 % пациенток основной группы, у 18,4 % - группы сравнения, у 16 % - контрольной). Эндокринные нарушения наблюдались у 10% беременных основной группы, 12,2% - группы сравнения и 6% - контрольной, в т.ч. гестационный сахарный диабет выявлялся без достоверных различий (5% - в основной группе, 6,1% - в группе сравнения и 4% - контрольной).

В целом в контрольной группе ЭГП встречалась реже (36 %), в основной группе - в 56 %, в группе сравнения - в 70 %.

Таблица 1 - Возрастной состав беременных

Возраст (лет) /группы	Группы						P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
	Основная (n=100)		Сравнения (n=98)		Контрольная (n=50)				
	n	%	n	%	n	%			
до 20	9	9	12	12,3	7	14	0,610	0,513	0,966
20-24	22	22	18	18,4	10	20	0,646	0,944	0,986
25-29	39	39	42	42,7	21	42	0,663	0,524	0,872
30-34	19	19	18	18,4	8	16	0,946	0,822	0,897
35 и старше	11	11	8	8,2	4	8	0,663	0,773	0,776

Примечание: P<sub>1,2</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к группе сравнения; P<sub>1,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к контрольной группе; P<sub>2,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению группы сравнения к контрольной группе.

Таблица 2 - Распределение женщин в зависимости от паритета беременности и родов

Паритет родов / Группы	Группы						P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
	Основная (n=100) 1		Сравнения (n=98) 2		Контроль- ная (n=50) 3				
	n	%	n	%	n	%			
Первородящие, в т.ч.:	44	44	44	44,9	30	60	0,987	0,094	0,118
– перво- беременные	23	23	18	18,4	17	34	0,529	0,215	0,056
– повторно- беременные	21	21	26	26,5	13	26	0,455	0,629	0,898
Повторно- родящие, в т.ч.:	56	56	54	55,1	20	40	0,987	0,094	0,118
– многорожавшие	9	9	10	10,2	1	2	0,963	0,203	0,142

Примечание: P<sub>1,2</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к группе сравнения; P<sub>1,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к контрольной группе; P<sub>2,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению группы сравнения к контрольной группе.



Таблица 3 - Экстрагенитальная патология у обследуемых пациенток

Соматические заболевания	Группы						P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
	Основная (n=100)		Сравнения (n=98)		Контроль. (n=50)				
	n	%	n	%	n	%			
ЖДА	28	28	18	18,4	8	16	0,151	0,156	0,897
Сердечно-сосудистые заболевания	11	11	14	14,3	4	8	0,630	0,773	0,401
Эндокринные нарушения, в т.ч. гестационный сахарный диабет	10	10	12	12,2	3	6	0,782	0,608	0,367
	5	5	6	6,1	2	4	0,972	0,891	0,576
Ожирение	9	9	11	11,2	4	8	0,777	0,918	0,744
Болезни верхних отделов органов дыхания	5	5	6	6,1	2	4	0,972	0,891	0,576
Тонзиллит	14	14	15	15,3	3	6	0,953	0,236	0,170
Гастрит, дуоденит	7	7	12	12,2	2	4	0,312	0,715	0,185
Итого	56	56	70	71,4	18	36	0,035	0,033	0,000

Примечание: P<sub>1,2</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к группе сравнения; P<sub>1,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к контрольной группе; P<sub>2,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению группы сравнения к контрольной группе.

После тщательного общеклинического обследования проводилось исследование структуры возбудителей. Чаще в моче беременных с ББУ высевалась моноинфекция. В случае сочетания 2-х и более микроорганизмов в зависимости от принадлежности их к первично, вторично или сомнительно патогенным возбудителям мочевой инфекции рассматривали микст инфекцию как результат загрязнения мочи во время её сбора или транспортировки.

В 10 наблюдениях при комбинации *Escherichia coli* с *Enterobacter spp.*, а также в 4 – при комбинации *S. saprophyticus* с *Klebsiella spp.*, признали вариант контаминации.

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% (рисунки 10, 11). Вторичные патогены обнаружены у 18% пациенток основной группы и 15,3% - в группе сравнения.

Сомнительные патогены высевались у 7,0% беременных основной группы и 6,1% - группы сравнения; уретрогенитальная флора встречалась у 3% основной группы и у 3,1% - группы сравнения.

Таким образом, можно сделать заключение, что ведущим микроорганизмом, высеивающимся при бактериологическом исследовании мочи у беременных обеих групп была *E. Coli* (70% и 72%, соответственно); (таблица 4).

В структуре возбудителей среди первичных патогенов *S. Saprophyticus* занимает одинаковые позиции (по 2% соответственно). Среди вторичных патогенов в основной группе лидировал *Enterobacter spp.* (6%) и *Klebsiella spp.* (4%), в группе сравнения данные микроорганизмы наблюдались

одинаково с *P. mirabilis.*, *Morganella*, *Haemophilus* spp. (у 2% и 1% соответственно).

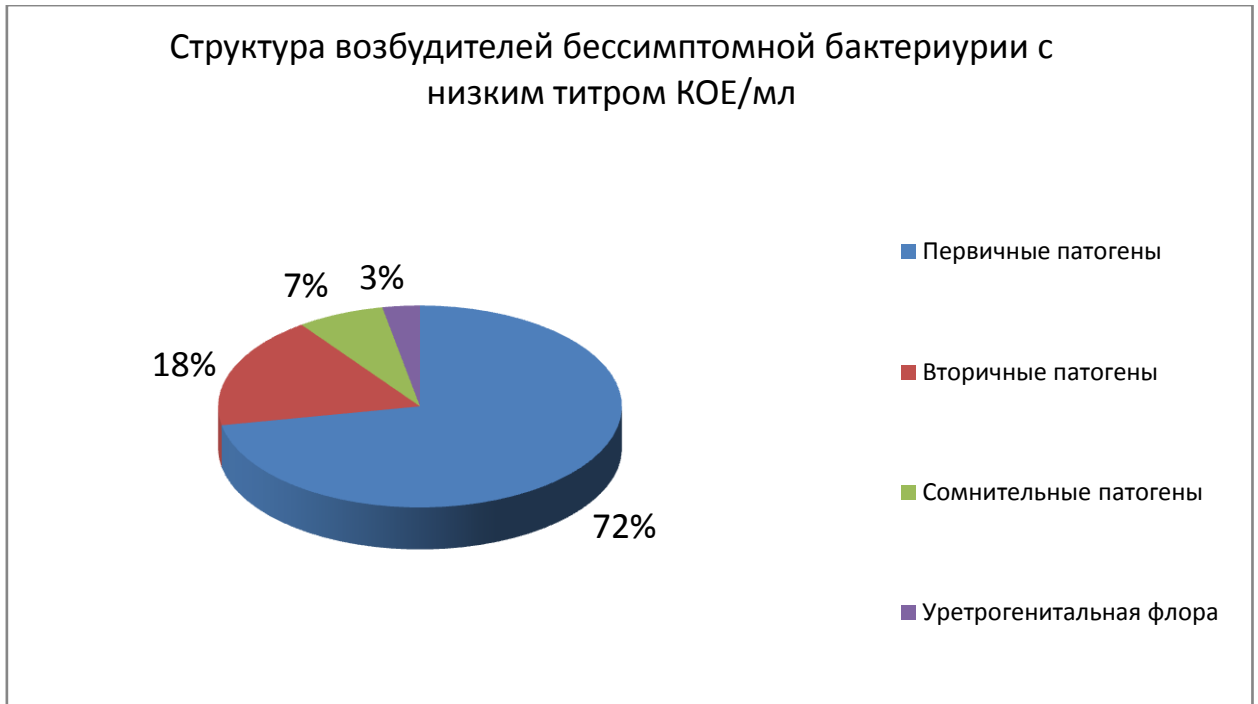


Рисунок 10 - Структура возбудителей бессимптомной бактериурии у беременных с низким диагностическим титром –  $10^3$ –  $10^4$  КОЕ/мл.



Рисунок 11 - Структура возбудителей бессимптомной бактериурии у беременных с высоким диагностическим титром -  $\geq 10^5$  КОЕ/мл

Таблица 4 - Структура возбудителей бессимптомной бактериурии у беременных

Степень патогенности возбудителя / Группы	Основная группа		Группа сравнения		P <sub>1,2</sub>
	N=100	%	N=98	%	
<b>Первичные патогены:</b>	<u>72</u>	<u>72</u>	<u>74</u>	<u>75,5</u>	<u>0,689</u>
E. coli	70	70	72	73,5	0,701
Staphylococcus. saprophyucus	2	2	2	2,05	0,628
<b>Вторичные патогены:</b>	<u>18</u>	<u>18</u>	<u>15</u>	<u>15,3</u>	<u>0,947</u>
Enterobacter spp.	6	6	2	2,05	0,292
Klebsiella spp.	4	4	1	1,02	0,377
Enterococcus spp.	3	3	1	1,02	0,628
Proteus vulgaris	1	1	2	2,05	0,986
Proteus mirabilis	1	1	1	1,02	0,486
Pseudomonas aeruginosa	1	1	1	1,02	0,486
Morganella morganii	-	-	2	2,05	0,468
Staphylococcus aureus	1	1	3	3,06	0,606
Corynebacterium spp.	1	1	1	1,02	0,486
Haemophilus spp.	-	-	1	1,02	0,486
<b>Сомнительные патогены:</b>	<u>7</u>	<u>7</u>	<u>6</u>	<u>6,1</u>	<u>0,970</u>
Streptococcus agalactiae	2	2	1	1,02	0,986
Candida albicans.	1	1	1	1,02	0,486
Staphylococcus spp.	1	1	1	1,02	0,486
Acinetobacter spp.	1	1	1	1,02	0,486
Pseudomonas spp.,	1	1	1	1,02	0,486
Sternotrophomonas maltophilia	1	1	1	1,02	0,486
<b>Урогенитальная флора:</b>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>3,06</u>	<u>0,697</u>
Gardnerella vaginalis	1	1	1	1,02	0,486
S. viridians group	1	1	1	1,02	0,486
Clostridium spp.	1	1	1	1,02	0,486

Факторы риска развития бессимптомной бактериурии были разделены на социальные и медицинские. К социальным факторам риска были отнесены низкий социальный уровень и хроническая никотиновая интоксикация. К медицинским факторам риска развития бессимптомной бактериурии отнесены имеющиеся в анамнезе инфекции мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз и специфический вагинит в анамнезе (до наступления настоящей беременности), врожденные пороки развития мочевыводящих путей, воспалительные заболевания органов малого таза (сальпингоофарит) до наступления беременности, мочекаменная болезнь в анамнезе. Факторы риска развития ББУ в основной группе и группе сравнения встречались достоверно (таблица 5) чаще (100% и 74±6,2% соответственно), чем среди пациенток контрольной группы (26±6,2%).

Таблица 5 - Факторы риска развития бессимптомной бактериурии

Факторы риска / группы	Группы						P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
	Основная (n=100)		Сравнения (n=98)		Контрольная (n=50)				
	n	%	n	%	n	%			
Социальные факторы риска развития бессимптомной бактериурии									
Низкий социальный уровень	22	22	18	18,4	4	8	0,646	0,057	0,152
Хроническая никотиновая интоксикация	20	20	21	21,4	9	18	0,942	0,942	0,784
Медицинские факторы риска развития бессимптомной бактериурии									
Предшествовавшие инфекции МВП	31	31	28	28,5	3	6	0,827	0,001	0,003
Бактериальный вагиноз	17	17	12	12,2	1	1,02	0,456	0,016	0,076
Специфический вагинит	13	13	11	11,2	-	-	0,869	0,018	0,035
Аномалии развития МВП	10	10	10	10,2	1	1,02	0,851	0,150	0,150
Воспалительные заболевания органов малого таза	6	6	8	8,16	1	1,02	0,752	0,494	0,263
Мочекаменная болезнь	1	1	2	2,04	-	-	0,986	0,723	0,791

Примечание: P<sub>1,2</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к группе сравнения; P<sub>1,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к контрольной группе; P<sub>2,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению группы сравнения к контрольной группе.

Таким образом, по возрасту и паритету родов группы были однородными. Экстрагенитальные заболевания имели место у всех женщин. В целом ЭГП встречалась чаще в основной группе (в 56 % наблюдений) и группе сравнения (в 70%), реже – в контрольной (36 %).

Ведущим микроорганизмом, высеивающимся при бактериологическом исследовании мочи у беременных обеих групп была *E. Coli* (70% и 72%, соответственно). Факторы риска развития ББУ в основной группе и группе сравнения встречались достоверно чаще (100% и 74±6,2% соответственно), чем среди пациенток контрольной группы (26±6,2%).

#### **4.2 Осложнения гестационного периода при бессимптомной бактериурии**

Проведенный анализ осложнений беременности показал (таблица 6), что в основной группе преобладали плацентарные нарушения - 21 случай (21%), встречающиеся в 2 раза чаще, чем в группе сравнения – 10 случаев (10,2%;  $p = 0,058$ ) и в 5 раз чаще, чем в контрольной - 2 случая (4±2,7%;  $p = 0,013$ ). В группах беременных с плацентарными нарушениями доля женщин, имеющих клинические ее проявления, составила 16 % и реализовалась в ЗРП I и II ст. В группе сравнения ЗРП не наблюдалась, в контрольной группе данное осложнение выявлено в 2% наблюдений. В динамике течения беременности риск самопроизвольного аборта в I триместре отмечался в группах с бессимптомной бактериурией: чаще в основной – 17 случаев (17%) и группе сравнения – 14 случаев (14,3%), чем у женщин контрольной группы – 1 случай (2%).

При этом у каждой второй пациентки, т.е. у 48 беременных, основной группы наблюдался рецидив угрозы самопроизвольного аборта; в контрольной группе это осложнение отмечено у 6 беременных, т.е. в 8,5 раза реже ( $p = 0,016$  и  $p = 0,040$ ).

Многоводие, как один из маркеров внутриутробной инфекции, выявлено у 17% основной группы, у 6,1% - группы сравнения ( $p = 0,030$ ) и лишь у 2% -

контрольной ( $p < 0,016$ ). Другие маркеры внутриутробной инфекции (низкая плацентация, пуповинный комплекс, кальцинаты в плаценте) имели место в основной группе в 14% наблюдений, в группе сравнения – в 6,1% и контрольной – в 2%.

Бессимптомная бактериурия осложнилась пиелонефритом в 18% наблюдений основной группы, у 4,1 % - группы сравнения. В контрольной группе пиелонефрит наблюдался у 1 женщины (2%). Статистически значимых различий в оценке отеков, вызванных беременностью, и преэклампсии в группах не выявлено.

Были изучены также характер и частота осложнений родов у женщин исследуемых групп (таблица 7). Дородовое излитие околоплодных наблюдалась у 39 (39%) наблюдаемых основной группы, у 22 (22,4%) - группы сравнения и у 2 (4%) - контрольной ( $p = 0,018$ ,  $p = 0,000$ ,  $p = 0,008$ ). Преждевременный разрыв плодного пузыря выявлен в 9,8 раз чаще при бессимптомной бактериурии в клинически незначимом титре, чем в контроле; в группе сравнения – в 5,6 раз чаще. Преждевременные роды наблюдались у 17% пациенток основной группы, группе сравнения - в 12,2%; в контроле - у 2% женщин.

Хориоамнионит возникал в основном у рожениц с преждевременными родами и длительным безводным промежутком: у 13% беременных с бессимптомной бактериурией в основной группе, у 4% беременных - в группе сравнения ( $p = 0,047$ ) и у 2% - в контроле ( $p = 0,059$ ). Гнойно-воспалительные заболевания после родов выявлены у 18 (18%) родильниц основной группы, у 6 (6,1 %) - группы сравнения и у 1 родильницы (2%) – в контроле. При этом лохиометра, фебрилитет имели место у 12% родильниц основной группы, у 4,1% - группы сравнения и у 2% - в контрольной. Эндометрит с выраженной клинической картиной наблюдался лишь в группах с бессимптомной бактериурией: у 6% - основной и у 2% - группы сравнения. Пиелонефрит родильниц был диагностирован впервые после родов у 6% наблюдаемых основной группы и у 1% - группы сравнения.

Таблица 6 - Осложнения беременности у женщин с преждевременными и срочными родами

Осложнения беременности	Группы						P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
	Основная (n=100)		Сравн. (n=98)		Контрол. (n=50)				
	n	%	n	%	n	%			
Плацентарные нарушения:	21	21	10	10,2	2	4	0,058	0,013	0,322
- ЗРП	16	16	10	10,2	1	2	0,319	0,023	0,142
- гипоксия плода	5	5	-	-	1	2	0,074	0,659	0,731
Угроза самопроизвольного аборта	17	17	14	14,3	1	2	0,741	0,016	0,040
Многоводие	17	17	6	6,1	1	2	0,030	0,016	0,479
Иные маркеры ВУИ	14	14	6	6,1	1	2	0,109	0,043	0,479
Гестационный пиелонефрит	18	18	4	4,1	1	2	0,004	0,012	0,856
Отеки, вызванные беременностью	5	5	4	4,1	2	4	0,975	0,891	0,677
Преэклампсия	6	6	6	6,1	1	2	0,794	0,494	0,479

Примечание: P<sub>1,2</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к группе сравнения; P<sub>1,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к контрольной группе; P<sub>2,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению группы сравнения к контрольной группе.



Таблица 7 - Осложнения родов и послеродового периода

Осложнения родов	Группы						P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
	Основная (n=100)		Сравнения(n=98)		Контроль. (n=50)				
	n	%	n	%	n	%			
Преждевременный разрыв плодного пузыря	39	39	22	22,4	2	4	0,018	0,000	0,008
Преждевременные роды	17	17	12	12,2	1	2	0,453	0,016	0,076
Хориоамнионит	13	13	4	40,1	1	2	0,047	0,059	0,856
ГВЗ после родов:	18	18	6	6,1	1	2	0,019	0,012	0,479
- лохиометра, резорб. лихорадка	12	12	4	4,1	1	2	0,075	0,081	0,856
- эндометрит	6	6	2	2	-	-	0,292	0,185	0,791
Пиелонефрит родильниц	6	6	1	1	-	-	0,130	0,185	0,731

Примечание: P<sub>1,2</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к группе сравнения; P<sub>1,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к контрольной группе; P<sub>2,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению группы сравнения к контрольной группе.

Таким образом, проведенный анализ осложнений беременности показал, что 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 (4%). В динамике течения беременности риск самопроизвольного аборта в I триместре отмечался в группах с бессимптомной бактериурией: чаще в основной (17%) и группе сравнения (14,3%), чем у женщин контрольной группы (2%). При этом у каждой второй пациентки основной группы наблюдался рецидив угрозы самопроизвольного аборта; в контрольной группе это осложнение отмечено в 8,5 раза реже. Многоводие, как один из маркеров внутриутробной инфекции, выявлено у 17% основной группы, у 6,1% - группы сравнения ( $p = 0,030$ ) и лишь у 2% - контрольной ( $p < 0,016$ ). Другие маркеры внутриутробной инфекции (низкая плацентация, пуповинный комплекс, кальцинаты в плаценте) имели место в основной группе в 14% наблюдений, в группе сравнения – в 6,1% и контрольной – в 2%. Бессимптомная бактериурия осложнилась пиелонефритом в 18% наблюдений основной группы, у 4,1% - группы сравнения. В контрольной группе пиелонефрит наблюдался у 1 женщины (2%). Статистически значимых различий в оценке отеков, вызванных беременностью, и преэклампсии в группах не выявлено. Преждевременный разрыв плодного пузыря выявлен в 9,8 раз чаще при бессимптомной бактериурии в клинически незначимом титре, чем в контроле; в группе сравнения – в 5,6 раз чаще. Преждевременные роды наблюдались в 8,5 раз чаще у пациенток основной группы, и в 6 раз чаще - группы сравнения, чем в контрольной. Гнойно-воспалительные заболевания после родов выявлены в 9 раз чаще в основной группе и в 3 раза чаще – группы сравнения, чем в контрольной. Пиелонефрит родильниц был диагностирован впервые после родов у 6% наблюдаемых основной группы и у 1% - группы сравнения.

### **4.3 Ультразвуковое исследование почек при бессимптомной бактериурии беременных**

Беременные, включенные в исследование, подвергались ультразвуковому исследованию почек. Согласно приказу МЗ РФ № 572-н от 01.11.2012 г. проводилось скрининговое ультразвуковое исследование мочевыводящей системы, а в сроке 20-24 недели беременности исследовались почки плода. При исследовании почек оценивали их количество, расположение, размер, форму, контуры, структуру паренхимы и чашечно-лоханочной системы. УЗИ позволяло выявить аномалии почек, наличие конкрементов, жидкостных и опухолевых образований, изменения вследствие хронических и острых патологических процессов.

Достоверных различий в оценке размеров, местоположения, формы почек и других структур (мочеточник и 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 выявлено у 37,0% беременных основной группы, у 34,7% группы сравнения и у (28,0%)- в контроле ( $p > 0,05$ ).

Расширение чашечно-лоханочной системы беременных исследуемых групп представлено на рисунках 12-17. Динамическое ультразвуковое исследование наряду с клиническими и лабораторными методами в комплексном обследовании беременных позволяло своевременно диагностировать или, наоборот, исключить формирование гестационного пиелонефрита.

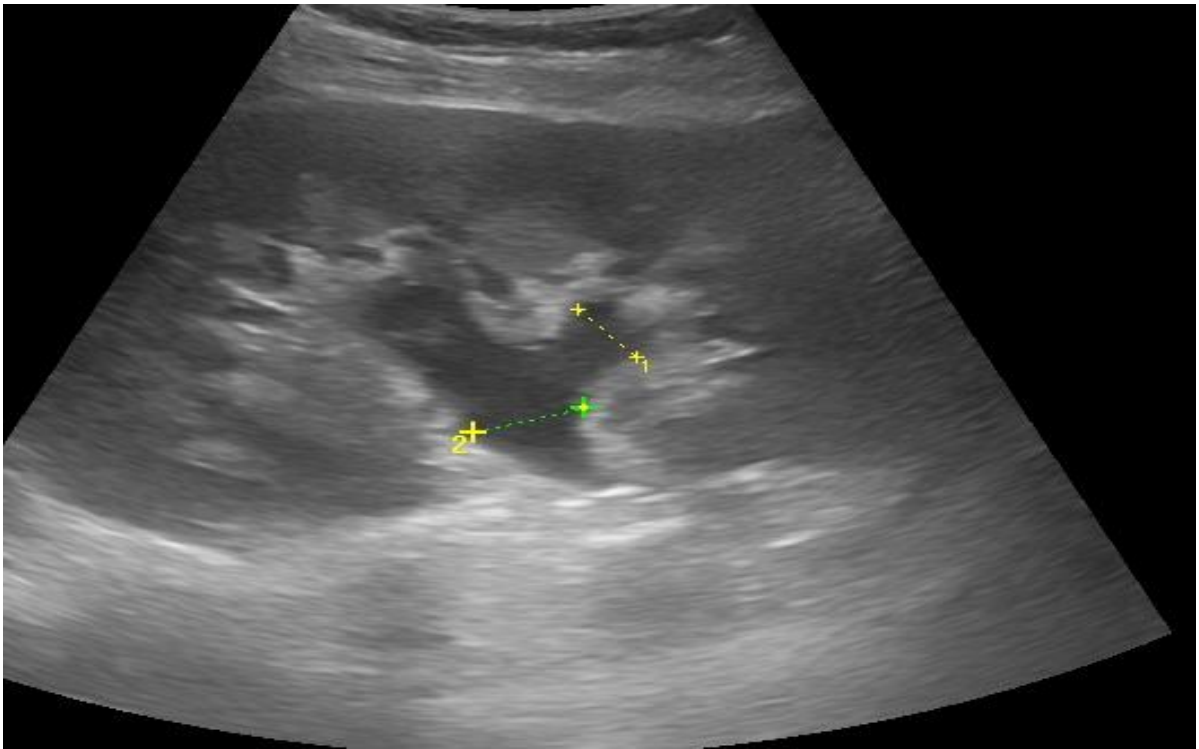


Рисунок 12 - Расширение полостной системы почки у беременной Ч. 32-х лет в сроке беременности 35 недель.

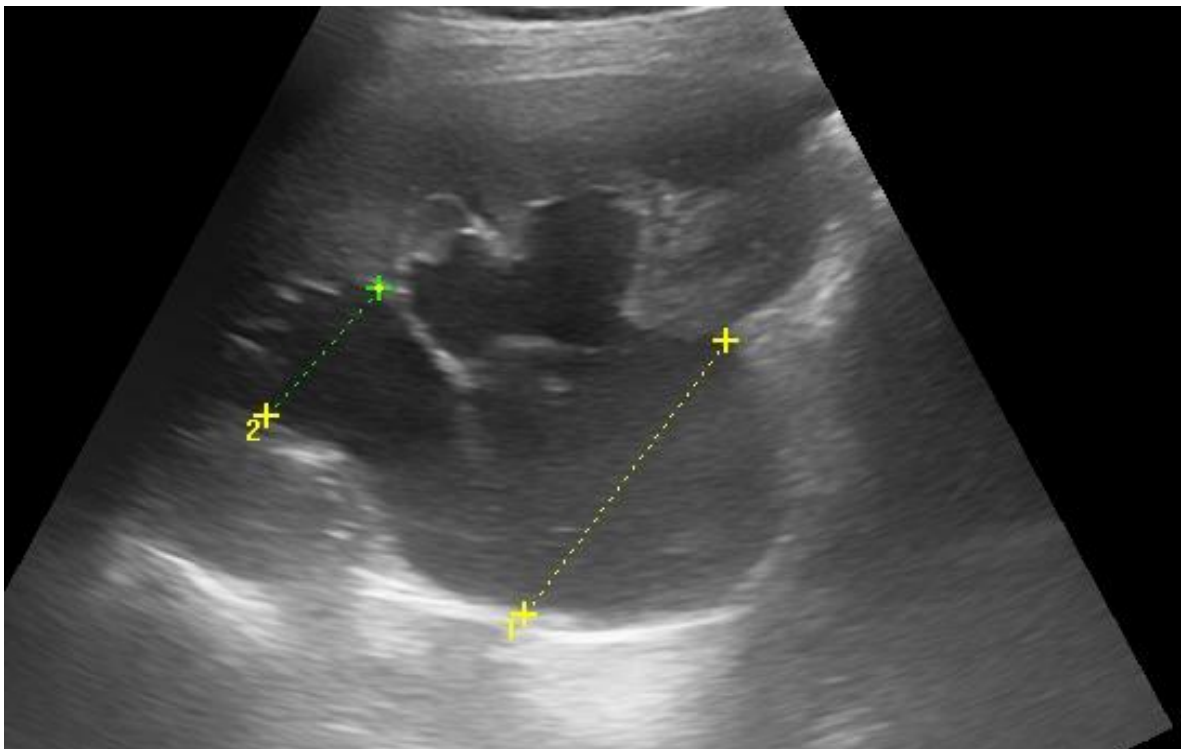


Рисунок 13 - Расширение полостной системы почки у беременной Д. 27-ми лет в сроке беременности 32 недели.

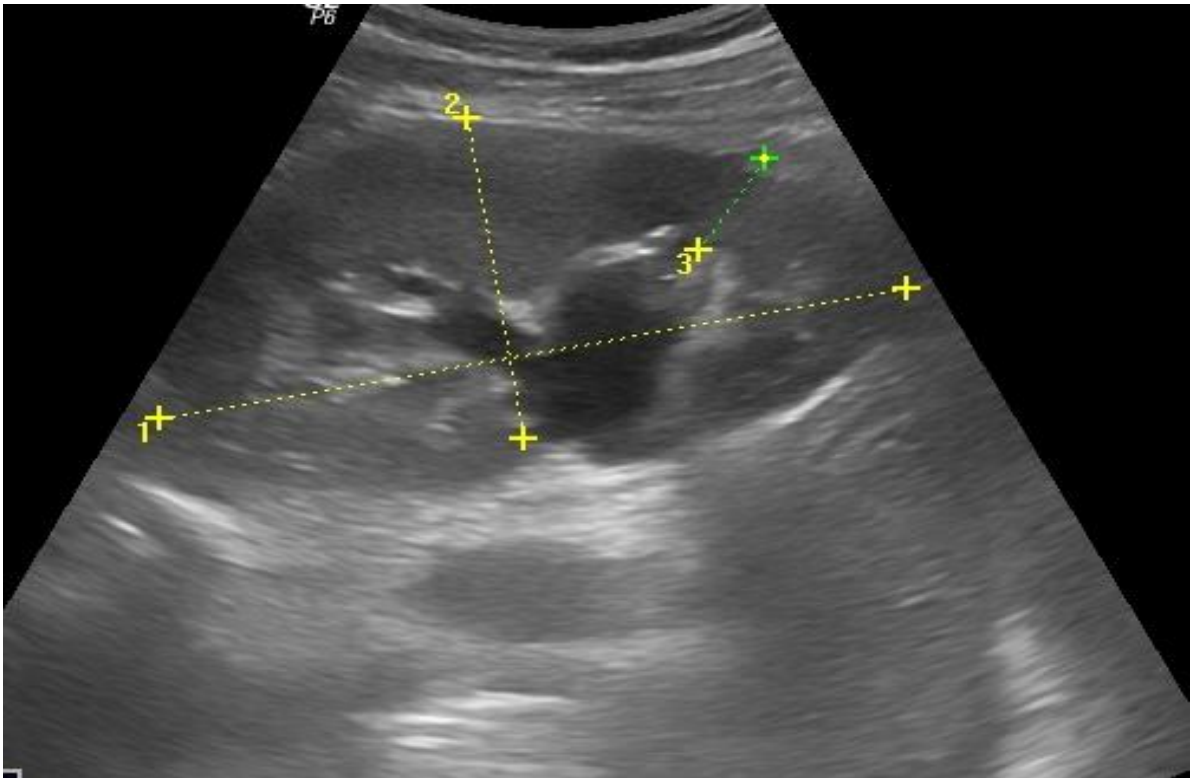


Рисунок 14 - Расширение полостной системы почки у беременной М. 36-ти лет в сроке беременности 24 недели.

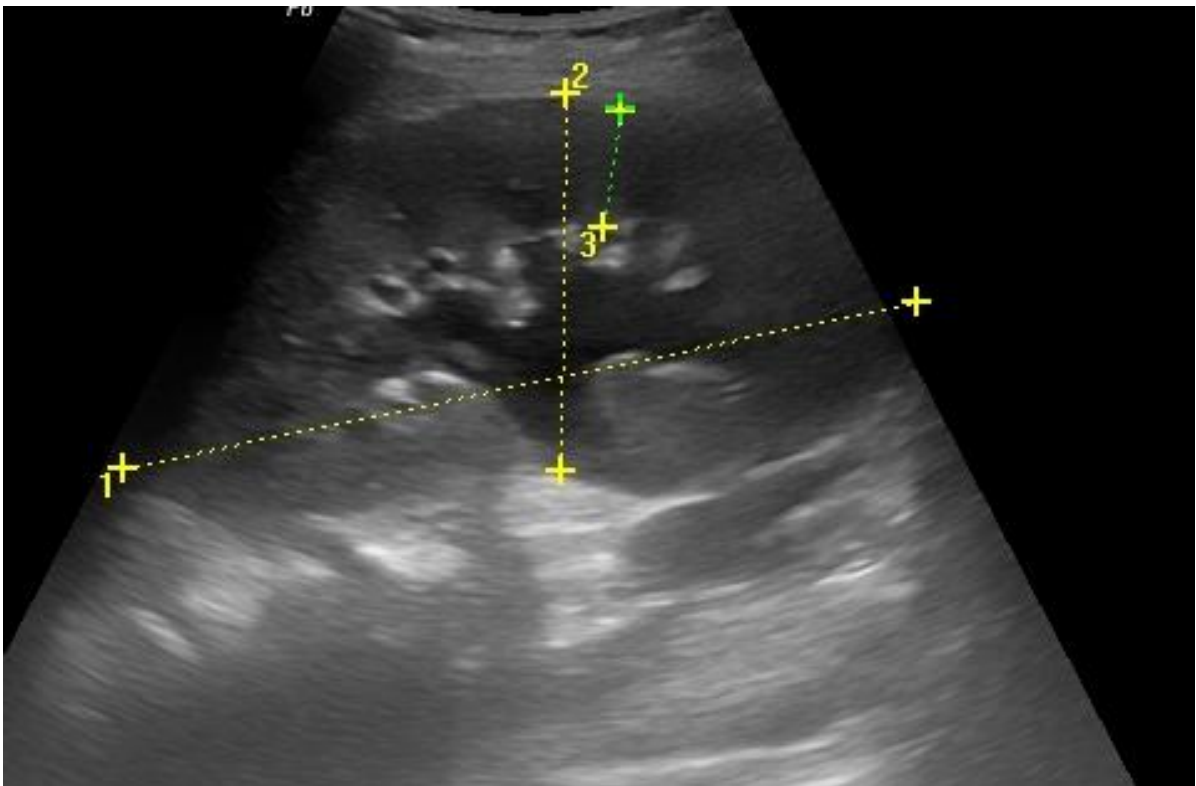


Рисунок 15 - Расширение полостной системы почки у беременной Т. 24-х лет в сроке беременности 24 недели.

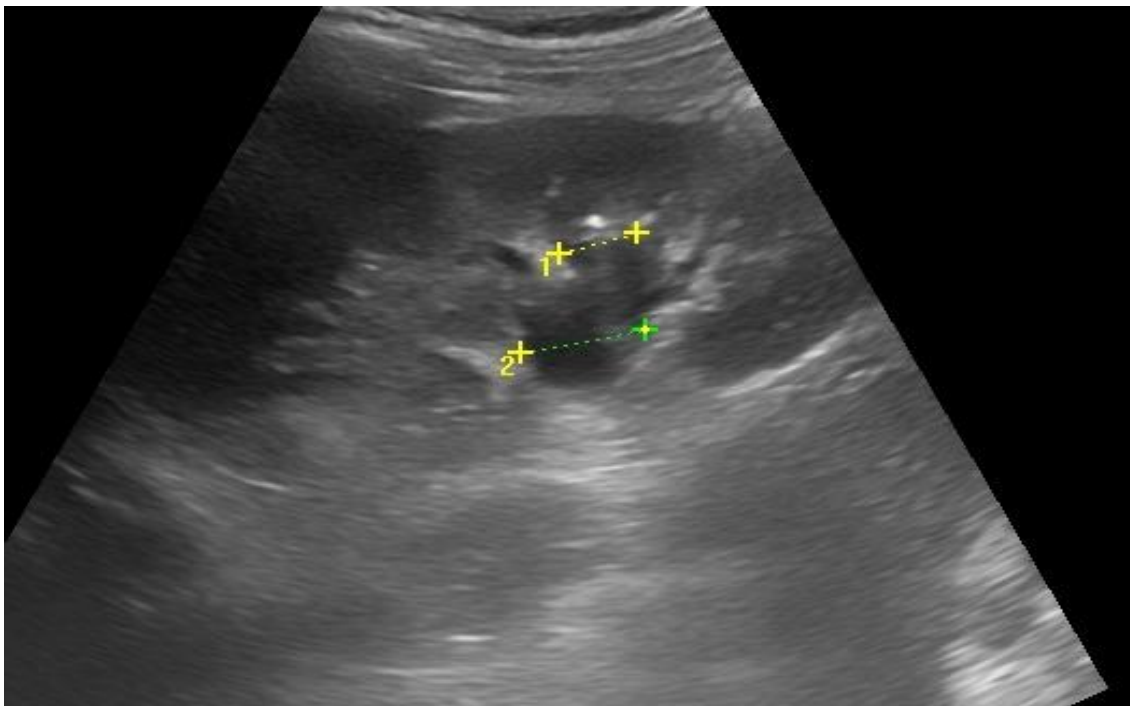


Рисунок 16 - Расширение полостной системы почки у беременной К. 25-ти лет в сроке беременности 29 недель.

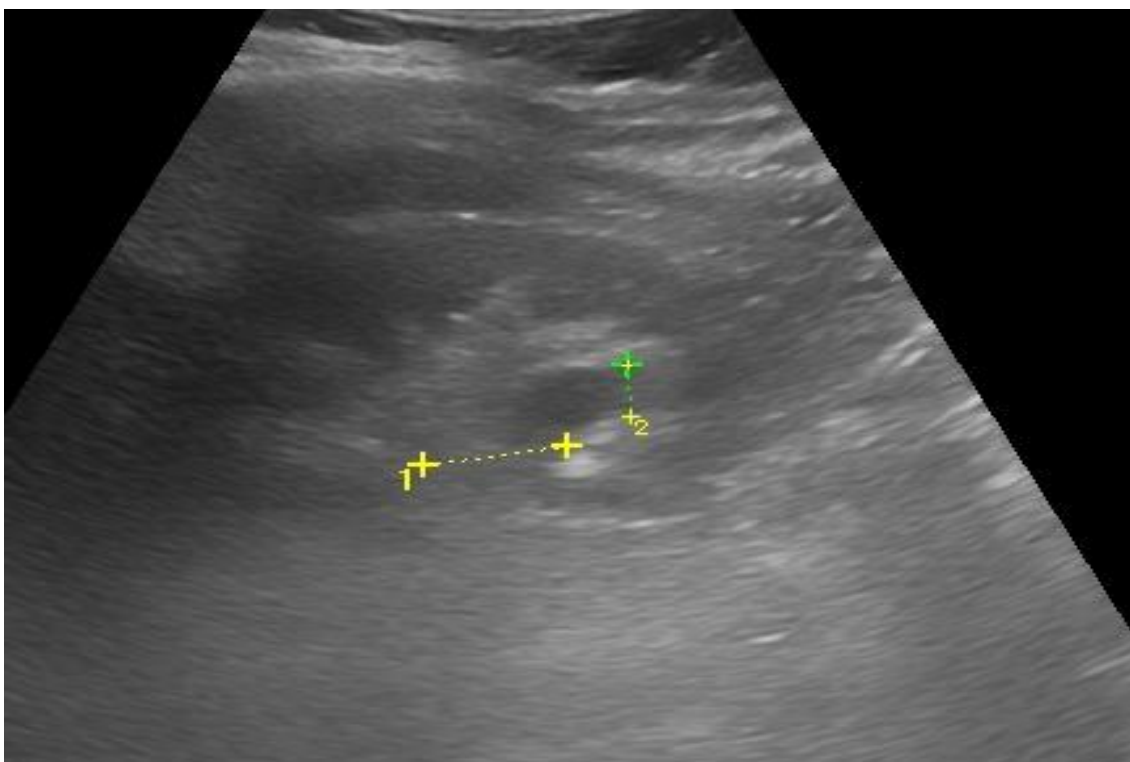


Рисунок 17 - Расширение лоханки и нижней чашки почки у беременной А. 25-ти лет в сроке беременности 19 недель.

Таким образом, достоверных различий в оценке размеров, местоположения, формы почек и других структур (мочеточник и мочевой

пузырь) 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 выявлено у 37,0% беременных основной группы, у 34,7% группы сравнения и у (28,0%) - в контроле, что не имело достоверных различий.

#### **4.4 Состояние новорожденных от матерей с бессимптомной бактериурией и патология плаценты**

Проведена оценка заболеваний новорожденных, рожденных от матерей, имеющих бессимптомную бактериурию. Также были оценены группы инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы новорожденных и в целом инфекции перинатального периода (P39.9).

У новорожденных от матерей с бессимптомной бактериурией основной инфекцией среди всех инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода была неонатальная инфекция мочевых путей (по МКБ-Х код P39.3). Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации преобладала у младенцев основной группы и диагностирована в 39% наблюдений основной группы, в 22,4% – группы сравнения и в 4% - контрольной ( $p=0,018$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,008$ ; таблица 8).

У всех новорожденных посев мочи проводился по всем имеющимся инструкциям, обязательно с определением чувствительности к антибиотикам. В посевах мочи в основном определялась кишечная палочка (34,0%), в 2-х наблюдениях обнаружена клебсиелла, в 1 – синегнойная палочка, в 1 – протей.

Течение инфекционно-воспалительного процесса в нижних отделах мочевой системы у новорожденных характеризовалась асимптомной бактериурией без лейкоцитурии и протекала без выраженных клинических симптомов. Проявлялась инфекция мочевой системы неспецифическими

признаками заболевания – симптомы интоксикации, субфебрилитет, слабое сосание, недостаточная прибавка массы, дисфункция кишечника.

Инфекции перинатального периода с установленной локализацией диагностировали у детей от рожениц с преждевременными родами и длительным безводным промежутком: в 13% наблюдений основной группы, в 4% - группы сравнения ( $p = 0,047$ ) и в 2% - контрольной ( $p = 0,059$ ). Пиелонефрит новорожденных с выраженной клинической картиной наблюдался лишь в группах с бессимптомной бактериурией: у 6% основной группы и у 2% - группы сравнения. В 4 наблюдениях основной группы выявлен омфалит (P38) и в 3 - была пиодермия новорожденных (P39.4). В группе сравнения в 2-х наблюдениях выявлен омфалит, в 1 – пиодермия новорожденных.

Таблица 8 - Заболевания новорожденных исследуемых групп

Заболевания новорожденных	Группы						P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
	Основная (n=100)		Сравнения (n=98)		Контроль (n=50)				
	n	%	n	%	n	%			
ИМВП без установленной локализации	39	39	22	22,4	2	4	0,018	0,000	0,008
Инфекции перинатального периода локализованные, в т.ч. пиелонефрит	13	13	4	40,1	1	2	0,047	0,059	0,856
Пиелонефрит новорожденных	6	6	1	1	-	-	0,130	0,185	0,731
Недоношенность	17	17	12	12,2	1	2	0,453	0,016	0,076
Гипоксия, асфиксия новорожденного	18	18	6	6,1	1	2	0,019	0,012	0,479

Примечание: P<sub>1,2</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к группе сравнения; P<sub>1,3</sub> - разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к контрольной группе; P<sub>2,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению группы сравнения к контрольной группе.



Недоношенных детей родилось у 17% женщин основной группы (в контроле – 2 %). Внутриутробная гипоксия и асфиксия новорожденных имели место у 18% новорожденных основной группы, у 6% - группы сравнения и у 2% - контрольной.

Следовательно, инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации у новорожденных выявлена в 9,8 раз чаще, чем в группе контроля при бессимптомной бактериурии даже при клинически незначимом титре, и в 5,6 раз чаще, чем в группе сравнения. В группе сравнения данное состояние новорожденного встречалось реже (12,2%).

При исследовании плацент нарушения васкуляризации ворсин были обнаружены в плацентах 19% рожениц основной группы, у 10,2% - группы сравнения и у 4% - контрольной. Площадь сечения капилляров была близка к норме при соответствующем сроке беременности, но отношение ее к общей площади ворсины достоверно ниже (в 1,7 раза), чем при беременности без бессимптомной бактериурии. Количество капилляров, расположенных субэпителиально, также уменьшено (33,8% по сравнению с 44,2% в контроле). Следовательно, при бессимптомной бактериурии может нарушаться процесс роста и васкуляризации ворсин, что препятствует осуществлению компенсаторно-приспособительных реакций с развитием хронической недостаточности плаценты, приводящей к ее клиническим проявлениям. Нарушение дифференциации ворсин хориона определялось у 16% женщин основной группы, у 8,2% - группы сравнения и у 4% - контрольной. При хронической плацентарной недостаточности часто наблюдаются сочетание циркуляторных нарушений (инфаркты, тромбозы межворсинчатых пространств и др.) с различными вариантами дисэмбриогенеза ворсинчатого хориона наряду с очагами их нормальной структуры и компенсаторно-приспособительными изменениями, дефекты прикрепления пуповины, воспалительные процессы.

Инфаркты и тромбозы межворсинчатого пространства были выявлены в плацентах у 17% женщин основной группы, у 8,2% - группы сравнения и у

2% - контрольной (таблица 9). Микроскопически были видны ложные и истинные инфаркты, афункциональные зоны, небольшие очаги некроза, незрелые ворсины без синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных почек, патологическая незрелость ворсин, диффузный склероз стромы ворсин, кровоизлияния и обширные инфаркты в различных сочетаниях от слабых изменений до выраженных компенсаторно-приспособительных реакций. При этом клинические проявления гипоксии плода не всегда были диагностированы.

Воспалительная инфильтрация в плодных оболочках и плацентах обнаружена у 18% женщин основной группы, у 8,2% - группы сравнения и у 4% - контрольной. Воспалительные изменения плаценты включали в себя следующие патоморфологические разновидности: плацентарный хориоамнионит, субхориальный и краевой интервиллузит. Воспалительная реакция была умеренно выражена, в частности лейкоцитарная инфильтрация. Лейкоциты определялись в базальной пластинке, межворсинчатом пространстве, стенках пупочных сосудов. Скопления лейкоцитов в пуповине и хориальной пластинке определялись и при длительных родах и при запоздалом вскрытии плодного пузыря. При инфекционном поражении последа часто наблюдались расстройства кровообращения, альтерация эпителия ворсин, продуктивное воспаление в строме ворсин и плодных оболочках.

Субхориальный плацентарный интервиллузит проявлялся концентрацией полиморфноядерных лейкоцитов по внутренней поверхности хориальной пластины. В отдельных случаях полиморфноядерные лейкоциты проникали в прилежащий слой фибриноида Лангханса и создавали морфологическую картину «краевого стояния лейкоцитов» в межворсинчатом пространстве. В других случаях присоединялось выпадение нитей фибрина с развитием картины фибринозно-лейкоцитарного интервиллузита в субхориальной зоне плаценты.

Всего патологических изменений в плаценте было обнаружено в основной группе в 5 раз и в группе сравнения в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе.

Таблица 9 - Патологические изменения плацентарной ткани у рожениц исследуемых групп

Патологические изменения плацентарной ткани	Группы						P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
	Основная (n=100)		Сравнения (n=98)		Контроль. (n=50)				
	n	%	n	%	n	%			
Нарушение васкуляризации ворсин хориона	19	19	10	10,2	2	4	0,121	0,025	0,322
Нарушение дифференциации ворсин хориона:	16	16	8	8,2	2	4	0,141	0,062	0,543
Инфаркты и тромбозы межворсинчатого пространства:	17	17	8	8,2	1	2	0,097	0,016	0,263
- инфаркты межворсинчатого пространства:	5	5	2	2	-	-	0,458	0,260	0,791
- тромбозы межворсинчатого пространства:	12	12	6	6,1	1	2	0,234	0,081	0,479
Воспалительная инфильтрация плодных оболочек	18	18	8	8,2	2	4	0,066	0,034	0,563
ВСЕГО (патологических изменений):	70	70	34	34,7	7	14	0,000	0,000	0,014

Примечание: P<sub>1,2</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к группе сравнения; P<sub>1,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению основной группы к контрольной группе; P<sub>2,3</sub> – разность достоверности рассчитана по отношению группы сравнения к контрольной группе.

Таким образом, инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации у новорожденных выявлена в 9,8 раз чаще, чем в группе контроля при бессимптомной бактериурии даже при клинически незначимом титре, и в 5,6 раз чаще, чем в группе сравнения. В группе сравнения данное состояние новорожденного встречалось значительно реже (12,2%).

При исследовании плацент патологических изменений в плаценте было обнаружено в основной группе в 5 раз и в группе сравнения в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе.

При наличии ББУ в клинически незначимых количествах ( $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл) осложнения течения беременности и родов наблюдаются достаточно часто, превышая показатели контрольной и группы сравнения. Это обусловлено с тем, что при бессимптомной бактериурии в количествах  $10^5$  КОЕ/мл проводится антибактериальная терапия, при этом в большинстве наблюдений достигается полная эрадикация возбудителей. При определении ББУ в клинически незначимых количествах ( $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл), по имеющимся инструкциям, не рекомендуется проведение антибактериальной или иной терапии, что может способствовать развитию инфекционного процесса и осложнений беременности.

Следовательно, проведенное исследование показало, что при бессимптомной бактериурии в «клинически незначимых количествах» ( $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл) осложнения гестации имеются в 3 раза чаще, чем у пациенток без ББУ, осложнения родов – в 7 раз, патологические изменения плацентарной ткани и плодных оболочек – в 5 раз. Чаще инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации у новорожденных выявлена в 9,8 раз при бессимптомной бактериурии в клинически незначимом титре, чем в группе контроля; в группе сравнения – в 5,6 раз чаще. Недоношенность наблюдалась у 17% младенцев основной группы.

## ГЛАВА 5

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛОЖЕННОГО АЛГОРИТМА И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИЕЙ

#### 5.1 Оценка эффективности предложенного алгоритма

На IV и III этапах исследования была проведена сравнительная характеристика эффективности предложенного нами алгоритма терапии ББУ. При создании алгоритма мы исходили из того, что наибольшей активностью в отношении *Escherichia coli* обладает препарат фурагин (4,8% резистентных штаммов), противопоказанный при беременности. Аминогликозид II поколения - гентамицин (6,0% резистентных штаммов) отнесен к группе C по FDA и также противопоказан к применению во время беременности. Антибиотикорезистентность к антибиотику группы производных фосфоновой кислоты фосфомицину составила 7,3%, однако данный препарат также относится по классификации FDA к группе C.

Достаточно высокая активность относительно *Escherichia coli* выявлена у цефалоспоринов III поколения - цефиксима (10% резистентных штаммов). К представителям цефалоспоринов III (цефотаксим) и II поколений (цефуроксим) у исследуемого штамма имеется относительно высокий уровень резистентности – 9,5% и 12,6% соответственно.

Антибиотикорезистентность к амоксициллин/клавулановой кислоте (ингибитор бета-лактамаз) составила 12,3%. Левофлоксацин (фторхинолон) имеет антибиотикорезистентность 87,4% и беременным не назначается. Антибиотикорезистентность к ко-тримоксазолу составила 20,3%, однако этот препарат также не применяется у беременных.

Самая высокая резистентность *Escherichia coli* выявлена к полусинтетическому пенициллину широкого спектра действия -

ампициллину (41,2% резистентных штаммов), что превосходит результаты различных микробиологических исследований (Капительный В.А. 2008; Лоран О.Б., 2004; Рафальский В.В., 2004)

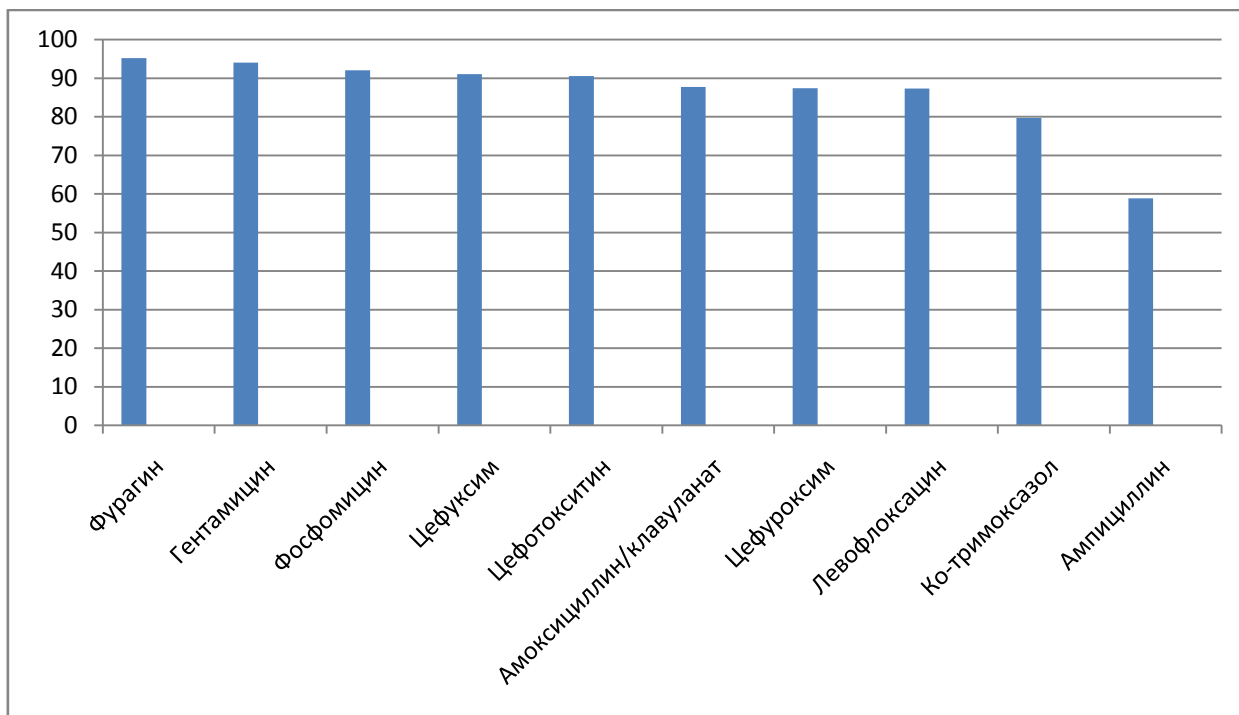


Рисунок 18 - Уровень чувствительности E. Coli к антибактериальным препаратам в группе беременных с бессимптомной бактериурией.

С учетом полученных данных резистентности к возбудителям ИМВП был сделан выбор препаратов для лечения бессимптомной бактериурии у беременных в пользу амоксициллин/клавуланата и цефиксима (рисунок -18).

Эффективность лечения оценивали по бактериологическому исследованию по следующим критериям: эрадикация возбудителя, персистенция инфекции, реинфекция. Первое посещение рекомендовано через 7-8 суток (после лечения), второе – через 28-35 суток. Под эрадикацией возбудителя понимали стерильные посевы мочи или наличие бактерий в моче в концентрации менее  $10^2$  КОЕ/мл.

Препараты, в пользу которых был сделан выбор (табл. 9), обладали достаточно эффективным показателем эрадикации возбудителя, который определялся после первого контрольного бактериологического исследования

посева мочи: амоксициллин/клавуланат (Аугментин) – 88%, цефиксим (Цефорал Солютаб) – 84%.

Под персистенцией инфекции понимали выявление того же возбудителя в моче в концентрации  $10^2$  КОЕ/мл и более. Персистенция возбудителя отмечена на  $7 \pm 1$  сутки после лечения у 12% беременных, пролеченных амоксициллин/клавуланатом (группа А1) и у 4% пациенток, принимавших цефиксим (группа Б1).

Под бактериологическим рецидивом понимали выявление того же возбудителя в моче в концентрации  $10^2$  КОЕ/мл и более при последующих визитах в динамике. Бактериологический рецидив отмечен у 6% беременных группы А1 и у 8% - группы Б1.

Реинфекция (обнаружение нового вида бактерий в моче в концентрации  $10^2$  КОЕ/мл и более во время любого посещения) 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.

Таблица 10 - Сравнение эффективности терапии бессимптомной бактериурии амоксициллин/клавуланатом (Аугментин) и цефаксимом (Цефорал Соллютаб)

Результаты лечения, лекарственные реакции	Группы								Достигнутый уровень значимости рассчитан между группами				
	А1		А2		Б1		Б2		P <sub>A1,A2</sub>	P <sub>A1,B1</sub>	P <sub>A1,B2</sub>	P <sub>B1,A2</sub>	P <sub>B1,B2</sub>
	Амоксициллин / клавуланат 625 мг 3р/с 7 дней		Амоксициллин/клавуланат 625 мг 3р/с 7 дней + проантоцианиды		Цефаксим 400 мг 1р/с 7 дней		Цефаксим 400 мг 1р/с 7 дней+ проантоцианиды						
	n=50	%	n=50	%	n=50	%	n=50	%					
Эрадикация возбудителя	44	88	49	98	42	84	50	100	0,117	0,773	0,035	0,036	0,010
Персистенция возбудителя	6	12	-	-	2	4	-	-	0,035	0,269	0,035	0,475	0,475
Бак. рецидив	3	6	1	2	4	8	-	-	0,610	1,000	0,241	0,359	0,126
Реинфекция	3	6	1	2	2	4	1	2	0,610	1,000	0,610	1,000	1,000
Нежелательные лекарственные реакции	5	10	2	4	1	2	-	-	0,433	0,207	0,066	1,000	1,000

Примечание:  $p_{1A,2A}$  – достигнутый уровень значимости рассчитан между группами А1 и А2;  $p_{A1,B1}$  - достигнутый уровень значимости рассчитан между группами А1 и Б1;  $p_{A1,B2}$  - достигнутый уровень значимости рассчитан между группами А1 и Б2;  $p_{B1,A2}$  - достигнутый уровень значимости рассчитан между группами Б1,А2;  $p_{B1,B2}$  - достигнутый уровень значимости рассчитан между группами Б1 и Б2.



Учитывая тот факт, что в соответствии с приказом МЗ РФ 572-н, терапия ИМВП, в т.ч. бессимптомной бактериурии, должна проводиться по деэскалационному подходу и с применением фитотерапии, а также учитывая, что эрадикация возбудителя в обеих группах была неполной, далее оценили эффективность этих же препаратов с последующим применением проантоцианидов, содержащихся в клюкве (таблица 10).

В широкой клинической практике достаточно часто для профилактики и комплексного лечения заболеваний мочевыводящих путей применяется экстракт клюквы крупноплодной. Клюква содержит комплекс проантоцианидинов, которые способствуют выведению патогенных бактерий из мочевыводящих путей, так как деформируют стенку бактерий и препятствуют прикреплению микробов к слизистой оболочке мочевого тракта.

В нашем исследовании применяли Журавит (свидетельство о государственной регистрации: № KZ. 16.01.78.003.E.003565.06.12 от 13.06.2012) - продукт в форме мягких капсул, содержащих экстракт клюквы крупноплодной. Оптимально подобранный состав с экстрактом плодов клюквы крупноплодной, стандартизованный по содержанию проантоцианидов, способствует улучшению функционирования мочевыделительной системы путем облегчения выведения из мочевыводящих путей бактерий. Проантоцианиды назначали первые 3 дня по 1 капсуле три раза в день, далее по 1 капсуле один раз в день.

Полная эрадикация возбудителя (отсутствие в моче бактерий до конца гестации) была получена в группах А2 и Б2, где антибактериальная терапия сопровождалась применением проантоцианидов, в 98% наблюдений (против 88,0% в группах А1 и Б1, когда проантоцианиды не применялись;  $p = 0,004$ ) (таблица 11).

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.

Таблица 11 - Сравнение эффективности терапии бессимптомной бактериурии антибактериальными препаратами в сочетании с проантоцианидами и без их применения

Результаты лечения / группы	Группа А1 + Б1		Группа А2+ Б2		Р
	n=100	%	n=99	%	
Эрадикация возбудителя	88	88	98	98	0,004**
Персистенция инфекции	4	4	-	-	0,132
Бактериологический рецидив	7	7	2	2	0,177
Реинфекция	5	5	-	-	0,072

Примечание:  $p_{A1+B1, A2+B2}$  – достигнутый уровень значимости рассчитан между объединенными группами А1+Б1 и А2+Б2; \*\* -  $p < 0,01$ .

Следовательно, отсутствие стойкого бактериального ответа наблюдалось у беременных с бессимптомной бактериурией 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, были созданы алгоритмы ведения беременных с ББУ в зависимости от количества высеваемых бактерий, наличия других факторов риска ББУ (рис. 13,14).

#### **Алгоритм ведения пациенток с бессимптомной бактериурией с титром бактерий $10^3$ - $10^4$ КОЕ в 1 мл**

При выявлении бессимптомной бактериурии  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл в сочетании с другими факторами риска проводилось тщательное наблюдение за беременной, в частности, использование экспресс-диагностики мочи тестами каждые 2 недели на фоне применения проантоцианидинов. При отрицательном экспресс-тесте продолжали исследование каждые 2 недели.

При положительном экспресс-тесте назначали антибактериальную терапию с последующим бактериальным посевом мочи через 7-10 дней. В дальнейшем, при получении нормального результата посева мочи (отсутствие роста бактерий), продолжали наблюдать беременную с определением экспресс-теста каждые 2 недели. При необходимости назначали в динамике бактериологическое исследование мочи (рисунок 19).

При положительном бактериальном посеве проводили курс альтернативной антибактериальной терапии с последующим контролем через 7-10 дней. При повторном положительном посеве проводили супрессивную терапию до родов и в течении двух недель после родов с ежемесячным бактериальным посевом. При отсутствии роста бактерий лечение антибиотиками не проводили, рекомендовали прием проантоцианидов.

#### **Алгоритм ведения пациенток с бессимптомной бактериурией с титром бактерий $10^5$ КОЕ в 1 мл**

При выявлении бессимптомной бактериурии в количестве  $10^5$  и более КОЕ/мл рекомендовалась антибактериальная терапия в течение 5 дней в сочетании с проантоцианидами. Фитотерапию рекомендовали проводить в течение месяца. Бактериологическое исследование мочи проводили через 7-10 дней. При отрицательном бактериологическом посеве назначали динамический контроль через 1 месяц (рисунок 20).

При персистенции инфекции, выявлении возбудителя в моче в концентрации  $10^3$  КОЕ/мл рекомендовался повторный курс альтернативной антибиотикотерапии в сочетании с проантоцианидами. Бактериальный посев выполнялся через 7-10 дней, при положительном посеве назначалась супрессивная терапия до родов и в течении 2 недель после родов с ежемесячным бактериологическим исследованием средней порции мочи на фоне применения проантоцианидов. При отрицательном посеве лечение

антибиотиками не проводили, рекомендовалось бактериологическое исследование через месяц и фитотерапия.

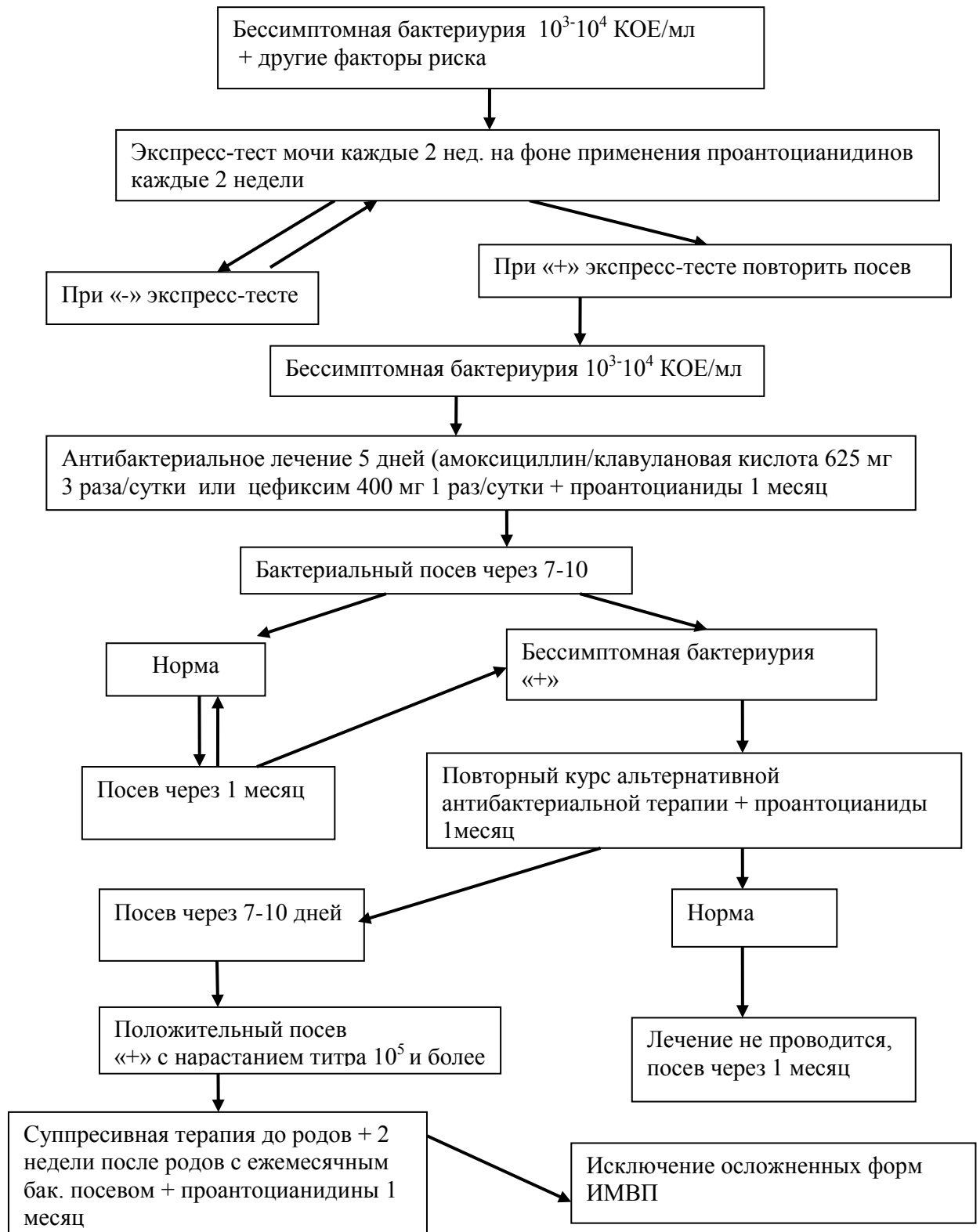


Рисунок 19 - Алгоритм ведения беременных с ББУ в количестве  $10^3-10^4$  КОЕ/мл.

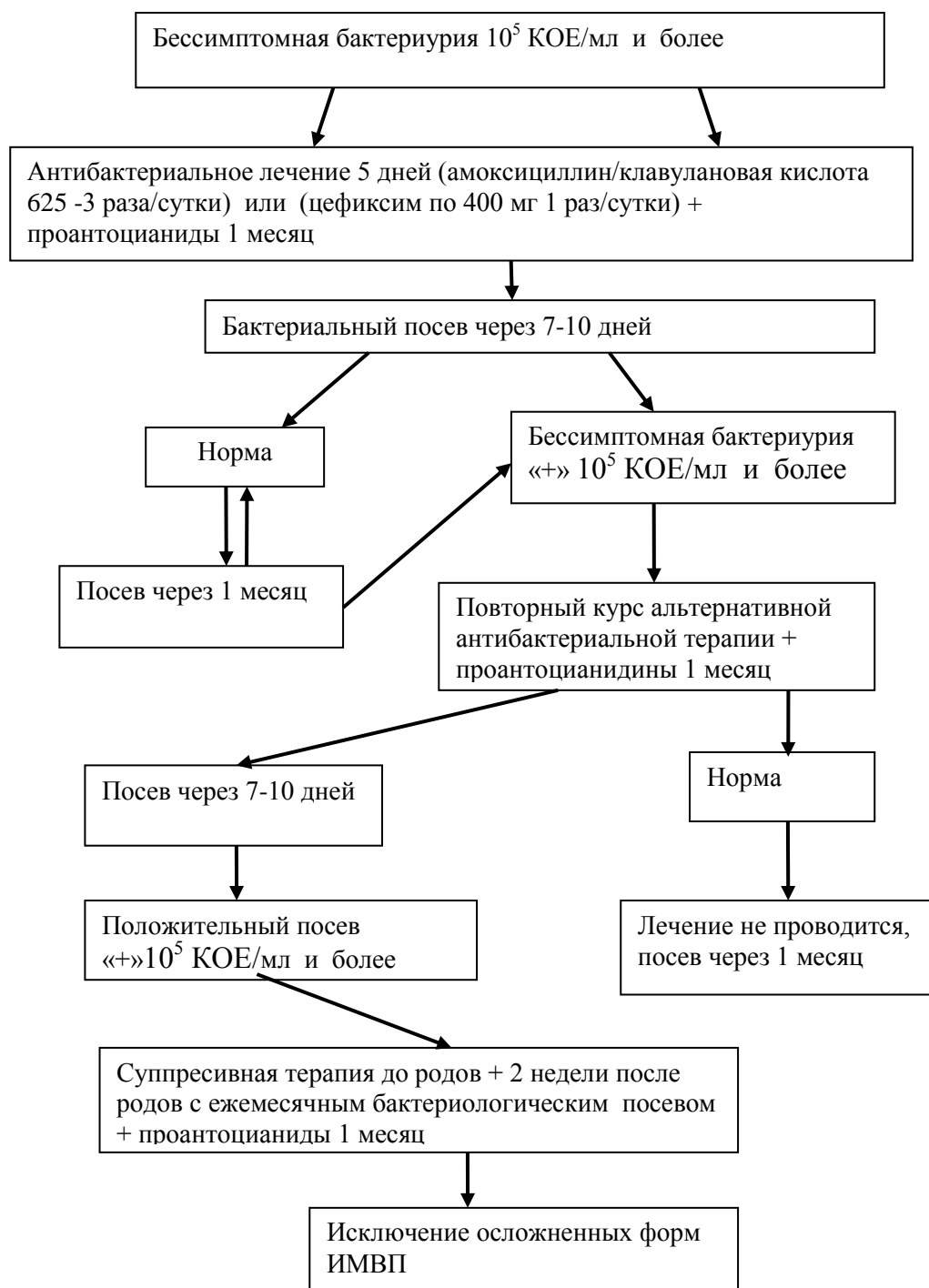


Рисунок 20 - Алгоритм ведения беременных с ББУ в количестве  $10^5$  и более КОЕ/мл.

## 5.2 Тактика ведения беременных с бессимптомной бактериурией

Проведен сравнительный анализ течения гестационного периода и перинатальных исходов у женщин, наблюдавшихся в рамках разработанного алгоритма, и женщин, наблюдавшихся по общепринятым стандартам в

женских консультациях. 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. Для оценки течения гестации и родов были проанализированы индивидуальные карты беременных и истории родов.

Анализ особенностей течения беременности и родов у пациенток клинических групп позволил выявить существенные различия (таблица 12) в динамике наблюдения.

Таблица 12 - Распределение осложнений беременности у пациенток клинических групп в динамике наблюдения

Осложнения гестации	В1 группа		В2 группа	
	n=30	P±m	n=30	P±m
Преэклампсия	3	10,0±5,5	7	23,3±4,7 p=0,006
Угроза самопроизвольного аборта	5	16,6±6,8	10	33,3±8,6 p=0,07
Многоводие	4	13,3±6,2	6	20,0±7,3 p=0,24
Иные маркеры ВУИ	1	3,3±3,3	4	13,3±6,2 p=0,08
Гипоксия плода	2	6,6±4,5	5	16,6±6,8 p=0,11
Задержка роста плода	1	3,3±3,3	2	6,6±4,5 p=0,08
Гестационный пиелонефрит	1	3,3±3,3	6	20,0±7,3 p=0,02
Отеки, вызванные беременностью	2	6,6±4,5	8	26,7±8,1 p=0,02
Всего осложнений беременности	19	63,3	48	160,0

Примечание: оценка значимости различий проводилась по отношению к группе В1.

Осложнениями гестации были преэклампсия, угроза самопроизвольного аборта, многоводие и другие маркеры внутриутробной инфекции, 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 преждевременными (3,3%) родами с благоприятными исходами для матери и плода. Масса тела недоношенных детей составляла в среднем 2450 г, все были переведены на второй этап выхаживания перинатального центра в удовлетворительном состоянии.

В группе В2 число срочных родов составило 90,1%, у 2 (6,6%) пациенток беременность закончилась преждевременными родами, у 1 (3,3%) – самопроизвольным абортom в сроке 12-13 недель. Один недоношенный новорожденный погиб в раннем неонатальном периоде (внутриутробная инфекция). В группе В1 фетоинфантильных потерь не было.

При анализе осложнений, возникших в родах и послеродового периода обращает внимание то, что основная их доля приходится на пациенток контрольной группы (таблица 13).

Таблица 13 - Осложнения родов и послеродового периода в динамике наблюдения

Осложнения родов	В1 группа		В2 группа	
	n=30	P±m	n=30	P±m
Преждевременное излитие околоплодных вод	5	16,6±6,8	11	36,7±5,6 p=0,041
Хориоамнионит	-	-	1	3,3±3,3
Фебрилитет, лохиометра	-	-	1	3,3±3,3
Эндометрит	1	3,3±3,3	2	6.6±4,5
Пиелонефрит родильниц	1	3,3±3,3	3	10,0±5,5
Цистит в послеродовом периоде	1	3,3±3,3	4	13,3±6,2 p=0,08
Всего осложнений родов	8	26,7±8,1	22	73,3±8,1 p=0,0003

Примечание: оценка значимости различий проводилась по отношению к основной группе.

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% (таблица 14). В результате новорожденных в состоянии гипоксии и асфиксии в группе В1 группе родилось в 2,7 раза меньше, чем в группе В2 ( $p=0,047$ ).

Таблица 14 - Оценка по шкале Апгар новорожденных, родившихся у беременных из групп В1 и В2

Оценка по шкале Апгар	В1 группа		В2 группа	
	n	$P\pm m$	n	$P\pm m$
8-10 баллов	27	$90,0\pm 5,5$	22	$73,3\pm 8,1$ $p=0,028$
6-7 баллов	3	$10,0\pm 5,5$	7	$23,4\pm 7,7$ $p=0,09$
5 баллов и ниже	-	-	1	$3,3\pm 3,3$
Всего родилось в асфиксии и гипоксии	3	$10,0\pm 5,5$	8	$26,7\pm 8,1$ $p=0,047$

Примечание: оценка значимости различий проводилась по отношению к основной группе.

Таким образом, течение беременности, родов и послеродового периода существенно зависит от правильно выбранной тактики ведения беременных с бессимптомной бактериурией. Разработанные алгоритмы сопровождения гестационного периода носят этапный характер и включают своевременную диагностику, динамический контроль, адекватное антибактериальное лечение и фитотерапию. Предложенный алгоритм ведения беременных с бессимптомной бактериурией оказался высокоэффективным. Благодаря тактическим, диагностическим и лечебным мероприятиям удалось снизить число осложнений беременности у беременных с бессимптомной бактериурией в 1,5 раза, частоту преждевременных родов - в 2 раза, репродуктивных потерь - в 1,7 раза, улучшить качество здоровья новорожденных.

С целью оптимизации ведения беременных с ББУ и оказания адекватной помощи при базовой женской консультации БУЗОО «ГКПЦ» г. Омска сформирована врачебная комиссия для выделения данной категории



пациенток (консультация уролога, сотрудника кафедры акушерства и гинекологии ПДО ОмГМА). Одной из эффективных организационных форм динамического скрининга беременных, профилактики основных осложнений гестационного процесса является стационар дневного пребывания на 20 коек. Деятельность всех подразделений осуществлялась при организационно-методической и консультативной помощи кафедры (заведующий – д.м.н. Е.Н. Кравченко).

На первом этапе работы в целях оптимизации ведения пациенток с факторами риска и выявленной ББУ проводилось углубленное клиническое изучение состояния мочевыделительной системы и перинатальной помощи этому контингенту, позволившее выявить основные проблемы в ее оказании, определить задачи и направление повышения качества планируемых мероприятий.

На следующем этапе была реорганизована система оказания методической и профилактической помощи матерям с ББУ и их новорожденным, при создании которой решались задачи реструктуризации службы и связи между ее элементами, разработки единых организационных и медицинских технологий.

В дальнейшем осуществлялось внедрение алгоритмов ведения беременных с бессимптомной бактериурией и их новорожденным, проводилась оценка их эффективности.

Алгоритмы реализовались в амбулаторно-поликлинических условиях: наблюдение беременных участковой акушерско-гинекологической службой женской консультации БУЗОО «ГКПЦ»; специализированный прием сотрудника кафедры акушерства и гинекологии последипломного образования и курса урологии ПДО; дневной стационар БУЗОО «ГКПЦ», где проводилось дополнительное лабораторное исследование и исследование функции почек пациентки, проводилось обучение контролю питьевого режима, выделенной жидкости и позиционной терапии; госпитализация в урологический стационар проводилась при необходимости уточнения

диагноза и стадии процесса, отсутствии эффекта от проводимой терапии, ухудшении состояния (снижение функции почек); госпитализация в акушерский стационар: при присоединении преэклампсии, ухудшении состояния плода, в 38 недель - для решения вопроса о методе родоразрешения. В педиатрическом стационаре БУЗОО «ГКПЦ» проводилось обследование новорожденных по показаниям и второй этап выхаживания детей от матерей с ББУ.

В практическую работу внедрены: система выявления факторов риска развития ББУ и пиелонефрита; биохимический скрининг; обследование (при необходимости) у уролога; ранний доплерометрический скрининг; алгоритм, определяющий тактику ведения беременных с ББУ. Реализованы новые управленческие и организационные решения с акцентом на совершенствование региональной программы ведения пациенток с ББУ:

1. Создание организационно-методического отдела по профилактике осложнений беременности при базовой женской консультации БУЗОО «ГКПЦ» г. Омска.

2. Организация постоянно действующего семинара, на котором представляется анализ работы ЛПУ родовспоможения по профилактике и лечению ББУ, проводится анализ недочетов ведения беременных и намечаются пути их преодоления.

3. Совершенствование диагностики ББУ и латентного пиелонефрита, организованное при базовой женской консультации отделения функциональной диагностики, микробиологической лаборатории – позволили осуществлять диагностику и оценку состояния мочевыводящей системы, в дневном стационаре реализовать современные методы курации.

Современными инновационными технологиями, внедренными в практику акушерской и неонатальной службы при ведении беременных с ББУ являлись: программа ведения беременных высокого риска; антенатальный сонографический и доплерометрический виды скрининга плацентарной недостаточности и ББУ; врачебная комиссия, определяющая

тактику ведения беременных с ББУ; мониторинг адекватного родоразрешения и ведения пациенток в послеродовом периоде; этапность ведения новорожденных (при необходимости).

В целом, комплекс мер организационного и медицинского характера определил неуклонное снижение осложненной инфекции мочевыводящих путей у беременных в г. Омске. Следует отметить, что на фоне стойкой тенденции к увеличению рождаемости в период с 2003 г. по 2013 г., увеличения показателя экстрагенитальной патологии, доля урологической патологии в ее структуре, а именно, неосложненных форм ИМВП, не повышается.

Сокращение оргауноносящих операций (нефрэктомий) в г. Омске явилось результатом работы по повышению качества медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам, укрепления материально-технической базы учреждений родовспоможения, обеспечению лекарственными средствами, совершенствованию подготовки и повышения квалификации медицинских кадров, обеспечения доступности высококвалифицированной специализированной медицинской помощи, внедрению новых медицинских технологий (стентирование, ЧПНС и др.) в урологическом отделении БУЗОО «ГК БСМП № 1» (рисунок - 21).

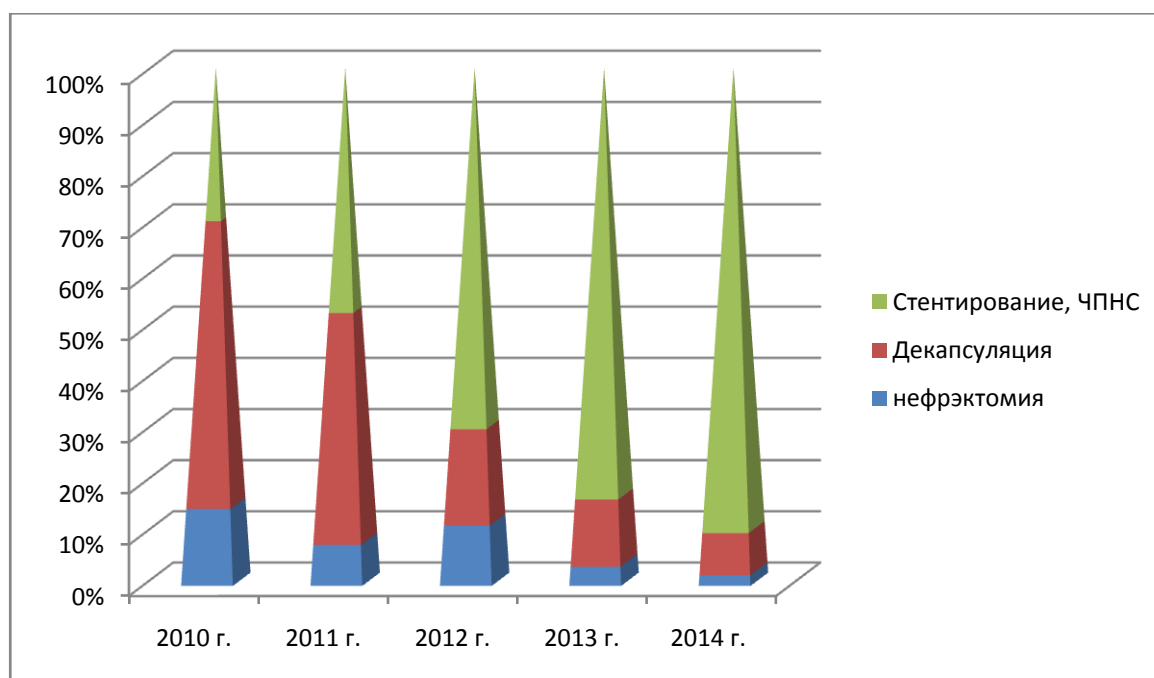


Рисунок 21 - Структура операций при проведении хирургического лечения по данным урологического отделения БУЗОО «ГК БСМП № 1».

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бессимптомная бактериурия является доклинической формой инфекции мочевыводящих путей и характеризуется упорным рецидивирующим течением, низкой долей самоизлечения, высоким риском развития осложнений со стороны матери, плода, новорожденного и вероятностью манифестации в симптоматическую форму инфекции мочевого тракта.

Исследования последнего десятилетия с наивысшим уровнем доказательности А установили, что лечение бессимптомной бактериурии с титром бактерий  $\geq 10^5$  КОЕ/мл в моче у беременных приводит к существенному снижению риска развития осложнений гестации [Козырев Ю.В. и соавторы Густоварова Т.А., Рафальский В.В., Довгань Е.В., 2012; Яковлев С.В., 2007; Smaill F., 2007;]. В то же время стандартный критерий - выделение микроорганизмов, в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл мочи – подвергается критике как чрезмерно строгий для беременных. Это мнение обосновано результатами немногочисленных исследований, согласно которым при выделении из мочи бактерий в количестве  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл также наблюдается увеличение акушерских, неонатальных и урологических осложнений [Гордовская Н.Б., 2008; Капительный В.А., 2008; Rafalskiy V. et.al., 2012].

Проблема бессимптомной бактериурии при беременности остается также актуальной ввиду того, что окончательно не отработаны единые алгоритмы ведения беременности и лечения данного состояния; недостаточно адекватно применяется своевременная микробиологическая диагностика, что способствует формированию осложненных форм пиелонефрита. Неоднозначно и мнение ученых относительно проведения антибиотикотерапии бессимптомной бактериурии при выделении из мочи микроорганизмов в количестве  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл. Актуальность проблемы заключается также и в достаточно высокой частоте рецидивов

бессимптомной бактериурии после элиминации бактерий, что является основанием для поиска более совершенных подходов к лечению ИМВП.

Целью настоящего исследования явилось улучшение исходов путем совершенствования системы наблюдения пациенток с бессимптомной бактериурией.

Проведенное нами ретроспективное исследование показало, что в г. Омске в период с 2003 г. по 2013 г. наметилась стойкая тенденция к увеличению рождаемости, сопровождающаяся увеличением показателя экстрагенитальной патологии, в структуре которой доля урологической патологии резкого повышения не имеет. Это обусловлено в большей степени улучшением диагностики, обоснованным лечением, включающим своевременную госпитализацию в специализированное урологическое отделение. Динамика показателя заболеваемости по болезням мочеполовой системы за 10 лет (в период с 2003 г. по 2013 г.) представлена следующим образом: в 2003 г. – 9,0 ‰; в 2004 г. – 9,6 ‰; в 2005 г. – 8,4 ‰; в 2006 г. – 8,5 ‰; в 2007 г. – 8,6 ‰; в 2008 г. – 8,6 ‰; в 2009 г. – 9,2 ‰; в 2010 г. – 9,6 ‰; в 2011 г. – 9,4 ‰; в 2012 г. – 9,4 ‰; в 2013 г. – 9,2 ‰ (годовая форма №32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» - федеральное государственное статистическое наблюдение, раздел «Заболевания и патологические состояния, предшествовавшие или возникшие во время беременности», строка 05 – Болезни мочеполовой системы, код по МКБ-Х – О-23).

В то же время по данным урологического отделения БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» частота осложненных форм пиелонефрита не снижалась и составляла более половины в отдельные годы (в 2008 г. - 52,5%, в 2010 г - 53,4% от числа всех поступивших женщин с гестационным пиелонефритом). Это послужило поводом, проанализировать факторы риска развития осложненных форм пиелонефрита, роль бессимптомной бактериурии в зависимости от титра колоний образующих единиц в их развитии, выявить дефекты наблюдения на

амбулаторном этапе.

При проведении исследования на данном этапе было выявлено, что большинство пациенток поступало в урологическое отделение БУЗОО «ГК БСМП №1» на 3-5 сутки от начала заболевания с осложненными формами пиелонефрита. Пациентки были в возрасте от 18 до 40 лет, медиана возраста составила  $25 \pm 0,49$  лет, преобладали первобеременные (83 женщины – 55,3%). Большая часть наблюдаемых имела беременность в сроке 22-28 недель – 61 пациентка (40,6%); в сроке 29-36 недель – 39 пациенток (26,0%), в сроке 16-21 недель – 36 пациенток (24,0%), до 16 недель – 8 пациенток (5,3%), в сроке 37-38 недель – 6 пациенток (4,0%).

Разделение инфекций на неосложненные и осложненные в реальной клинической практике часто бывает затруднительным [Сухих, 2009, Мухин, 2011]. Лишь при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи из почек или мочевого пузыря, структурных изменений в почках или мочевыводящих путях, а также серьезных сопутствующих заболеваний можно говорить о неосложненном течении инфекции МВП [Никольская 2014].

На основании проведенного исследования социального положения беременных с осложненными формами пиелонефрита было выявлено, что основную группу составили служащие (65 женщин – 43,3 %), затем следуют домохозяйки (33 женщины – 22,0 %), учащиеся и студенты (28 женщин - 18,7 %), рабочие (24 – 16 %).

К неблагоприятным социальным факторам были отнесены наличие в анамнезе хронической никотиновой интоксикации (53 женщины - 35,3 %), хронического алкоголизма (8 женщин - 5,3 %), наркомании (5 женщин - 3,3 %). Нами сделаны выводы о том, что чаще это обусловлено низким социальным статусом. К этой же группе пациентов были отнесены беременные женщины, не имеющие благоустроенного жилья (29 женщин – 19,3 %), беженки из стран СНГ без регистрации и разрешения на временное проживание (12 женщин - 8,0 %), социально дезадаптированные (4 женщины – 2,7 %). Лишь у 26,0% беременных (39 женщин) с пиелонефритом

неблагоприятных социальных факторов выявлено не было.

Медицинскими факторами риска развития пиелонефрита в наблюдаемых группах были: бессимптомная бактериурия в анамнезе – 28,9%, бактериальные вагинозы и вагиниты – 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%. На первом этапе проводилась диагностика пиелонефрита у беременных, основанная на наличии характерных клинических признаков и изменений в моче, выявлялась его форма (серозный или гнойный) и возможные осложнения пиелонефрита.

Клинические проявления осложненных форм пиелонефрита имели некоторые отличия от симптомов неосложненного пиелонефрита. Защитное напряжение мышц живота и поясницы на стороне поражения были характерны для осложненных форм пиелонефрита. Выраженность данного симптома коррелировала с давностью и тяжестью заболевания. Данный симптом был выявлен у 101 (67,3%) пациентки с острым пиелонефритом.

Для начального этапа дифференциации различных форм пиелонефрита применяли ультразвуковое исследование. Воспалительный процесс в почках подтверждали при наличии следующих симптомов: ретенция чашечно-лоханочной системы, отек паренхимы, изменение ее эхогенности, нарушение кортико-медуллярной дифференцировки, паранефральная экссудация и подвижность почки.

Ведущим фактором, приведшим к развитию пиелонефрита, а в дальнейшем и к его осложненным формам было наличие бессимптомной бактериурии у беременных. При этом наблюдались и дефекты оказания медицинской помощи, в том числе связанные и с нерегулярным посещением беременными женской консультации. К дефектам наблюдения были отнесены: однократное определение бессимптомной бактериурии в течение гестации без последующего контроля - у 35,3% женщин; отсутствие обследования и динамического контроля после проведенной терапии – у



8,6%; отсутствие лечения беременных с титром  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл – у 19,3%; неадекватная терапия бактериурии с титром  $10^5$  КОЕ (непродолжительные курсы – менее 5 дней) и пиелонефрита (курс лечения менее 7 дней) – у 36,8%.

Осложнения течения беременности при остром пиелонефрите были следующими: плацентарная недостаточность – у 42,1 % женщин, преэклампсия умеренная – у 21,1 %, самопроизвольный аборт – у 5,2 %, преждевременные роды – у 5,2 %.

Тяжелые осложнения заболеваний почек также имели место: синдром системной воспалительной реакции выявлен у 47,4 % беременных, сепсис – у 21,1% наблюдаемых, септический шок – у 18,4 %.

Клинико-лабораторными признаками ССВР были два и более из следующих: температура  $\geq 38^\circ\text{C}$  или  $\leq 36^\circ\text{C}$ , ЧСС  $\geq 90$ /мин, ЧД  $\geq 20$ /мин или гипервентиляция, лейкоциты крови  $> 12 \times 10^9$ /мл или менее  $4 \times 10^9$ /мл, при наличии незрелых форм  $> 10$  %. Сепсис также диагностировался согласно классификации ACC/SCCM (1992) при наличии очага инфекции и двух или более признаков ССВР. Диагноз септического шока ставился при признаках тканевой и органной гипоперфузии и наличии артериальной гипотонии, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов.

Операции, выполненные при неэффективности консервативной терапии и развитии гнойно-деструктивного воспаления, были следующими: иссечение карбункула почки – у 37 женщин (24,7 %) из числа всех поступивших с острым пиелонефритом, нефрэктомия – у 16 пациенток (10,7%). Остальным проводилось стентирование мочеточника.

Следовательно, у беременных с осложненным пиелонефритом, поступивших для лечения в урологическое отделение, часто наблюдались плацентарная недостаточность (у 42,1 % женщин), преэклампсия умеренная (21,1 %), самопроизвольный аборт (5,2 %), преждевременные роды (5,2 %). Операции, выполненные при неэффективности консервативной терапии и

развитии гнойно-деструктивного воспаления, были следующими: иссечение карбункула почки (24,7 %) и нефрэктомия (10,7%).

Анализ ситуации по распространенности патологии мочевыводящих путей в структуре экстрагенитальной патологии в городе 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 экстрагенитальной патологии, доля урологической патологии резкого повышения не имела. В то же время по данным урологического отделения БУЗОО «ГК БСМП №1» частота осложненных форм пиелонефрита не снижалась и составляла более половины в отдельные годы (в 2008 г. - 52,5%, в 2010 г – 53,4% от числа всех поступивших женщин с гестационным пиелонефритом). Это послужило поводом, проанализировать факторы риска развития осложненных форм пиелонефрита, роль бессимптомной бактериурии в зависимости от титра колоний образующих единиц в их развитии, выявить дефекты наблюдения на амбулаторном этапе.

К неблагоприятным факторам были отнесены наличие в анамнезе хронической никотиновой интоксикации (35,3%), хронического алкоголизма (5,3%), наркомании (3,3%). Были сделаны выводы о том, что чаще это обусловлено низким социальным статусом. К этой же группе пациентов были отнесены беременные 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 с пиелонефритом неблагоприятных социальных факторов выявлено не было.

Ведущим фактором, приведшим к развитию пиелонефрита, а в дальнейшем и к его осложненным формам было наличие бессимптомной бактериурии у беременных. При этом наблюдались и дефекты оказания медицинской помощи, в том числе связанные и с нерегулярным посещением беременными женской консультации. К дефектам наблюдения были

отнесены: однократное определение бессимптомной бактериурии в течение гестации без последующего контроля (35,3% женщин); отсутствие обследования и динамического контроля после проведенной терапии (8,6%); отказ от лечения беременных с титром  $10^2$ – $10^4$  КОЕ/мл (19,3%); неадекватная терапия бактериурии с титром  $10^5$  КОЕ (непродолжительные курсы – менее 5 дней) и пиелонефрита (курс лечения менее 7 дней) (36,8%). У беременных с осложненным пиелонефритом часто наблюдались плацентарная недостаточность (у 42, % женщин), преэклампсия умеренная (21,1%), самопроизвольный аборт (5,2%), преждевременные роды (5,2%). Операции, выполненные при неэффективности консервативной терапии и развитии гнойно-деструктивного воспаления, были следующими: иссечение карбункула почки (24,7 %) и нефрэктомия (10,7%).

Следовательно, организационные вопросы диагностики и лечения бессимптомной бактериурии требуют дальнейшего совершенствования и координации тактики ведения беременных врачами разных специальностей.

Для дальнейшего решения поставленных в исследовании задач проспективно обследовано 508 беременных, родоразрешенных в 2012-2013 годы в БУЗОО «ГКПЦ» г. Омска. В соответствии с приказом МЗ РФ 572н от 1 ноября 2012 г. "Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» для исключения ББ всем беременным женщинам однократно (после 14 недель) производился посев средней порции мочи на наличие бессимптомной бактериурии. Всего в БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска (главный врач Николаев С.В.) в 2012-2013 гг. было обследовано в бактериологической лаборатории 8001 беременная. У 2040 (25,5%) беременных была выявлена бессимптомная бактериурия. В открытое когортное проспективное исследование были включены 508 беременных, родоразрешенных в 2012-2014 г.г. Дальнейшее проспективное исследование проводилось в три этапа.

На первом этапе под проспективным наблюдением было 248

беременных, разделенных на 3 группы.

Основная группа - 100 пациенток с бессимптомной бактериурией 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 ББ  $10^5$  КОЕ/мл; пациентки обследовались согласно общепринятому определению понятия ББУ Американским обществом инфекционных болезней [Nicolle L. E., 2005] — выделение  $10^5$  и более бактерий в 1 мл мочи, полученной от лиц, не имеющих клинических симптомов инфекций мочевыводящих путей, 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 недель, 2-ой – в 23-24 нед. 3-й – в 33-35 нед.) ни разу не была диагностирована бессимптомная бактериурия.

На II этапе исследования проведена сравнительная оценка эффективности антибиотикотерапии ББ: группа А1 - 50 беременных получали амоксициллин+клавулановую кислоту (Аугментин - комбинированный препарат аминопенициллина и клавулановой кислоты - ингибитора бета-лактамаз) по 625 (500+125) мг в таблетках 3 раза в день в течение 7 дней и группа Б1 - 50 женщин принимали цефиксим (Цефорал Солютаб - полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения для приема 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 которые были включены беременные, получающие антибактериальные препараты в сочетании с проантоцианидами (экстракт клюквы).

На III этапе (n=60) осуществлялась оценка эффективности алгоритма ведения беременных с бессимптомной бактериурией.

Были получены следующие результаты: у 25,5% беременных (т.е. у каждой четвертой женщины из 8001 обследованных) диагностирована

инфекция мочевыводящих путей. Наиболее распространенной была бессимптомная бактериурия с титром  $10^3$ –  $10^4$  КОЕ/мл, составила 12,3%, с титром  $\geq 10^5$  КОЕ/мл – 11,3%. В целом бессимптомная бактериурия зарегистрирована у 23,6% обследованных путем скрининга (согласно приказу МЗ РФ № 572-н от 01.11.2012 г.). Клинически выраженная инфекция мочевыводящих путей впервые была диагностирована у 1,9% женщин. В процессе исследования мы опирались на постулат «При диагностике инфекций МВП прежде всего следует оценивать не критерий пиурии, а титр бактериурии» [Никольская 2014].

В моче беременных с ББУ чаще высевалась моноинфекция. В 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, - 23 с.]. В структуре возбудителей ББ основной группы и группы сравнения ведущими были первичные патогены – 72% и 75,5%, соответственно. Вторичные патогены обнаружены в 18% основной группы и в 15,3% - в группе сравнения. Сомнительные патогены высевались в 7,0% основной группы и в 6,1% - в группе сравнения. Уретрогенитальная флора встречалась у 3% основной группы и у 3,1% пациенток группы сравнения.

Ведущим микроорганизмом, высеиваемым при бактериологическом исследовании мочи у беременных в обеих группах, была *E. Coli*, что коррелирует с многочисленными предыдущими исследованиями [Логутова, 2012, Козырев, 2012, Никол, 2014]. В структуре возбудителей среди первичных патогенов *S. Saprophyucus* занимает одинаковые позиции. Среди вторичных патогенов в основной группе лидировал *Enterobacter spp.* (6%) и *Klebsiella spp.* (4%), в группе сравнения данные микроорганизмы наблюдались одинаково с *P. mirabilis.*, *Morganella*, *Haemophilus spp.* (высеивались у 1% - 2%).

При анализе данных получено, что число первородящих женщин в 1

основной группе достоверно не отличалось от уровня первородящих контрольной и группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Возраст женщин колебался от 18 до 45 лет. При оценке паритета родов среди первородящих основной группы и группы сравнения статистически значимых различий не было как среди первобеременных, так и повторнобеременных. В контрольной группе первобеременных было  $60 \pm 6,9\%$ , повторнобеременных первородящих -  $26 \pm 6,2\%$  ( $p > 0,05$ ), повторнородящих –  $40 \pm 6,9\%$ . Следовательно, по возрасту и паритету родов группы были однородными.

К факторам риска развития бессимптомной бактериурии были отнесены имеющиеся в анамнезе инфекции мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз и специфический вагинит, низкий социальный уровень, хроническая никотиновая интоксикация, врожденные пороки развития мочевыводящих путей, воспалительные заболевания органов малого таза, мочекаменная болезнь в анамнезе. Факторы риска развития ББ в основной группе и группе сравнения встречались достоверно чаще ( $100\%$  и  $74 \pm 6,2\%$  соответственно); табл. 3), чем среди женщин контроля.

Российское общество урологов, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Проблемная комиссия «Инфекция почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» научного совета по «Уронефрологии» РАМН и МЗ РФ в Российских национальных рекомендациях [2014] признают, что анаэробные бактерии крайне редко вызывают инфекционные процессы в почках. Хламидии, уреоплазмы не являются возбудителями пиелонефрита. Такие заболевания, как атрофический вагинит, заболевания, передаваемые половым путем (вызванные хламидиями, гонококками, герпес-вирусной инфекцией), а также кандидозный и трихомонадный вагинит, при которых также наблюдается учащенное мочеиспускание, не относят к инфекциям мочевых путей [2014].

В то же время результаты исследования Доброхотовой Ю.Э. с соавт. [2014] показали, что хронические воспалительные заболевания

мочевыводящих путей приводят к снижению количества лактобактерий во влагалище и тем самым способствует развитию бактериального вагиноза и вагинитов.

Экстрагенитальная патология выявлена у всех женщин основной и группы сравнения; в контрольной группе она наблюдалась значительно реже. Хроническая железодефицитная анемия выявлена у 28% пациенток основной группы, в группе сравнения - у 18,4%, в контроле - у 16% пациенток.

В целом в контрольной группе экстрагенитальная патология встречалась реже (36%), чем в группах женщин с бессимптомной бактериурией (56% и 70% соответственно).

Весьма значимое место ББУ занимает как фактор возникновения осложнений гестации: гестационный пиелонефрит, внутриутробные инфекции, плацентарная недостаточность, преэклампсия [Орджоникидзе, Прокопенко]. В то же время осложнения гестации могут усугубляться с выраженностью степени бессимптомной бактериурии: отеки, вызванные беременностью; СЗРП, расширение чашечно-лоханочной системы и т.д. [Безнощенко, kravchenko]

Так, 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 диагностировались клинические проявления плацентарных нарушений – СЗРП, гипоксия. Угроза самопроизвольного аборта в I триместре отмечалась в группах с бессимптомной бактериурией чаще (основная - 17%, сравнения - 14,3%), чем у женщин контрольной группы (2%). Следует отметить, что при этом у каждой второй 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 внутриутробной инфекции, выявлено у 17% основной группы, у 6,1% - группы сравнения ( $p = 0,030$ ) и

лишь у 2% - контрольной ( $p < 0,016$ ). Другие маркеры внутриутробной инфекции имели место в основной группе - в 14%, в группе сравнения у 6,1% и в контрольной – в 2% случаев.

Бессимптомная бактериурия осложнилась пиелонефритом в 18% наблюдений основной группы, в 4,1% - в группе сравнения, в контрольной - у 1 женщины (2%). Статистически значимых различий в оценке отеков, вызванных беременностью, и преэклампсии во всех исследуемых группах не выявлено.

Достоверных различий в оценке размеров, местоположения, формы почек и других структур мочевыводящей системы в исследуемых группах не обнаружено. Основным изменением при исследовании почек у беременных исследуемых групп было расширение чашечно-лоханочной системы. Выявленные у 37,0% женщин основной группы, у 34,7% - группы сравнения и у 28,0% - контрольной ( $p > 0,05$ ).

Были изучены характер и частота осложнений родов в наблюдаемых группах. Несвоевременное излитие околоплодных вод являлось пусковым моментом к преждевременным родам. В целом несвоевременное излитие вод наблюдалось в 39% наблюдений основной группы, в 22,4% – группы сравнения и в 4% - контрольной ( $p = 0,018$ ;  $p = 0,000$ ;  $p = 0,008$ ). Преждевременный разрыв плодного пузыря выявлен в 9,8 раз чаще при бессимптомной бактериурии в клинически незначимом титре, чем в группе контроля; в группе сравнения – в 5,6 раз. Преждевременные роды наблюдались у 17% наблюдаемых основной группы. В группе сравнения данное осложнение родов встречалось реже (12,2%), в контрольной группе – у 2% пациенток.

Хориоамнионит диагностирован в основном у рожениц с преждевременными родами и длительным безводным периодом: в 13% наблюдений с бессимптомной бактериурией в основной группе, в 4% - в группе сравнения ( $p = 0,047$ ) и в 2% - в контрольной ( $p = 0,059$ ). Гнойно-воспалительные заболевания после родов выявлены у 18% родильниц



основных групп, у 6% - группы сравнения и у 2% - в контрольной, лохиометра и фебрилитет выявлены у 12% родильниц основной группы, у 4,1% - группы сравнения и у 2% - контрольной. Эндометрит с выраженной клинической картиной наблюдался лишь в группах с бессимптомной бактериурией: у 6% - в основной и у 2% - в группе сравнения. Пиелонефрит родильниц был диагностирован у 6% основной группы и у 1% - группы сравнения. В контрольной группе пиелонефрита родильниц не наблюдалось.

Проведена оценка заболеваний новорожденных, рожденных от матерей, имеющих бессимптомную бактериурию. Также были оценены группы инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы новорожденных и в целом инфекции перинатального периода (P39.9).

У новорожденных от матерей с бессимптомной бактериурией основной инфекцией среди всех инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода была неонатальная инфекция мочевых путей (по МКБ-Х код P39.3). Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации преобладала у младенцев основной группы и диагностирована в 39% наблюдений основной группы, в 22,4% – группы сравнения и в 4% - контрольной ( $p=0,018$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,008$ ; таблица 8).

У всех новорожденных посев мочи проводился по всем имеющимся инструкциям, обязательно с определением чувствительности к антибиотикам. В посевах мочи в основном определялась кишечная палочка (34,0%), в 2-х наблюдениях обнаружена клебсиелла, в 1 – синегнойная палочка, в 1 – протей.

Течение инфекционно-воспалительного процесса в нижних отделах мочевой системы у новорожденных характеризовалась асимптомной бактериурией без лейкоцитурии и протекала без выраженных клинических симптомов. Проявлялась инфекция мочевой системы неспецифическими признаками заболевания – симптомы интоксикации, субфебрилитет, слабое сосание, недостаточная прибавка массы, дисфункция кишечника.

Инфекции перинатального периода с установленной локализацией диагностировали у детей от рожениц с преждевременными родами и длительным безводным промежутком: в 13% наблюдений основной группы, в 4% - группы сравнения ( $p = 0,047$ ) и в 2% - контрольной ( $p = 0,059$ ). Пиелонефрит новорожденных с выраженной клинической картиной наблюдался лишь в группах с бессимптомной бактериурией: у 6% основной группы и у 2% - группы сравнения. В 4 наблюдениях основной группы выявлен омфалит (P38) и в 3 - была пиодермия новорожденных (P39.4). В группе сравнения в 2-х наблюдениях выявлен омфалит, в 1 – пиодермия новорожденных.

Недоношенных детей родилось у 17% женщин основной группы (в контроле – 2 %). Внутриутробная гипоксия и асфиксия новорожденных имели место у 18% новорожденных основной группы, у 6% - группы сравнения и у 2% - контрольной.

Перинатальные осложнения при инфекциях МВП могут быть достаточно серьезными, что послужило основанием для создания в ряде зарубежных стран специальных программ по выявлению и лечению этой патологии среди беременных. В России в настоящее время подобные программы отсутствуют [Никол 2014].

Следовательно, инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации у новорожденных выявлена в 9,8 раз чаще, чем в группе контроля при бессимптомной бактериурии даже при клинически незначимом титре, и в 5,6 раз чаще, чем в группе сравнения. В группе сравнения данное состояние новорожденного встречалось реже (12,2%).

При ББУ отмечены весьма значимые патологические изменения плаценты: нарушение васкуляризации и дифференциации ворсин хориона, инфаркты, тромбозы межворсинчатого пространства, воспалительная инфильтрация в плодных оболочках.

Нарушения васкуляризации ворсин были обнаружены в плацентах 19% рожениц основной группы, у 10,2% - группы сравнения и у 4% -

контрольной. Площадь сечения капилляров была близка к норме при соответствующем сроке беременности, но отношение ее к общей площади ворсины достоверно ниже (в 1,7 раза), чем при беременности без бессимптомной бактериурии. Количество капилляров, расположенных субэпителиально, также уменьшено (33,8% по сравнению с 44,2% в контроле). Следовательно, при бессимптомной бактериурии может нарушаться процесс роста и васкуляризации ворсин, что препятствует осуществлению компенсаторно-приспособительных реакций с развитием хронической недостаточности плаценты, приводящей к ее клиническим проявлениям. Нарушение дифференциации ворсин хориона определялось у 16% женщин основной группы, у 8,2% - группы сравнения и у 4% - контрольной. При хронической плацентарной недостаточности часто наблюдаются сочетание циркуляторных нарушений (инфаркты, тромбозы межворсинчатых пространств и др.) с различными вариантами дисэмбриогенеза ворсинчатого хориона наряду с очагами их нормальной структуры и компенсаторно-приспособительными изменениями, дефекты прикрепления пуповины, воспалительные процессы.

Инфаркты и тромбозы межворсинчатого пространства были выявлены в плацентах у 17% женщин основной группы, у 8,2% - группы сравнения и у 2% - контрольной. Микроскопически были видны ложные и истинные инфаркты, афункциональные зоны, небольшие очаги некроза, незрелые ворсины без синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных почек, патологическая незрелость ворсин, диффузный склероз стромы ворсин, кровоизлияния и обширные инфаркты в различных сочетаниях от слабых изменений до выраженных компенсаторно-приспособительных реакций. При этом клинические проявления гипоксии плода не всегда были диагностированы.

Воспалительная инфильтрация в плодных оболочках и плацентах обнаружена у 18% женщин основной группы, у 8,2% - группы сравнения и у 4% - контрольной. Воспалительные изменения плаценты включали в себя

следующие патоморфологические разновидности: плацентарный хориоамнионит, субхориальный и краевой интервиллузит. Воспалительная реакция была умеренно выражена, в частности лейкоцитарная инфильтрация. Лейкоциты определялись в базальной пластинке, межворсинчатом пространстве, стенках пупочных сосудов. Скопления лейкоцитов в пуповине и хориальной пластинке определялись и при длительных родах и при запоздалом вскрытии плодного пузыря. При инфекционном поражении последа часто наблюдались расстройства кровообращения, альтерация эпителия ворсин, продуктивное воспаление в строме ворсин и плодных оболочках.

Субхориальный плацентарный интервиллузит проявлялся концентрацией полиморфноядерных лейкоцитов по внутренней поверхности хориальной пластины. В отдельных случаях полиморфноядерные лейкоциты проникали в прилежащий слой фибриноида Лангханса и создавали морфологическую картину «краевого стояния лейкоцитов» в межворсинчатом пространстве. В других случаях присоединялось выпадение нитей фибрина с развитием картины фибринозно-лейкоцитарного интервиллузита в субхориальной зоне плаценты.

Всего патологических изменений в плаценте было обнаружено в основной группе в 5 раз и в группе сравнения в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе.

Таким образом, II этап исследования показал, что при наличии ББ в клинически незначимых количествах ( $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл) в сочетании с другими сопутствующими факторами риска осложнения течения беременности и родов наблюдаются достаточно часто, значительно превышая показатели контрольной группы (в некоторых случаях и группы сравнения). Это обусловлено тем, что при бессимптомной бактериурии в количествах  $10^5$  КОЕ/мл и выше, по имеющимся методическим рекомендациям, проводится антибактериальная терапия; при этом в большинстве наблюдений достигается полная эрадикация возбудителей. При выявлении ББУ в клинически незначимых количествах ( $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл), по

имеющимся инструкциям, не рекомендуется проводить антибактериальную и иную терапию. Проведенное исследование показало, что при бессимптомной бактериурии в «клинически незначимых количествах» ( $10^3$ - $10^4$  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 плацентарной ткани и плодных оболочек – в 5 раз чаще. Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации у новорожденных выявлена также в 9,8 раз чаще при бессимптомной бактериурии в клинически незначимом титре, чем в группе контроля, в группе сравнения – в 5,6 раз чаще. Преждевременные роды имели место в 17% в основной группе.

На III этапе исследования провели сравнительную оценку эффективности антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии.

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%. С учетом полученных данных резистентности к возбудителям ИМВП был сделан выбор препаратов для лечения бессимптомной бактериурии у беременных: амоксициллин/клавуланат и цефиксим. Амоксициллин/клавуланат назначался по 625 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней; цефиксим - по 400 мг 1 раз в сутки также в течение 7 дней.

В последних Российских практических рекомендациях «Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов» [2014 Яковлев С.В.] отмечено, что исходя из анализа существующих публикаций, невозможно выделить наиболее оптимальный препарат для терапии бессимптомной бактериурии у беременных: в рекомендациях терапией выбора представлен

цефиксим, альтернативной терапией – амоксициллин/клавуланат.

Эффективность лечения оценивали по бактериологическому исследованию по следующим критериям: эрадикация возбудителя, персистенция инфекции, реинфекция.

В нашем исследовании помимо антибактериальной терапии применяли журавит [свидетельство о государственной регистрации: № KZ. 16.01.78.003.E.003565.06.12 от 13.06.2012] – продукт в форме мягких капсул, содержащих экстракт клюквы крупноплодной, в т.ч. проантоцианиды, способствующие нормальному функционированию мочевыделительной системы.

Препараты клюквы включены в клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, но с одной оговоркой: рекомендованы к применению те средства, которые продемонстрировали достоверную биологическую активность в моче [Винаров].

Полная эрадикация возбудителя (отсутствие в моче бактерий до конца гестации) была получена в группах А2 и Б2, где антибактериальная терапия 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.

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

При отрицательном экспресс-тесте продолжали исследование каждые 2

недели. При положительном экспресс-тесте назначали антибактериальную терапию с последующим бактериальным посевом мочи через 7-10 дней. В дальнейшем при получении нормального результата посева мочи (отсутствие роста бактерий) 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 антибактериальной терапии с последующим контролем через 7-10 дней. При повторном положительном посеве проводили супрессивную терапию до родов и в течение двух недель после родов с ежемесячным бактериальным посевом. При отсутствии роста бактерий лечение антибиотиками не проводили, рекомендовали прием проантоцианидинов.

При выявлении бессимптомной бактериурии в количестве  $10^5$  и более КОЕ/мл рекомендовалась антибактериальная терапия в течение 5 дней в сочетании с проантоцианидами (клюква). Фитотерапию рекомендовали проводить в течение месяца, бактериологическое исследование мочи - через 7-10 дней. При отрицательном бактериологическом посеве назначали динамический контроль через месяц. При персистенции инфекции, выявлении возбудителя в моче в концентрации  $10^5$  КОЕ/мл рекомендовался повторный курс антибиотикотерапии в сочетании с проантоцианидами. Бактериальный посев выполнялся через 7-10 дней; при положительном посеве назначалась супрессивная терапия до родов и в течение двух недель после родов с ежемесячным бактериологическим исследованием средней порции мочи на фоне применения проантоцианидов.

Проведен сравнительный анализ течения гестационного периода и перинатальных исходов у беременных, наблюдавшихся в рамках разработанного алгоритма, и у пациенток, наблюдавшихся по общепринятым стандартам в женских консультациях. Под наблюдением находились 30 беременных, имевших ББУ и наблюдающихся по предложенному алгоритму (В1 группа). В группу В2 были включены 30 беременных с ББУ,

наблюдавшихся на одном территориальном участке в условиях женской консультации по общепринятым стандартам. Для оценки течения гестации и родов проанализированы индивидуальные карты беременных и истории родов.

Анализ особенностей течения беременности у пациенток клинических групп позволил выявить существенные различия. Осложнениями гестации были преэклампсия, риск самопроизвольного аборта, многоводие и другие маркеры внутриутробной инфекции, гипоксия и СЗРП, гестационный пиелонефрит. Результаты 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 В1 группы закончилась срочными (93,4%) и преждевременными (6,6%) родами с благоприятными исходами для матери и плода. Масса тела недоношенных детей составляла в среднем 2450.0 г.; они были переведены на второй этап выхаживания в удовлетворительном состоянии. В группе В2 число срочных родов (90,1%) незначительно (статистически незначимо) отличалось от таковых группы В1, у 2 (6,6%) пациенток беременность закончилась преждевременными родами, у 1 (3,3%) – самопроизвольным абортom в сроке 12-13 недель. Имел место единичный случай гибели новорожденного в раннем неонатальном периоде (внутриутробная инфекция). В группе В1 фетоинфантильных потерь не было. Результат данного этапа исследования позволил подтвердить правильность выбранной тактики и эффективность предложенных алгоритмов ведения беременных при бессимптомной бактериурии, в рамках АТПК.

При анализе осложнений, возникших в родах и послеродовом периоде, обращает на себя внимание то, 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 клинических проявлений в группе В2 – 73,3%. Новорожденных в состоянии гипоксии и асфиксии в группе В1 родилось в



2,7 раза меньше, чем в группе В2 ( $p=0,047$ ).

Таким образом, течение гестационного процесса, родов и послеродового периода существенно зависит от адекватно выбранной тактики ведения беременных с бессимптомной бактериурией. Разработанные алгоритмы сопровождения гестационного периода носят этапный характер и включают своевременную диагностику, динамический контроль, адекватное антибактериальное лечение и фитотерапию. Алгоритм ведения беременных с бессимптомной бактериурией высокоэффективен. Благодаря тактическим, диагностическим и лечебным мероприятиям удалось снизить число осложнений беременности в группе женщин с бессимптомной бактериурией в 1,5 раза, частоту преждевременных родов - в 2 раза, репродуктивных потерь - в 1,7 раза.

В целом, целесообразность комплекса мер организационного и медицинского характера подтверждают стабильные показатели доли инфекций мочевыводящих путей у беременных в г. Омске в последние годы. Следует отметить, что наметившаяся стойкая тенденция к увеличению рождаемости (с 2003 г. по 2013 г.), сопровождается увеличением показателя экстрагенитальной патологии, в структуре которой доля урологической патологии не повышается, также не увеличивается доля осложненных форм ИМВП. Снижение заболеваемости ИМВП отразилось и на снижении показателей таких осложнений беременности как преэклампсия и преждевременные роды по городу. Доля преждевременных родов в г. Омске составляет 4,0%.

Сокращение органоуносящих операций (нефрэктомий) в г. Омске явилось результатом работы по повышению качества медицинской помощи беременным женщинам, роженицам, родильницам, а также благодаря укреплению материально-технической базы учреждений родовспоможения, обеспечению лекарственными средствами, совершенствованию подготовки и повышения квалификации медицинских кадров, обеспечению доступности высококвалифицированной специализированной медицинской помощью.



## 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, высеивающимся 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 триместрах.

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 7 дней на фоне применения проантонианидов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ББУ	– бессимптомная бактериурия
ВПР	– врожденные пороки развития
ВУИ	– внутриутробная инфекция
ДК	– диагностический коэффициент
СЗРП	– синдром задержки развития плода
ИМВП	– инфекции мочевыводящих путей
КОЕ/мл	– колониобразующие единицы в 1 мл
КПР	– компенсаторно-приспособительные реакции
КС	– кесарево сечение
КТГ	– кардиотокография
МВП	– мочевыводящие пути
ОАА	– осложненный акушерский анамнез
ОР, ОШ	– отношение рядов, отношение шансов
ПИОВ	– преждевременное излитие околоплодных вод
ПН	– плацентарная недостаточность
ППП	– патологический прелиминарный период
ПС	– перинатальная смертность
РНС	– ранняя неонатальная смертность
ССВР	– синдром системной воспалительной реакции
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭГП	– экстрагенитальная патология
ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела
ЦМВИ	– цитомегаловирусная инфекция
ЧЛС	– чашечно-лоханочная система

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство. Национальное руководство / ред. Э. К. Айламазян [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1197 с. – (Национальный проект "Здоровье")
2. Алиева Э. А. К вопросу о бессимптомной бактериурии у многорожавших женщин / Э. А. Алиева // Вестн. медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 3. – С. 113-116.
3. Аляев Ю. Г. Современные аспекты диагностики и лечения гестационного пиелонефрита / Ю. Г. Аляев, М. А. Газимиев, Д. В. Еникеев // Урология. – 2008. – № 1. – С. 1-7.
4. Анализ выделенной микрофлоры мочи беременных за 2003-2007 годы / В. В. Чернышев [и др.] // Тезисы 2 Конгресса акушеров-гинекологов, дерматовенерологов и урологов. – Новосибирск, 2009. – С.195-196.
5. Анализ разномодальных изменений параметров иммунитета в зависимости от клинического варианта не осложненного пиелонефрита во время беременности для его прогнозирования / С. В. Петров [и др.] // Иммунология. – 2014. – № 2. – С. 77-79.
6. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов : российские национальные рекомендации / Т. С. Перепанова [и др.]. – Москва, 2014. – 64 с.
7. Аполихина И. А. Генетическая предрасположенность к развитию неосложненных инфекций мочевыводящих путей и рефрактерного гиперактивного мочевого пузыря у женщин / И. А. Аполихина, П. В. Глыбочко, Т. А. Тетерина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 4. – С. 14-19.
8. Архипов В. Е. Бессимптомная бактериурия: как диагностировать и когда лечить? / В. Е. Архипов // Дневник Казанской медицинской школы. – 2014. – № 6 (5). – С. 37-39.

9. Архипов В. Е. Терапия инфекции нижних мочевых путей. Точка зрения клинического фармаколога / В. Е. Архипов // Вестн. семейной медицины. – 2012. – №1. – С. 10-11.
10. Бактериурия у беременных с хронической болезнью почек и осложнения в перинатальном периоде / И. Г. Никольская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 1. – С. 44-50.
11. Балан В. Е. Особенности терапии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин в возрастном аспекте / В. Е. Балан, Л. А. Ковалева // Вестн. семейной медицины. – 2012. – № 1. – С. 3-6.
12. Бальченкова Ю. П. Изменения биохимического гомеостаза при гестационном пиелонефрите / Ю. П. Бальченкова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. – № 5/6. – С. 143-146.
13. Барканова О. Н. Современные взгляды на антибактериальную терапию неосложненных инфекций мочевыводящих путей / О. Н. Барканова // Вестн. Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 4. – С. 108-113.
14. Батюшин М. М. Лейкоцитурия: вопросы дифференциальной диагностики / М. М. Батюшин, Д. Г. Пасечник, Л. А. Дударева // Consilium medicum. – 2012. – № 7. – С. 67-72.
15. Бачева И. В. Микробиологический пейзаж возбудителей гестационного пиелонефрита / И. В. Бачева // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 11. – С. 88-89.
16. Безнощенко Г. Б. Беременность и воспалительные заболевания мочевыводящей системы : учебное пособие для врачей, ординаторов, интернов и аспирантов / Г. Б. Безнощенко, С. Б. Новиков ; Омская гос. мед. акад. – Омск : УниПак, 2006. – 195 с.
17. Беременность и заболевания почек и мочевыводящих путей // Акушерство. Национальное руководство / ред. Э. К. Айламазян [и др.]. – Москва, 2009. – Гл. 43. – С. 681-710. – (Национальный проект "Здоровье").



- 18.Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов / Н. В. Орджоникидзе [и др.] ; под ред. Г. Т. Сухих. – Москва : Пресс-меню, 2009. – 432 с.
- 19.Беременность у женщин с трансплантированной почкой / Н. Ф. Кравченко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 1. – С. 40-47.
- 20.Бессимптомная бактериурия у беременных: распространенность, подходы к оптимизации антимикробной терапии / Ю. В. Козырев [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – № 4. – С. 2-4.
- 21.Боровкова Е. И. Вероятность развития осложнений беременности у женщин с избыточным весом и ожирением / Е. И. Боровкова, И. О. Макаров, М. А. Байрамова // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2011. – № 55. – С. 151-157.
- 22.Бут-Гусаим Л. С. Беременность и бессимптомная бактериурия / Л. С. Бут-Гусаим, А. Н. Нечипоренко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5 (23). – С. 246-248.
- 23.Вартанова А. О. Критерии прогнозирования исходов беременности, родов у пациенток с острым гестационным пиелонефритом : автореф дис. ... канд. мед. наук / А. О. Вартанова ; ГОУ ВПО Московская медицинская академия. – Москва, 2010. – 24 с.
- 24.Винаров А. З. Проантоцианиды клюквы – новый класс в профилактике рецидивирующего цистита / А. З. Винаров // Вестник семейной медицины. – 2012. – № 2. – С. 9-10.
- 25.Влияние беременности на прогрессирование компонентов метаболического синдрома/ И. О. Макаров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 20-29.
- 26.Влияние инфекции на инициацию родов плодом с экстремально низкой массой / Е. Н. Кравченко [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2012. – № 1. – С. 179-186.

27. Волгина Г. В. Бессимптомная бактериурия – современная тактика диагностики и лечения: (лекция) / Г. В. Волгина // Нефрология и диализ. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 6-14.
28. Вострикова Г. В. Факторы, оказывающие влияние на уровень развития недоношенных детей при рождении / Г. В. Вострикова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 714-719.
29. Выбор антимикробных препаратов при инфекции мочевыводящих путей / Т.С. Перепанова [и др.] // Урология. – 2012. – № 2. – С. 5-7.
30. Высоцких Т. С. Коррекция нарушений биоценоза влагалища при лечении гестационного пиелонефрита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Высоцких. – Самара, 2008. – 25 с.
31. Гестационный пиелонефрит: тактика антибактериальной терапии / А. А. Балущкина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 1. – С. 34-40.
32. Говоруха И. Т. Факторы риска развития пиелонефрита у беременных с бессимптомной бактериурией / И. Т. Говоруха, Т. А. Степаненко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 16-18.
33. Гордовская Н. Б. Бессимптомная бактериурия у беременных: диагностика и лечение / Н. Б. Гордовская, Ю. В. Коротчаева // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 30. – С. 57-60.
34. Гордовская Н. Б. Бессимптомная бактериурия: подходы к диагностике и лечению у беременных / Н. Б. Гордовская, Ю. В. Коротчаева // Современная медицинская наука. – 2012. – № 1. – С. 63-71.
35. Гордовская Н. Б. Терапевтическая тактика при выявлении бессимптомной бактериурии у женщин / Н. Б. Гордовская // Клиницист. – 2008. – № 4. – С. 57-60.
36. Диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний почек у беременных / Е. Н. Кравченко [и др.] // Актуальные проблемы, медицинские и организационные технологии охраны репродуктивного здоровья семьи. – Иваново, 2012. – С. 102-107.

37. Диагностика и лечение болезней почек : руководство для врачей / Н. А. Мухин [и др.]. – Москва : Гэотар-Медиа, 2011. – 383 с.
38. Диагностическая тактика при гнойном гестационном пиелонефрите / О. И. Братчиков [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 3. – С. 97-104.
39. Дивакова Т. С. Эффективность лечения беременных с пиелонефритом канефроном / Т. С. Дивакова, Л. Д. Ржеусская // Охрана материнства и детства. – 2008. – № 1. – С. 111-115.
40. Доброхотова Ю. Э. Профилактика развития бактериального вагиноза, вагинита и обострения воспалительного процесса у женщин с хроническим воспалительным процессом мочевыводящих путей / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, Р. Ф. Нуруллин // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 50-53.
41. Довлатян А. А. Интенсивная терапия при осложненных формах гнойного пиелонефрита беременных / А. А. Довлатян // Урология. – 2008. – № 2. – С. 10-14.
42. Довлатян А. А. Оперативное лечение гнойного пиелонефрита беременных в свете отдаленных результатов / А. А. Довлатян // Урология. – 2008. – № 1. – С. 7-1.
43. Железодефицитные состояния у беременных с хроническим пиелонефритом / Е. Н. Коноводова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 1. – С. 22-29.
44. Жигунова А. К. Применение уроантисептиков при лечении заболеваний мочевыделительной системы в период беременности / А. К. Жигунова // Здоровье женщины. – 2013. – № 4. – С. 68.
45. Журавлев В. Н. Объективизация диагностики острого гестационного пиелонефрита / В. Н. Журавлев, М. А. Франк, Д. В. Петров // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89. № 3. – С. 257-261.
46. Журавлев В. Н. Организация специализированной медицинской помощи беременным с острым пиелонефритом / В. Н. Журавлев //

- Казанский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 485-491.
47. Зефирова Т. П. Акушерские аспекты инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей / Т. П. Зефирова // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 38-43.
48. Значение эндогенной интоксикации в патогенезе плацентарной недостаточности при угрожающем аборте и экстрагенитальных заболеваниях у беременных / Н. А. Ляличкина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12-1. – С. 96-99.
49. Зулкарнеева Э. М. Бессимптомная бактериурия у беременных / Э. М. Зулкарнеева // Журн. акушерства и женских болезней. – 2010. – № 6. – С. 101-107.
50. Инфекции мочевыводящих путей при беременности / И. Г. Никольская [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 3. – С. 34-50.
51. Информационные параметры скорости артериального кровотока почек для систем диагностики гестационного пиелонефрита / С. В. Петров [и др.] // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника. Медицинское приборостроение. – 2014. – № 2. – С. 108-112.
52. Исследование цитокинового статуса при лечении серозного пиелонефрита во время беременности для поддержки принятия решений / С. В. Петров [и др.] // Известия Юго-Западного государственного университета. – 2012. – № 4. – С. 56-60.
53. К вопросу о предикаторах течения острого гестационного пиелонефрита / П. В. Глыбочко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2006. – № 1. – С. 51-55.
54. Казак Ю. В. Пути коррекции эндотоксикоза у беременных с острыми пиелонефритами / Ю. В. Казак, О. Г. Пекарев, С. В. Вишнякова // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 4. – С. 6.
55. Капитальный В. А. Течение и исходы беременности у пациенток с

- бессимптомной бактериурией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. А. Капитальный. – Москва, 2008. – 25 с.
56. Катамнез детей до 1 года, матери которых в период беременности перенесли острый пиелонефрит / Т. С. Шерешник [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1. – С. 51-53.
57. Качалина Т. С. Клинические аспекты дифференцированного подхода к лечению и профилактике пиелонефрита у беременных / Т. С. Качалина, Н. Ю. Каткова, О. А. Николаева // Гинекология. – 2014. – Т. 6, № 6. – С. 326-328.
58. Каюков И. Г. Некоторые вопросы этиопатогенеза, диагностики и тактики ведения пациентов при инфекциях мочевых путей / И. Г. Каюков // Нефрология. – 2011. – № 5. – С. 71-80.
59. Климин А. С. Особенности показателей антиоксидантной системы при гестационном пиелонефрите / А. С. Климин, С. В. Петров // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 35-36.
60. Клинические случаи течения беременности при экстрофии мочевого пузыря / В. Л. Тютюник [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 1. – С. 47-53.
61. Клиническое значение асимптомной бактериурии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Г. П. Артюнов [и др.] // Клиническая нефрология. – 2012. – № 2. – С. 42-45.
62. Козлов Р. С. Современные аспекты терапии инфекций мочевых путей в России / Р. С. Козлов // Вестник семейной медицины. – 2012. – № 2. – С. 3-5.
63. Козырев Ю. В. Бессимптомная бактериурия у беременных / Ю. В. Козырев, Т. А. Густоварова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – № 4. – С. 36-42.
64. Козырев Ю. В. Бессимптомная бактериурия у беременных, лечебно-диагностические аспекты : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. В.

- Козырев. – Москва, 2013. – 24 с.
65. Козырев Ю. В. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периода на фоне бессимптомной бактериурии / Ю. В. Козырев, Т. А. Густоварова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 5. – С. 48–52.
66. Козырев Ю. В. Распространенность, факторы риска, эффективность и безопасность антимикробной терапии бессимптомной бактериурии у беременных / Ю. В. Козырев, Т. А. Густоварова, С. Б. Крюковский // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 135–137.
67. Колонтарев К. Б. Принципы терапии бессимптомной бактериурии беременных / К. Б. Колонтарев, А. В. Зайцев // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 126-131.
68. Костин И. Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. Н. Костин. – Москва, 2012. – 24 с.
69. Кравченко Е. Н. Анализ осложнений пиелонефрита во время беременности / Е. Н. Кравченко, И. А. Гордеева // Материалы XIII Всероссийского Форума «Мать и дитя». – Москва, 2012. – С. 77-78.
70. Кравченко Е. Н. Бессимптомная бактериурия у беременных и ее осложнения / Е. Н. Кравченко, И. А. Гордеева, Е. В. Наумкина // Вести МАНЭБ Омской области. – 2014. – №1 (4). – С. 27-30.
71. Кравченко Е. Н. Инфекции мочевыводящих путей у беременных, лечебно-диагностические аспекты / Е. Н. Кравченко, И. А. Гордеева, М. С. Колбина // Материали за X Международна научна практична конференция «Ключови въпроси в съвременната наука. – София, 2014. – Т. 26. Лекарство. – С. 3-4.
72. Кравченко Е. Н. 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.
73. Кравченко Е. Н. Особенности течения гестации и родов при бессимптомной бактериурии у беременных: практический опыт и лечебные аспекты / Е. Н. Кравченко, И. А. Гордеева // *Гинекология*. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 78-82.
74. Кравченко Е. Н. Распространенность, факторы риска, осложнения бессимптомной бактериурии у беременных / Е. Н. Кравченко, И. А. Гордеева, Е. В. Наумкина // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2014. – № 2 (57) – С. 66-71.
75. Лебедь Л. А. Инфекции мочевой системы у беременных / Л. А. Лебедь // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2013. – № 2. – С. 51-56.
76. Ледина А. В. Инфекции мочевыводящих путей у беременных. Новые возможности противорецидивной терапии / А. В. Ледина, В. Н. Прилепская // *Гинекология*. – 2013. – Т. 15, № 5. – С. 44-47.
77. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии / ред. В. Н. Серов, Г. Т. Сухих. – 3-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 312 с.
78. Лихих Д. Г. Оценка эффективности амоксициллин/клавуланата и цефексима при лечении инфекций мочевыводящих путей у беременных / Д. Г. Лихих, Г. А. Лазарева, Н. Г. Филиппенко // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2013. – № 2. – С. 60-64.
79. Локтионова С. И. Антибактериальная химиотерапия серьезных форм гестационного пиелонефрита / С. И. Локтионова, И. А. Ререкин // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2008. – № 1. – С. 24-26.
80. Локшин К. Л. Актуальные вопросы диагностики и лечения бессимптомной бактериурии и острых циститов у беременных / К. Л. Локшин // *Эффективная фармакотерапия*. – 2014. – № 32. – С. 32-35.
81. Лопсан И. М. Результаты санаторно-курортного лечения беременных с гестационным пиелонефритом / И. М. Лопсан, В. Б. Цхай // *Сибирское*

- медицинское обозрение. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 91-95.
- 82.Макаров И. О. Оценка цефиксима (супракс) при неосложненном гестационном пиелонефрите / И. О. Макаров, Е. И. Боровкова, Т. В. Шеманаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 1. – С. 67-72.
- 83.Мартов А. Г. Возможности применения препарата Канефрон Н в реабилитации пациентов после выполнения эндоскопических операций / А. Г. Мартов, Д. В. Ергаков // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2012. – № 4. – С. 16–23.
- 84.Мартынов В. В. Течение и исходы беременностей у женщин с бессимптомной бактериурией и гестационным пиелонефритом / В. В. Мартынов // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 16. – С. 310-311.
- 85.Методики клинических лабораторных исследований : справочное пособие. Т. 3. Клиническая микробиология / под ред. В. В. Меньшикова. – Москва : Лабора, 2009. – 880 с.
- 86.Методы диагностики и лечения бессимптомной бактериурии у женщин постменопаузе, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / Г. Р. Касян [и др.] // Урология. – 2012. – № 1. – С. 16-20.
- 87.Михайлова О. И. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных / О. И. Михайлова, Т. Б. Елохина, А. А. Балущкина // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 1. – С. 16-21.
- 88.Мозговая Е. В. Инфекции мочквыводящих путей у беременных: эффективность применения фосфомицина / Е. В. Мозговая, Н. А. Патрухина // Фарматека. – 2014. – № 4. – С. 23-27.
- 89.Набер К. Г. Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний [Электронный ресурс] / К. Г. Набер, Т. С. Перепанова // Русский медицинский журнал. – 2012. – С. 922-927. – Режим доступа:



- [http://www.rmj.ru/articles\\_8334.htm](http://www.rmj.ru/articles_8334.htm). – [Дата обращения: 15.01.2015].
90. Некоторые лечебно-диагностические аспекты бессимптомной бактериурии при беременности / Ю. В. Козырев [и др.] // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2012. – № 5. – С. 83–89.
91. Нефрология. Национальное руководство / под ред. Н. А. Манухина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с.
92. Никольская И. Г. Беременность у пациенток с хронической болезнью почек / И. Г. Никольская, Е. И. Прокопенко // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 3. – С. 51-66.
93. Никонов А. П. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности / А. П. Никонов, В. А. Капительный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 60-68.
94. Никонов А. П. Инфекция мочевыводящих путей и беременность. Практические рекомендации по диагностике и антимикробной терапии / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова // Фарматека. – 2013. – № 12. – С. 50-53.
95. Новые подходы к диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей в период беременности / Н. А. Ломова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 1. – С. 29-34.
96. Норбаева Х. К. Совершенствование клинико-диагностических мероприятий у беременных с бессимптомной бактериурией / Х. К. Норбаева, Ж. Е. Пахомова // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 49, № 6. – С. 349-353.
97. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)» [Электронный ресурс] : приказ Минздрава России № 572н от 01.11.2012 // КонсультантПлюс : справ.-правовая система. – Электрон. дан.

98. Особенности лечебной тактики при гнойно-деструктивных формах острого пиелонефрита у беременных / Н. Н. Хуторская [и др.] // Тольятинский медицинский консилиум. – 2012. – № 5/6. – С. 56-63.
99. Острый гестационный пиелонефрит : учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования по специальности акушерство и гинекология, урология / Э. А. Казачкова [и др.]. – Челябинск, 2012. – 182 с.
100. Отеки у беременных: заболевание или норма? / В. Е. Радзинский [и др.] // Гинекология. – 2014. – Т.16, № 3. – С. 72-74.
101. Оценка опыта применения комбинированного растительного лекарственного препарата у беременных: многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование / В. Н. Серов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 105-112.
102. Оценка опыта применения комбинированного растительного препарата у беременных (многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование) / В. Н. Серов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 105-112.
103. Оценка эффективности озонотерапии в комплексном лечении острого гестационного пиелонефрита / М. Р. Гаитова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 9. – С. 76-78.
104. Патоморфологическое исследование плацент и их сосудов у беременных при пиелонефрите в условиях консервативной и эндохирургической тактике лечения / М. Е. Власюк [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 125-127.
105. Перепанова Т. С. Национальные Российские рекомендации по лечению и профилактике острых инфекций нижних мочевых путей / Т. С. Перепанова // Вестн. семейной медицины. – 2012. – № 2. – С. 5-7.
106. Пересада О. А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: современные подходы к диагностике и лечению / О. А. Пересада // Медицинские новости. – 2012. – № 8. – С. 13-20.

107. Петров С. В. Особенности врожденного иммунитета беременных на фоне гестационного пиелонефрита / С. В. Петров, С. П. Серегин, А. Клишкин // Врач. – 2014. – № 8. – С. 81-83.
108. Применение локальных форм эстриола при урогенитальных расстройствах у пациентки с сахарным диабетом в постменопаузе / А. З. Саркисян [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 75-78.
109. Применение экстракорпоральных методов детоксикации при лечении беременных с острыми гестационными пиелонефритами / Ю. В. Казак [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 1. – С. 23.
110. Профилактика и лечение хронического пиелонефрита у беременных женщин, проживающих в условиях промышленного города : методические рекомендации / Е. Ю. Цха [и др.]. – Томск, 2008. – 28 с.
111. Пушкарь Д. Ю. Современный взгляд на применение цефиксима в лечении инфекции мочевыводящих путей / Д. Ю. Пушкарь, А. В. Зайцев // РМЖ. Хирургия. Урология. – 2010. – № 18 (29). – С. 1809-1812.
112. Раббимова Г. Т. Регуляция кардиоритма матери при гестационном пиелонефрите / Г. Т. Раббимова // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 7-8.
113. Ранние сроки беременности / ред. В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов. – Москва : МИА, 2010. – 413 с.
114. Распространенность бессимптомной бактериурии у беременных / Ю. В. Козырев [и др.] // Сборник материалов XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2011. – С. 605.
115. Растительный лекарственный препарат Канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни / Ю. Г.

- Аляев [и др.] // Урология. – 2010. – № 5. – С. 65-71.
116. Рафальский В. В. Цефиксим: клиническая фармакология и место в терапии инфекций урогенитального тракта / В. В. Рафальский, Е. В. Довгань, А. В. Деревицкий // Урология. – 2011. – № 2. – С. 63-66.
117. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии и неонатологии : руководство. Т. 1. Акушерство, неонатология / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Литтера, 2010. – 775 с.
118. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств : ежегод. сб., 2006 / ред. Г. Л. Вышковский. – Москва : РЛС, 2012. – 1390 с. – (Регистр лекарственных средств России; вып. 14).
119. Роль нарушенного обмена железа в манифестации органных расстройств и сепсиса при остром панкреатите / Ю. П. Орлов [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 5. – С. 62-68.
120. Руководство к практическим занятиям по акушерству : учебное пособие для студентов мед. вузов / УМО по мед. и фармацев. образованию вузов России ; ред. В. Е. Радзинский. – Москва : МИА, 2013. – 574 с.
121. Руководство по нефрологии : пер. с англ. / под ред Р. В. Шрайера. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 547 с.
122. Рынжук В. Е. Ультразвуковая характеристика почек и доплерометрия почечного кровотока у беременных с бессимптомной бактериурией / В. Е. Рынжук // Здоровье женщины. – 2013. – № 2 – С. 105.
123. Сидорова И. С. Острый гестационный пиелонефрит. Особенности течения беременности и родов / И. С. Сидорова, А. П. Кирющенко, А. О. Вартанова // Медицинские науки. – 2010. – № 1. – С. 25-31.
124. Сидорова И. С. Острый гестационный пиелонефрит / И. С. Сидорова, А. П. Кирющенко, А. О. Вартанова // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 1. – С. 85-86.

125. Сидорова И. С. Прогнозирование и исходы беременности и родов у пациенток с острым гестационным пиелонефритом / И. С. Сидорова, А. П. Кирющенко, А. О. Вартанова // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 4. – С. 37-40.
126. Синякова Л. А. Инфекции мочевых путей у беременных: ошибки диагностики и лечения/ Л. А. Синякова, И. В. Косова // *Урология*. – 2009. – № 2. – С. 14-20.
127. Синякова Л. А. Профилактика рецидивов инфекций мочевых путей / Л. А. Синякова, И. В. Косова // *Урология*. – 2009. – № 2. – С. 22-25.
128. Синякова Л. А. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей. Новые подходы к диагностике, лечению и профилактике / Л. А. Синякова // *Вестник семейной медицины*. – 2012. – № 2. – С. 7-9.
129. Современная тактика лечения гестационного пиелонефрита / В. И. Вошула [и др.] // *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. – 2012. – № 5. – С. 261-264.
130. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011) / И. С. Палагин [и др.] // *Клиническая микробиология. Антимикробная химиотерапия*. – 2012. – № 14. – С. 280-302.
131. Современные подходы к антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей у беременных / В. В. Рафальский [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2009. – № 4. – С. 55-58.
132. Современные подходы к ведению беременных с инфекцией мочевыводящих путей / Н. Е. Кан [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. – 2013. – № 1. – С. 53-60.
133. Сочетанные микробно-воспалительные заболевания органов мочевой и половой систем у юных беременных / О. Н. Силенко [и др.] // *Нефрология*. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 82-86.

134. Справочник по антимикробной терапии / под ред. Р. С. Козлова, А. В. Дехнича. – Смоленск : МАКМАХ, 2013. – 245 с.
135. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике : российские практические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева [и др.]. – Москва : Препринт, 2014. – 121 с.
136. Тактика ведения беременных с хронической болезнью почек и бактериурией : пособие для врачей / под ред. Л. С. Логутовой. – Москва, 2012. – 66 с.
137. Течение беременности и родов у женщин с бессимптомной бактериурией / А. Ю. Марьян [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 116, № 1. – С. 106-108.
138. Течение гестации при сочетании хронической венозной недостаточности и экстрагенитальной патологии / Э. В. Астафьева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 53-57.
139. Урология. Национальное руководство / под ред. Н. А. Лопаткина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1021 с. – (Национальный проект "Здоровье").
140. Фоминых С. Г. Стратификация факторов риска у беременных женщин с патологией мочевыделительной системы / С. Г. Фоминых, М. А. Иваненко // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – № 1 (25), прил., ч. 2. – С. 587-588.
141. Франк М. А. Дифференциальная диагностика острого гестационного пиелонефрита и острых хирургических заболеваний органов брюшной полости / М. А. Франк, М. Р. Гаитова, Н. Н. Константинов // Уральский медицинский журнал. – 2008. – Т. 54, № 14. – С. 13-18.
142. Франк М. А. Магнитно-резонансная томография в диагностике острого гестационного пиелонефрита / М. А. Франк // Урология. – 2008. – № 6. – С. 28-33.

143. Франк М. А. Острый гестационный пиелонефрит: патогенетические аспекты, диагностика и лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. А. Франк. – Москва, 2009. – 28 с.
144. Хайкина Е. В. Инфекции мочевыводящих путей у больных с сахарным диабетом / Е. В. Хайкина, Г. К. Решедько, М. В. Морозова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 235-245.
145. Хилькевич Е. Г. Возможности фитотерапии при инфекции мочевых путей в акушерской практике / Е. Г. Хилькевич // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 115-119.
146. Хирургическая тактика и лечение гнойно-деструктивных форм острого пиелонефрита / О. И. Братчиков [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 1. – С. 45-50.
147. Хроническая болезнь почек и беременность : учебное пособие / Е. Н. Прокопенко [и др.]. – Москва, 2013. – 147 с.
148. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения / И. Г. Никольская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 5. – С. 21-30.
149. Цефиксим: клиническая фармакология и место в терапии инфекций мочевыводящих путей и гонококковой инфекции у женщин / В. В. Рафальский [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 1-5.
150. Цилина С. В. Клинико-патогенетическое обоснование комплексной диагностики гнойно-деструктивного гестационного пиелонефрита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Цилина. – Омск, 2009. – 28 с.
151. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – Москва : Триада Х, 2009. – 815 с.

152. Экстрагенитальная патология и беременность : руководство / под ред. Л. С. Логутовой. – Москва : Литера, 2012. – 532 с.
153. Эффективность и безопасность антимикробной терапии бессимптомной бактериурии у беременных / Ю. В. Козырев [и др.] // Сборник материалов XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2011. – С. 269.
154. Эффективность и безопасность цефимексина и амоксициллина/клавуланата при лечении бессимптомной бактериурии у беременных: многоцентровое рандомизированное проспективное исследование / В. В. Рафальский [и др.] // Урология. – 2013. – № 5. – С. 24-29.
155. Эффективность комбинированной терапии больных гестационным пиелонефритом / Ю. П. Бальченкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – С. 13.
156. Эффективность применения фитотерапии в комплексном лечении беременных с гестационным пиелонефритом / Н. В. Терехова [и др.] // Здоровье женщины. – 2012. – № 8. – С. 55.
157. Abdullah A. A. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in pregnant women in Sharjah, United Arab Emirates / A. A. Abdullah, M. I. Al-Moslih // East. Mediterr. Health. J. – 2009. – Vol. 11, № 5-6. – P. 1045-1052.
158. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy / L. Mignini [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 113, № 2. – P. 346-352.
159. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective descriptive hospital based-study / G. Duarte [et al.] // ISRN Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 47, № 4. – P. 313-315.
160. Antibiotic resistance pattern of biofilm-forming uropathogens isolated from catheterised patients in Pondicherry, India / P. Subramanian [et al.] // Australas. Med. J. – 2012. – Vol. 5, № 7. – P. 344-348.
161. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women. An



- underestimated threat / G. Quiroga-Feuchter [et al.] // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 169-172.
162. Asymptomatic bacteriuria and antibacterial susceptibility patterns in an obstetric population / S. Celen [et al.] // *ISRN Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 721872.
163. Asymptomatic bacteriuria frequency in pregnant women and uropathogen in vitro antimicrobial sensitivity / F. Hernandez Blas [et al.] // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2009. – Vol. 75, № 6. – P. 325-331.
164. Bacterial profile and drug susceptibility pattern of urinary tract infection in pregnant women at University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopi / A. Alemu [et al.] // *BMC Res. Notes.* – 2012. – Vol. 5. – P. 197.
165. Biadder extrophy / S. Uludag [et al.] // *Fetal Pediatr. Pathol.* – 2012. Vol. 31, № 4. – P. 225-229.
166. Cefixime versus amoxicillin/clavulanate in pregnant women with asymptomatic bacteriuria: multicentre randomised study / V. Rafalskiy [et al.] // *Abstracts 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* – London, 2012. – P. 1568.
167. Chen L. F. Pathogens resistant to antibacterial agents / L. F. Chen, T. Chopra, K. S. Kaye // *Med. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 95, № 4. – P. 647-676 .
168. Comparison of singledose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy / T. A. Usta [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 114, № 3. – P. 229-233.
169. Conolly A. Urinary tract infections in pregnancy / A. Conolly, M. Thorp // *Urol. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 26, № 4. – P. 779-787.
170. Cost and effects of screening and treating low risk women with a singleton pregnancy for asymptomatic bacteriuria, the ASB study / B. M. Kazemer [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2012. – Vol. 12. – P. 52.
171. Cranberries and lower urinary tract infection prevention / M. Hisano

- [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2012. – Vol. 67, № 6. – P. 661-668.
172. Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial / K. Afshar [et al.] // *J. Urol.* – 2012. – Vol. 188, № 4. – P. 1584-7158.
173. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women / M. E. McMurdo [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 63. – P. 389-395.
174. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study / D. A. Wing [et al.] // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 180, № 4. – P. 1367-1372.
175. Diagnostic and Treatment Difficulties of Pyelonephritis in Pregnancy in Resource-Limited Settings / R. McGready [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2010. – Vol. 83, № 6. – P. 1322-1329.
176. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy [Electronic resource] / V. Guinto [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 9. – CD007855.
177. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy [Electronic resource] / M. Widmer [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – CD000491.
178. Evaluation and importance of asymptomatic bacteriuria in pregnancy / S. Tugrul [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 32, № 4. – P. 237-240.
179. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy / A. Estebanez [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 28, № 12. – P. 1457-1464.
180. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs / B. Foxman // *Dis. Mon.* – 2009. Vol. 49, № 2. – P. 53-70.
181. Grabe M. Antibiotic prophylaxis in urological surgery, a European

- viewpoint / M. Grabe // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2011. – Vol. 38. – P. 58-63.
182. Hazhir S. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women / S. Hazhir // *Urol. J.* – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 24-27.
183. Impact of trimester on morbidity of acute pyelonephritis in pregnancy / K. L. Archabald [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 201. – P. 406.
184. Interacaction of Dr adhesion with collagen type IV is a critical step in *Escherichia coli* renal persistans / F. Servangan [et al.] // *Infect. Immun.* – 2011. – Vol. 72, № 8. – P. 4827-4835.
185. Interleukin-6 and disease severity in patients with bacteremic and nonbacteremic ferile urinary tract infection / G. Otto [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 179. – P. 172-179.
186. Jayalakshmi J. Evaluation of various screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnant women / J. Jayalakshmi, V. S. Jayaram // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 379-381.
187. Jolley J. A. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes / J. A. Jolley, D. A. Wing // *Drugs.* – 2010. – Vol. 70, № 4. – P. 313-315.
188. Kovavisarach E. Risk factors related to asymptomatic bacteriuria in pregnant women / E. Kovavisarach, M. Vichaipruck, S. Kanjarahaeutai // *J. Med. Assoc. Trai.* – 2009. – Vol. 92, № 5 – P. 606-610.
189. Lumbiganon P. Screening and treating pregnancy / P. Lumbiganon, M. Laopaiboon, J. Thinkhamrop // *Cur. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 95-99.
190. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? / E. Mazor-Dray [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2009. – Vol. 22. № 2. – P. 124-128.
191. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight / R. Romero [et al.] // *Obstet.*

- Gynecol. – 2009. – Vol. 73, № 4. – P. 576-582.
192. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women – a pilot study. *Planta Medica* / K. Naber [et al.] // *J. Med. Plant. Nat. Prod. Res.* – 2013. – Vol. 79. – P. 1079-1288.
  193. Predictors of symptomatic urinary tract infection after 20 weeks, gestation / L. M. Pastor [et al.] // *J. Perinatal.* – 2009. – Vol. 19, № 7. – P. 488-493.
  194. Prevalence, risk factors, complications of asymptomatic bacteriuria in pregnant women / E. N. Kravchenko [et al.] // *News Science Education* . – 2014. – 11, № 11. – P. 59-65.
  195. Pyelonephritis in pregnancy. How adequate is empirical treatment? / A. Artero [et al.] // *Rev. Esp. Quimioter.* – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 30-33.
  196. Rising prevalence of antimicrobial resistance in urinary tract infections during pregnancy: necessity for exploring newer treatment options / M. Rizvi [et al.] // *J. Lab. Physicians.* – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 98-103.
  197. Rosenberg M. Pharmacoeconomics of treating uncomplicated urinary tract infection / M. Rosenberg // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 11, № 3-4. – P. 247-251.
  198. Sabharwal E. R. Antibiotic susceptibility patterns of uropathogens in obstetric patients / E. R. Sabharwal // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 4, № 7. – P. 316-319.
  199. Sheiner E. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy / E. Sheiner, E. Mazor-Drey, A. Levy // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2009. – Vol. 22. – P. 423-427.
  200. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy [Electronic resource] / F. Smaill, J. C. Vazquez // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 18, № 2. – CD000490.
  201. Steckbeck J. D. Antimicrobial peptides: new drugs for bad bugs? / J. D. Steckbeck, B. Deslouches, R. C. Montelaro // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 11-14.

202. Strategies to combat antimicrobial resistance / R. R. Uchil [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – Vol. 8, № 7. – P. 1-4.
203. Study on the influence of cranberry extract Žuravit S•O•S(R) on the properties of uropathogenic *Escherichia coli* strains, their ability to form biofilm and its antioxidant properties / D. Wojnicz [et al.] // *Phytomedicine.* – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 506-514.
204. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? – Results of a randomized controlled pilot trial / J. Bleidorn [et al.] // *BMC Med.* – 2010. – Vol. 26, № 8. – P. 30.
205. Tadesse A. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: assessment of prevalence, microbial agents and their antimicrobial sensitivity pattern in Gondar Teaching Hospital, north west Ethiopia / A. Tadesse, M. Negash, L. S. Ketema // *Ethiop. Med. J.* – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 143-149.
206. The diagnostic accuracy of the rapid dipstick test to predict asymptomatic urinary tract infection of pregnancy / J. O. Eigbefoh [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 490-495.
207. The transition metal gallium disrupts *Pseudomonas aeruginosa* iron metabolism and has antimicrobial and antibiofilm activity / Y. Kaneko [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 117, № 4. – P. 877-888.
208. Thoendel M. Laktoferrin and iron: structural and dynamic aspects of binding and release / M. Thoendel, H. M. Baker, E. N. Baker // *Biometals.* – 2008. – Vol. 17, № 35. – P. 209-216.
209. Untreated asymptomatic group B streptococcal bacteriuria early in pregnancy and chorioamnionitis at delivery / B. L. Anderson [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 196, № 6. – P. 1-5.
210. Urinary tract infections: self-reported incidence and associated costs / B. Foxman [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 10, № 8. – P. 509-515.
211. Wing D. A. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis / D. A. Wing, M. J. Fassett, D. Getahun // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – 2014. – Vol. 210, № 3. – P. 219-216.