

Бессимптомная бактериурия беременных: возможности фитотерапии у антибиотикорезистентных пациенток

С.Р. Галич, докт. мед. наук, врач акушер-гинеколог высшей аттестационной категории, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета

Бессимптомная бактериурия (ББ) — наличие бактерий в моче, полученной в условиях, исключающих контаминацию, при отсутствии болезненных симптомов [8, 9]. В настоящее время ББ у беременных рассматривают в качестве изолированной патологии, а также значимого фактора риска осложнений беременности и перинатальной патологии, среди которых пальма первенства принадлежит невынашиванию, риску преждевременных родов, внутриутробной патологии у ребенка и гнойно-септическим заболеваниям матери [1, 3, 5, 9, 11-13]. В экономически развитых странах, таких как США, Европа, Австралия, ББ встречается у 4-7% беременных, а симптомные инфекции мочевыводящей системы (ИМС) — у 1-2% беременных. Известно, что большинство женщин приобретают ББ до беременности, и у 20-40% из них в течение беременности развивается пиелонефрит [3, 7, 17]. Наличие у беременной сахарного диабета увеличивает риск развития ИМС вдвое [6-9]. Лечение ББ значительно снижает риск развития симптомных ИМС. При наличии нелеченой ББ риск возникновения у беременных пиелонефрита составляет 40-50%, цистита — 30%, что значительно превышает аналогичные показатели у беременных без ББ [15].

Этиология ББ определяется близостью органов мочевыводящей системы к одной из основных экологических ниш организма человека — желудочно-кишечному тракту. Последний фактически является резервуаром микроорганизмов, среди которых имеются как патогены, так и сапрофиты. Последние при наличии определенных условий могут проявлять патогенные свойства, в том числе накапливаясь в больших количествах в несвойственных для их обитания местах, в число которых входят органы мочевыводящей системы [6-9]. Практика показывает, что наиболее частым уропатогеном у беременных остается *E. coli* (до 80%), реже определяются другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (5-10%), а также грамположительная микрофлора (10-15%).

В настоящее время основные факторы, способствующие развитию ИМС у беременных, хорошо известны. Среди них гестационные изменения органов мочевыделительной системы, изменение щелочности мочи, механическое сдавление мочеточников увеличенной маткой, изменение иммунологической реактивности организма женщины [3, 5-7, 9].

Диагностика ББ у беременных основывается на микробиологическом исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности

и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки (позволяет в наибольшей степени ограничить рост бактерий). Диагноз ББ может быть установлен при выявлении $>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл одного штамма бактерий в двух последовательных пробах мочи, взятых с промежутком более 24 ч (3-7 дней) при отсутствии клинических проявлений инфекции мочевой системы. Золотым стандартом для выявления бактериурии является культуральный метод [3, 14, 17]. Многочисленные исследования показали нецелесообразность применения быстрых тестов (лейкоцитарной эстеразы, нитритов, анализа мочи с окрашиванием осадка по Граму) для диагностики ББ у беременных [1, 17]. К другим критериям ББ относят выявление более 10 лейкоцитов в поле зрения (EAU, 2009) либо обнаружение одной разновидности бактерий в количестве $\geq 10^2$ (100) КОЕ/мл при получении образца мочи катетером. Определение ББ у беременных относится к скрининговым методам. Согласно рекомендации American College of Obstetricians and Gynecologists, культуральное исследование мочи рекомендуется осуществлять уже при первом посещении беременной врача с повтором в третьем триместре даже в случаях отсутствия клинических проявлений инфекций мочевыводящих путей. Важно это осуществить в сроке от 12 до 16 недель беременности (Gr A) [1, 17].

Существующие в настоящее время подходы, в том числе действующие на территории Украины нормативные документы, настоятельно рекомендуют проводить антибактериальную терапию у беременных женщин с ББ [1, 2, 6-9]. Согласно опубликованным Cochrane Database Syst Rev (2001) выводам, сделанным на основании анализа 14 рандомизированных исследований, у беременных, получавших антибактериальную терапию: достоверно чаще удавалось достигнуть эрадикации возбудителя (OR 0,07; 95% CI 0,05-0,1); снижалась частота возникновения пиелонефрита (OR 0,24; 95% CI 0,19-0,32); была ниже частота преждевременных родов, а также значительно реже рождались дети с низкой массой тела (OR 0,60; 95% CI 0,45-0,8) (Gr II A).

Рекомендации по лечению ББ у беременных предполагают обязательное назначение антибиотикотерапии. К безопасным для гестационного периода антибактериальным средствам отнесены пенициллины, цефалоспорины, нитрофурантоин и фосфомицин. Во время беременности противопоказаны фторхинолоны и тетрациклины, традиционно используемые с этой целью вне гестационного периода. Данные литературы относительно эффективных режимов антибактериальной те-

рации ББ у беременных заключаются в нескольких важных позициях: эффективны короткие трехдневные курсы; эффективно лечение продолжительностью 5-7 дней (уровень доказательности III B); допустимо однократное применение фосфомицина (77-94%) [1, 2-4, 8, 9, 15, 18]. Контроль излеченности ББ у беременных осуществляется путем культурального исследования мочи через неделю после окончания лечения с ежемесячным повторением до окончания беременности [1, 3, 8]. Профилактика рецидивов рекомендуется беременным, у которых было 2 и более рецидива, и заключается в использовании нитрофурантоина (50-100 мг на ночь) или цефалексина (250-500 мг на ночь) [2-4, 9]. Согласно данным литературы, при достоверной эрадикации возбудителя риск возникновения пиелонефрита у беременных уменьшается на 70-80% [18].

Несмотря на очевидность целесообразности вышеизложенных подходов к терапии ББ, в настоящее время все большее число беременных женщин демонстрируют антибиотикорезистентность, что становится значимой проблемой для практического врача. Существующая в современной медицине проблема антибиотикорезистентности, вне сомнения, является проблемой мультидисциплинарной и требует особо выверенного индивидуально ориентированного клинического подхода для ее решения [2, 10]. В связи с этим перед каждым практическим врачом может встать проблема – лечить или не лечить бактериурию у беременной, не имеющей клинически манифестных проявлений уроинфекции, но продемонстрировавшей антибиотикорезистентность. Ведь помимо антибиотикорезистентности, антибактериальная терапия ассоциирована с риском развития известных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, а также с возможностью развития аллергических реакций [2, 4, 10]. При этом пациентки, демонстрирующие антибиотикорезистентность и не имеющие клинических проявлений ИМС, нередко отказываются от лечения антибиотиками.

По мнению некоторых специалистов из Германского общества врачей общей практики и семейных врачей (DEGAM), в качестве терапевтической альтернативы к таким пациенткам может быть применено лечение без антибиотиков с использованием фитоуротансептиков. В частности, было предложено применять с указанной целью растительное лекарственное средство широкого спектра действия – комбинированный препарат Канефрон® Н. Указанный препарат содержит стандартизированные по содержанию биологически активных веществ лекарственных растений компоненты травы золототысячника, корня любистка, листьев розмарина. Канефрон® Н в течение десятилетий успешно применяется при ИМС, МКБ, при симптомах раздраженного мочевого пузыря, в том числе у беременных. По количеству клинических исследований и научных публикаций (в том числе в странах ЕС и США) Канефрон является самым изученным фитопрепаратом в Украине.

Экспериментальные исследования на изолированных клетках мочевого пузыря человека продемонстрировали наличие дозозависимой спазмолитической активности препарата Канефрон® Н [15]. В условиях *in vitro* убедительно доказано его противовоспалительное действие, обусловленное подавлением высвобождения макрофагами провоспалительного ЦОГ-2, ЛОГ, интерлейкина-1β до 96%, что позже было подтверждено в опытах *in vivo* [18]. Важным аргументом для назначения Канефрона® Н антибиотикорезистентным пациенткам явились данные, согласно которым все три входящие в его состав растительных компонента содержат широкий спектр веществ, оказывающих антибактериальное действие. Дополнительно было пока-

зано, что имеющийся в составе розмарин эффективен в отношении антибиотикорезистентных *Escherichia coli* [19]. А в опытах *in vitro* продемонстрировано, что другой компонент – любисток, потенцирует действие антибиотиков на *E. Coli* [16]. Недавние исследования *in vitro* впервые указали на то, что данное лекарственное средство успешно препятствует фиксации уропатогенных бактерий на эпителии мочевыводящих путей. Дозозависимый эффект проявился максимальной степенью подавления бактериальной адгезии, составляющей около 61% [18]. Следовательно, благодаря угнетающему воздействию на рост колоний бактерий и антиадгезивным свойствам указанный фитопрепарат способен профилактировать рецидивы ИМС. Кроме того, для данного растительного лекарственного средства описан мягкий диуретический эффект и нефропротекторное действие, проявляющееся в снижении выделения белка при протеинурии.

Целью нашего исследования была оценка безопасности и эффективности альтернативной антибиотикам терапии с применением стандартизованного растительного препарата Канефрон® Н у беременных с ББ, продемонстрировавших антибиотикорезистентность к традиционно используемым с этой целью антибиотикам.

Материалы и методы

Открытое контролируемое проспективное исследование, осуществленное на двух клинических базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета. В исследовании приняли участие 155 беременных женщин в возрасте от 18 до 42 лет, имевших при беременности ББ, из которых 65 пациенток продемонстрировали антибиотикорезистентность к рекомендованным для лечения ББ антибиотикам. Все эти пациентки были объединены в основную группу (ОГ), которые в качестве терапии получали Канефрон® Н по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 14 дней, начиная с 0-го дня в сроке беременности 12-16 недель. Оценка эффективности терапии осуществлялась через 7 дней после последнего приема Канефрона® Н (21-й день с начала лечения), затем ежемесячно до окончания беременности (микробиологическое исследование мочи). Остальные пациентки получали стандартную терапию с применением антибиотиков в рекомендованных дозировках. В зависимости от получаемого антибактериального препарата, они были распределены в 3 контрольные группы (КГ). Пациентки КГ-1 (n=30) – фосфомицин; КГ-2 (n=30) – пенициллин; КГ-3 (n=30) – цефалоспорины II поколения.

Первичный критерий эффективности исследования – частота нежелательных реакций во время лечения.

Вторичный критерий эффективности: микробиологический ответ пациенток на лечение (микробиологическая стерильность мочи или уменьшение степени бактериурии) на 21-й день после начала лечения (7-й день после окончания лечения); доля пациенток (%), требующих перевода на лечение антибиотиками; наличие клинических проявлений ИМС; наличие осложненной беременности, ассоциированных с инфекцией; осложнения родов; заболевания новорожденных детей.

Результаты исследования и их обсуждение

Ни у одной из 65 пациенток, получавших Канефрон® Н, не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с приемом препарата (0 случаев). При этом в контрольных группах отмечены аллергические реакции в виде кожной сыпи (КГ-1 – 3,3%;

Рис. 1. Побочные реакции при проведении терапии

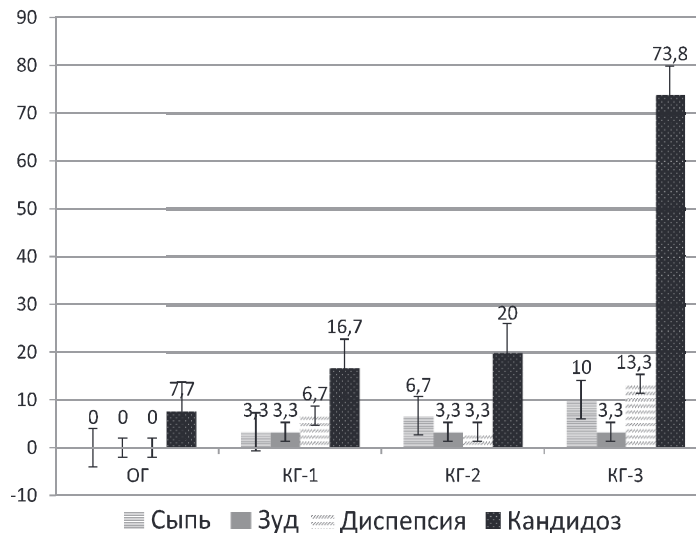
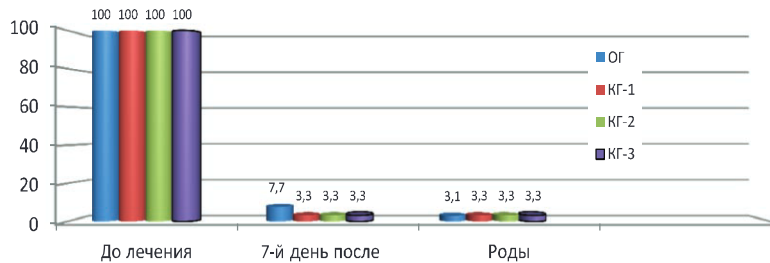


Рис. 2. Микробиологическая эффективность терапии ББ (эрадикация возбудителя % в группах)



КГ-2 – 6,7%; КГ-3 – 10%), зуда (по 3,3% для всех трех групп), а также случаи диспепсии (соответственно 6,7; 3,3; 13,3%). Несмотря на применение пробиотиков, у беременных контрольных групп достоверно чаще регистрировались случаи вагинального кандидоза ($16,7 \pm 1,3\%$; $20,0 \pm 2,4\%$; $73,3 \pm 2,8\%$), чем у пациенток, получавших Канефрон® Н ($7,7 \pm 1,8\%$, $p < 0,05$ в сравнении с КГ) (рис. 1).

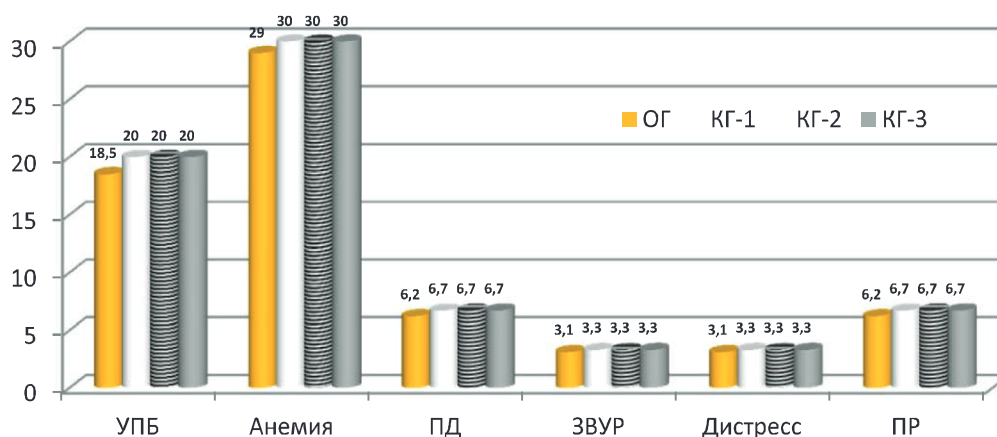
Микробный спектр мочи в исследуемых группах был сопоставим и не выявил каких-либо различий с преобладанием известных возбудителей: *Escherichia coli* (71,0%), *Gardnerella vaginalis* (14,2%), *Enterococcus* (13,6%), *Klebsiella pneumoniae* (4,5%), стрептококк группы В (2,6%).

Микробиологическое исследование мочи, осуществленное на 21-й день после начала лечения (7-й день после окончания лечения), продемонстрировало эрадикацию возбудителя у подавляющего большин-

ства пациенток всех исследуемых групп (рис. 2). При этом необходимость в продолжении терапии Канефроном® Н ввиду неполного регресса бактериурии была отмечена у 3 (4,6%) пациенток ОГ, а также дополнительного использования антибактериальной терапии у 2 (3,1%) пациенток ОГ, что было сопоставимо с таковым у всех пациенток КГ-2 (3,3% для всех КГ). Дополнительное использование антибиотиков обусловлено клиническими проявлениями ИМС (обострение пиелонефрита, циститы).

Ни у одной из ответивших на лечение пациенток не было зафиксировано рецидивов бактериурии в течение беременности.

Следовательно, доля пациенток (%), не требующих перехода на лечение антибиотиками, была сопоставимой в исследованных группах (96,9% для ОГ и 96,7% в КГ), как и сопоставима частота развития ИМС у беременных исследованных групп.

Рис. 3. Осложнения гестационного периода у пациенток обследованных групп ($p > 0,05$ для всех сравнений ОГ с КГ)

Частота осложнений беременности и родов, а также состояние новорожденных детей у обследованных пациенток не зависели от инфекционного фактора, так как достоверно не различались в сравниваемых группах ($p > 0,05$ для всех сравнений ОГ с КГ) (рис. 3).

Так, у пациенток обследованных групп преобладали анемии и угрозы прерывания беременности, частота которых не различалась в основной и контрольных группах (до 20%, $p > 0,05$) и соответствовала усредненным показателям в популяции. Частота осложненных родов, в частности преждевременных, также соответствовала общепопуляционным показателям (5,0%) и достоверно не различалась в группах сравнения ($p > 0,05$). Дополнительным критерием эффективности фитотерапии ББ следует считать отсутствие достоверных различий в частоте преждевременного разрыва околоплодного пузыря (13-15%, $p > 0,05$), а также отсутствие гнойно-септических заболеваний матерей и их новорожденных детей.

Выводы

1. Лечение ББ беременных препаратом Канефрон® Н хорошо переносится и, в отличие от разных вариантов антибиотикотерапии, не сопровождается побочными реакциями, такими как кожная сыпь, зуд, диспепсия.

2. Монотерапия фитоуроантисептиком Канефрон® Н у антибиотикорезистентных беременных с ББ в течение не менее 14 дней способствует эрадикации возбудителя у большинства пациенток (92,3%), что сопоставимо по эффективности с антибактериальной терапией и может рассматриваться как возможная альтернатива в случае антибиотикорезистентности.

3. У некоторых из пациенток, получавших Канефрон® Н, возникает потребность в продолжительной фитотерапии до окончания беременности (3,1%) либо в назначении антибактериальной терапии, что обусловлено появлением клинически манифестных ИМС (4,6%).

4. Структура осложнений беременности и родов у антибиотикорезистентных беременных, получавших Канефрон® Н, не отличалась от таковой у пациенток, получавших антибактериальную терапию.

5. Состояние новорожденных от матерей, получавших Канефрон® Н, не различалось в основной и контрольных группах, что может свидетельствовать как об отсутствии фетотоксического действия препарата, так и об эффективности самой терапии ББ.

6. Полученные результаты дают возможность обосновать назначение препарата Канефрон® Н в качестве монотерапии ББ у антибиотикорезистентных беременных.

7. Целесообразным представляется дальнейшее исследование альтернативных методов лечения с целью уменьшения медикаментозной нагрузки на организм матери в условиях антибиотикорезистентности.

Литература

1. Адаптована клінічна настанова з діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок. – К., 2011. Електронний документ.
2. Березняков И.Г. Инфекции и антибиотики. – Харьков: Константа, 2004. – 448 с.
3. Березняков И.Г. Особенности диагностики и лечения инфекций нижних мочевых путей у женщин // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 1. – С. 38-43.
4. Иванов Д.Д. Антибактериальная терапия острого цистита и пиелонефрита у женщин // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 1. – С. 40-43.
5. Клінічні протоколи з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції». – Офіц. вид. – К: Міністерство охорони здоров'я України, 2006. – (Нормативний документ МОЗ України. Наказ від 27.12.2006 № 906).
6. Медведь В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных / Медведь В.И. – К: Авиценна, 2004. – 168 с.
7. Медведь В.И. Экстрагенитальная патология беременных / В.И. Медведь // Жіночий лікар. – 2010. – № 4 (30). – С. 5-10.
8. Медведь В.И. Особенности фармакотерапии в период беременности // Терапія. – 2006. – № 9. – С. 33-39.
9. Никонов А.П. Инфекции мочевыводящих путей и беременность / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, В.А. Капительный // Гинекология. – 2007. – Т. 9. – № 1. – С. 38-40.
10. Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность – фактор, определяющий выбор антимикробных препаратов для терапии инфекций мочевыводящих путей // Врачебное сословие. – 2004. – № 4. – С. 10-18.
11. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / М. Энкин, М. Кейрс, Дж. Нейлсон и др. Пер. с англ. – Санкт-Петербург: Петрополис, 2003. – 480 с.
12. Серов В.Н. Диагностика и терапия плацентарной недостаточности / В.Н. Серов // Здоровье женщины. – 2010. – № 1 (47). – С. 125-127.
13. Шехтман М.М. Акушерская нефрология / М.М. Шехтман. – М: Триада-Х, 2000. – 255 с.
14. Abdel Massih R. et al. J Bot, 2010.
15. Brenneis C. et al. Poster anlässlich des 13th International Congress of Society for Ethnopharmacology, Graz, 2012.
16. Garvey M. et al. Int J Antimicrob Agents, 2011.
17. Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections / V. Grabe, M.C. Bisbop, T.E. Bjerklund-Jonassen [et al.] // European Association of Urology. – 2011.
18. Kunsler G. et al. Poster anlässlich des Kongresses der European Association of Urology, Mailand, 2013.
19. Naber K., Steindl H., Abramov Sommariva D., Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women – a pilot study. Planta Med 2013.

*