

УДК 618.3-06:[616.6-022]-085.281

А.М. Зиганшин, А.Г. Ящук, В.А. Кулавский, И.М. Насибуллин,

И.Г. Нуретдинова, Х.М.Х. Кархани, А.Р. Ахмадуллина

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Резюме: Оказание помощи клиницистам в определении необходимых показаний и условий для проведения антибактериальной терапии (АБТ) у беременных женщин с бессимптомной бактериурией (ББ). Материалы и методы. Для описания статьи проведен структурированный поиск в базе данных PubMed, eLibrary. Результаты и обсуждение. Проведенный анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов позволил определить необходимые показания и условия клиницистам для проведения АБТ у беременных женщин с ББ. Выводы. Своевременная диагностика и адекватная АБТ бессимптомной бактериурии у беременных женщин позволяет снизить частоту осложнений беременности и улучшить перинатальные исходы.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия, беременные, инфекции.

A.M. Ziganshin, A.G. Yashchuk, V.A.Kulavsky, I.M.Nasibullin, I.G. Nuretdinova,

H.M.H. Karkhani, A.R. Akhmadullina

BASTERIFT BACTERIURIA IN PREGNANT WOMEN

Bashkir State Medical University, Ufa

Abstract: Purpose of the work. Assisting clinicians in determining the necessary indications and conditions for antibiotic therapy in pregnant women with asymptomatic bacteriuria. Materials and methods. To describe the article, a structured search was conducted in the PubMed, eLibrary database. Results and discussion. The analysis of publications by domestic and foreign authors allowed the clinicians to determine the necessary indications and conditions for antibiotic therapy in pregnant women with asymptomatic bacteriuria. Conclusion. Timely diagnosis and adequate antibiotic therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnant women can reduce the incidence of pregnancy complications and improve perinatal outcomes.

Keywords: asymptomatic bacteriuria, pregnant women, infections.

Актуальность: Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) представляют собой наиболее распространенные бактериальные инфекции у женщин, особенно в период беременности. В Российской Федерации данная проблема особенно актуальна ввиду высокой частотой распространенности данного заболевания, которая составляет около 1000 случаев на 100 тыс. населения в год. Наиболее частой ИМВП у беременных являются бессимптомная бактериурия (ББ) которая наблюдается в 2-10%, острый цистит - 1-2% и пиелонефрит - 2-13% случаев [1,2,3].

Цель исследования: Оказание помощи клиницистам в определении необходимых показаний и условий для проведения антибактериальной терапии у беременных женщин с бессимптомной бактериурией.

Материалы и методы: Для описания статьи проведен структурированный поиск в базе данных PubMed, eLibrary.

Результаты и обсуждение: Рост бактерий в моче, не всегда сопровождается симптомами урологической патологии, в значительном количестве начало носит бессимптомный характер, и часто связано с колонизацией комменсалами [4]. Результаты многочисленных исследований показано, что ББ может защищать от суперинфекции с развитием симптоматической инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), поэтому терапию ББ рекомендуют проводить только в случае подтвержденной для пациента эффективности во избежание роста устойчивости к антибиотикам и эрадикации потенциально «протективных» штаммов [5,6]. Спектр бактерий при ББ обычно аналогичен спектру возбудителей неосложненных или осложненных ИМВП и во многом зависит от наличия факторов риска. ББ у пациенток без клинических проявлений определяется как наличие бактерий в средней порции мочи $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных анализах мочи у женщин [1,7]. Истинная бактериурия в моче, полученной при катетеризации, диагностируется при концентрации $> 10^2$ КОЕ/мл, при этом при обследовании необходимо определить объем остаточной мочи [8]. Необходимость проведения АБТ, обоснована в связи с тем, что у 20-40% женщин с ББ во время беременности способна приводить к развитию пиелонефрита, который в дальнейшем способен оказывая неблагоприятное влияние на течение беременности: увеличивая частоту преэклампсии, угрозы прерывания, преждевременных родов, хронической плацентарной недостаточности, задержки развития плода и хронической гипоксии [1,2]. Результаты восьми рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют, что АБТ способна уменьшить по сравнению с плацебо риск рождения детей с низкой массой тела [9-15]. В четырех других представлены показатели преждевременных родов [16,17] доказано, что проведение АБТ снижает риск по сравнению с

плацебо риск развития преждевременных родов. Учитывая данное обстоятельство и положительное влияние проведение АБТ для матери и плода, не вызывает сомнений проведение скрининга и терапии ББ, однако клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (2018) рекомендуют при выборе начала терапии обращаться к национальным рекомендациям по лечению ББ у беременных женщин [3]. Определение продолжительности АБТ у беременных при ББ также имеет свои отличия. Обзор режимов АБТ по ранее опубликованному обзору данных Кохрейна, проведенному Widmer и соавт., имеет свои модификации [3,18].

Проводилось сравнение следующих режимов: однократная доза (в 1 день); короткий курс (2-7 дней); длительный курс (8-14 дней); непрерывная терапия (до родов).

В девяти исследованиях сравнивали однократное введение и короткий курс [19-27], в одном исследовании однократную дозу и длительный курс [28], а еще в одном – длительный курс и непрерывную терапию [29]. Поскольку в настоящее время не используется длительная и непрерывная АБТ, в исследование включили только однократную дозу и стандартный короткий курс. В трех РКИ показатели симптоматических ИМВП [19,26,27], были без статистически значимых различий между двумя режимами. В девяти других исследованиях представлены показатели разрешения ББ [19-27], также без статистически значимых различий между двумя режимами. В шести публикациях оценивали частоту побочных эффектов [19,20,23,25,26], которая была ниже при однократном введении антибиотика по сравнению коротким курсом, без статистически значимых различий между режимами. В одном исследовании представлены показатели рождения детей с низкой массой тела [27], и в нем получено статистически значимое преимущество в пользу короткого курса АБТ.

Согласно анализу данных, однократное введение антибиотика связано со статистически значимо более низкой частотой побочных эффектов, но более высоким риском рождения детей с низкой массой. По этой причине для лечения ББ при беременности рекомендуется короткий курс АБТ, однако необходимо отметить низкое качество данных, которые лежат в основе данных рекомендаций.

Изучение влияния неблагоприятных факторов риска позволило выявить влияние сахарного диабета на частоту ББ. Даже при контроле уровня гликемии, сахарный диабет повышает частоту ББ [28-30]. В РКИ показано, что эрадикация ББ не снижает риск симптоматической ИМВП и инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом. Несмотря на то, что скрининг и лечение ББ при компенсированном сахарном диабете не рекомендуется, следует отметить, что плохой контроль над уровнем гликемии является фактором риска развития симптоматических ИМВП и инфекционных осложнений.

При необходимости лечения ББ выбор препарата и длительность терапии соответствует симптоматическим неосложненным или осложненным ИМВП в зависимости от срока беременности, общего состояния и наличия отягощающих факторов. Важно помнить, что терапия должна проводиться по результатам посева, а не эмпирически [3].

Таблица 1

Рекомендованные режимы антибактериальной терапии при неосложненном цистите

Антибиотик	Ежедневная доза	Продолжительность терапии	Комментарии
Первая линия			
Фосфомицина трометамол	3г однократно	1 день	Рекомендуется только для женщин с неосложненным циститом
Макрокристаллы нитрофурантоина	50-100мг 4 раза в день	5 дней	
Моногидарт/Макрокристаллы нитрофурантоина	100мг 2 раза в день	5 дней	
Макрокристаллы нитрофурантоина длительного действия	100мг 2 раза в день	5 дней	
Пивмециллинам	200мг 3 раза в день	3-5 дней	
Альтернативные препараты			
Цефалоспорины (например, цефадроксил)	500мг 2 раза в день	3 дня	Или эквивалентные препараты
Если локальная резистентность к E. Coli <20%			
ТМР	200мг 2 раза в день	5 дней	Кроме первого триместра беременности
ТМР/сульфаметоксазол	160/800мг 2 раза в день	3 дня	Кроме первого триместра беременности

(ТМР – триметоприм)

Хотя лечение ББ не представляет трудностей, фактором, осложняющим выбор антибиотика, является ограниченный спектр препаратов безопасных для матери и плода, но обладающих при этом высокой эффективностью. По данным отечественных авторов, АБТ ББ и острого цистита может проводиться в амбулаторных условиях, путем перорального приема амоксициллина/клавуланата в дозе 500 мг/125 мг 3 раза в день, 875 мг/125 мг 2 раза в день в течение 7 дней либо фосфомицина трометамола в дозе 3 г однократно [1,2]. Профилактика ИМВП включает информацию по избеганию факторов риска, неантибактериальными мероприятиям и антибактериальной профилактикой [31]. Изменение образа жизни, включающее различные поведенческие мероприятия и меры личной гигиены (недостаточное употребление жидкости, отсроченное мочеиспускание после полового акта, подмывание после акта дефекации сзади вперед, спринцевание и ношение тугого эластического

синтетического нижнего белья) предполагали уменьшение риска рецидивирующих ИМВП, но в значительном количестве исследований не доказана их эффективность [31]. На сегодня доступно много методов неантибактериальной профилактики рецидивирующих ИМВП, но только некоторые из них хорошо изучены в спланированных исследованиях [32,33]. Некоторые авторы предлагают проводить профилактику иммуноактивными препаратами ОМ-89 (Уро-Ваксом), и в ряде исследований показано его превосходство над плацебо и хороший профиль безопасности, в связи с чем он может быть рекомендован для иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующими ИМВП [32,34-36]. Однако нужно установить его эффективность в других группах и его эффективность относительно антибиотиков. Показанием для назначения препарата Уро-Ваксом® является комбинированное лечение и профилактика рецидивов хронической инфекции мочевого тракта, в особенности циститов, независимо от природы микроорганизмов, в сочетании с антибиотиками или антисептиками (с 4-летнего возраста). Противопоказанием для его назначения является повышенная чувствительность к компонентам препарата. Применение при беременности и кормлении грудью на сегодня не изучено, хотя изучение репродукции у животных не выявило никакой опасности для плода. При назначении терапии беременным женщинам и в период кормления следует отметить, что контролируемых специальных исследований и сведений по данному вопросу до настоящего времени не имеется [37]. Побочные эффекты могут наблюдаться у отдельных лиц могут в виде незначительных желудочно-кишечных расстройств (диарея, тошнота, рвота), кожной реакции (зуд, экзантема, эритема) и ограниченных аллергических кожных реакций, редко небольшая лихорадка. В случае более тяжелых осложнений лечение следует прекратить и проконсультироваться с лечащим врачом.

Проведение профилактики пробиотиками (штаммами лактобактерий) не доказало эффективности препаратов лактобактерий для профилактики рецидивирующих ИМВП [38]. Поэтому различия в эффективности доступных препаратов свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований, прежде чем можно будет дать рекомендации за или против.

Некоторые авторы рекомендуют проводить профилактику клюквенным соком. В небольшом числе исследований получены доказательства, подтверждающие, что прием клюквы эффективен для снижения частоты инфекций нижних МВП у женщин [39,40]. Однако в метаанализе, включавшем 24 исследования и 4473 пациентов, показано, что продукты, содержащие клюкву, статистически значимо не снижают частоту

симптоматических ИМВП у женщин [41]. Учитывая противоречивые результаты, нельзя дать рекомендации по ежедневному приему препаратов клюквы.

Заключение и выводы: Своевременная диагностика и адекватная антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии у беременных женщин может снизить частоту осложнений беременности и улучшить перинатальные исходы.

Список литературы:

1. Зиганшин А.М., Масленников А.В., Кулавский Е.В., Шайхиева Э.А. Сравнительная эффективность антибактериальной терапии у женщин с бессимптомной бактериурией // XIX Всероссийский научно-образовательный форум "Мать и Дитя - 2018" и VI Съезд акушеров-гинекологов России Материалы форума. 2018. С. 15.
2. Зиганшин А.М., Масленников А.В., Кулавский Е.В., Латыпов Ф.Ф. Сравнительная эффективность антибактериальной терапии у женщин с урогенитальным трихомонозом // XIX Всероссийский научно-образовательный форум "Мать и Дитя - 2018" и VI Съезд акушеров-гинекологов России Материалы форума. 2018. С. 67.
3. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. URL: www.uroweb.org
4. Lutay N., et al. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II // J Clin Invest.-2013. 123:2366.
5. Hansson S., et al. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II-Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections // BMJ.-1989. 298:856.
6. Cai T., et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not treat? // Clinical Infectious Diseases. -2012. 55:771.
7. Kass E. H. Asymptomatic infections of the urinary tract // Trans Assoc Am Physicians. - 1956. 69:56.
8. Gleckman R., et al. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults' males // J Clin Microbiol. -1979. 9:596.
9. Elder H. A., et al. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy // Am J Obstet Gynecol.- 1971. 111:441.
10. Kazernier B. M., et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial // Lancet Infectious Diseases. -2015. 15:1324
11. Robertson, J.G. et al. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study on 8,275 patients // Obstet Gynaecol Br Commonw.- 1968.75:59.

12. Thomsen, A.C et al. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour // *Lancet*. - 1987. 1:591.
13. Widmer M., et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev*.- 2015: CD000491.
14. Reeves D.S. Laboratory and clinical studies with sulfametopyrazine as a treatment for bacteriuria in pregnancy // *Antimicrob Chemother*. -1975. 1:171
15. Bailey R.R., et al. Comparison of single dose with a 5-day course of co-trimoxazole for asymptomatic (covert) bacteriuria of pregnancy // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. -1983. 23:139.
16. Masterton R.G., et al. Single-dose amoxicillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium-a controlled clinical trial // *Br I Obstet Gynaecol*.-1985. 92:498.
17. Gerstner G.J., et al. Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a single dose of 3 g amoxicillin versus a 4-day course of 3 doses 750 mg amoxicillin // *Gynecol Obstet Invest*.-1989. 27:84
18. Olsen L. et al. Single-dose versus six-day therapy with sulfamethizole for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. A prospective randomised study // *Dan Med Bull*.-1989. 36:486.
19. Thomsin. H., et al. Single dose fosfomicin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary result // *Infection*.-1990.18 Suppl 2: S94.
20. Bayrak O., et al. Is single-dose fosfomicin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. -2007. 18:525.
21. Estebanez. A., et al. Fosfomicin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.-2009. 28:1457.
22. Lumbiganon P., et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A randomized controlled trial // *Obstetrics and Gynecology*.-2009. 113:339.
23. Pregazzi R., et al [Single-dose antibiotic therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Results and complications] // *Minerva Gynecol*. -1987. 39:289.
24. Whalley P. J., et al. Short-term versus continuous antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *Obstet Gynecol*.-1977. 49:262
25. Zhanel G.G., et al. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus // *Rev Infect Dis*.-1991.13:150

26. Hooton T.M. Recurrent urinary tract Infection in women // *Int J Antimicrob Agents.*-2001. 17:259.
27. Beerepoot M.A., et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Urol*, 2013, 190:1981.
28. Wagenlehner F.M., et al. Prevention of recurrent urinary tract infections // *Minerva Urol Nefrol.*-2013. 65:9.
29. Bauer H.W., et al Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E.coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies // *Int J Antimicrob Agents.*-2002. 19:451.
30. Naber K.G., et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis // *Int J Antimicrob Agents.*-2009. 33:111.
31. Bauer H.W, et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM- 89) in female patients with recurrent urinary tract infections // *Eur Urol.*-2005. 47:542.
32. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_14284.htm#protivopokazaniya
33. Schwenger E.M., et al. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev.*- 2015. CD008772.
34. Kontiokari T., et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women // *BMJ.*- 2001. 322:1571.
35. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women // *Can J Urol.*-2002. 9:1558.
36. Jepson R. G., et al. Cranberries for preventing urinary tract infections // *Cochrane Database Syst Rev.*- 2012. Cd001321.