

# Порівняння ефективності режимів антибактеріальної терапії при лікуванні безсимптомної бактеріурії у період вагітності

Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності запропонованої терапії у вагітних із безсимптомною бактеріурією.

**Матеріали та методи.** Усі пацієнтки були розподілені на дві групи. I група – 38 пацієнток, які отримували курс амоксициліну із клавулоновою кислотою по 625 мг усередину 2 рази на добу протягом 7 днів; II група – 33 пацієнтки, які отримували препарат D-манози (1,2 г), порошок по 5,8 г у саше 2 рази на добу протягом 7 днів. Діагностичні критерії безсимптомної бактеріурії були засновані на практичних рекомендаціях Американського товариства інфекційних хвороб.

**Результати.** Під час першого культурального дослідження зразка сечі (відразу після закінчення курсу терапії) визначали відсоток персистенції мікроорганізмів у сечових шляхах жінок, у випадку її виявлення призначали додатковий курс лікування. Під час другого й наступних контрольних заборач сечі визначали відсоток рецидиву бактеріурії. Показник персистенції збудника у сечовидільних шляхах пролікованих жінок із бактеріурією залишався досить низьким – 10,5% (4 пацієнтки) у I групі, але був більш високим, ніж у II групі – 3,1% (1 пацієнтка). Показник стерильної першої проби сечі був високим і вірогідно не відрізнявся між групами – 31 (81,6%) і 32 (96,9%) жінки відповідно у I та II групах. У I групі показник рецидиву за період гестації після діагностованої та пролікованої бактеріурії залишався досить високим і становив 23,7% (9 пацієнток), а в II групі випадків рецидиву не було зафіксовано.

**Висновки.** Проведення 7-денного курсу терапії препаратом D-манози пов'язано з меншою кількістю випадків персистенції патогенного збудника у сечі, відсутністю рецидивів бактеріальної інфекції та відсутністю побічних ефектів.

**Ключові слова:** безсимптомна бактеріурія, D-маноза, сечовидільні шляхи, вагітність.

Інфекції сечовидільних шляхів (СВШ) були, є і залишаються однією з актуальних проблем сучасного акушерства. Ще у 1956 році Е.Касс звернув увагу дослідників на те, що інфекція є лише ключем до реалізації процесу запалення у сечових шляхах людини. На його думку, механізми, що призводять до бактеріурії, можуть принципово відрізнятися від тих, які забезпечують інвазію нирок. Отже, більше 50 років тому була висловлена думка про існування безсимптомної бактеріурії (ББ) і поставлене питання про правомірність визнання бактеріального чинника як етіологічного у патогенезі запальних захворювань органів сечової системи.

ББ діагностують під час 2–10% вагітностей, а поширення інфекції тісно пов'язане із соціально-економічним статусом та чисельно різко відрізняється серед популяції невагітних та вагітних жінок з суттєвим переважанням останніх [1–3]. Деякі автори висловлюють думку щодо високого ступеня бактеріурії, що сама по собі повинна розцінюватися як ознака пієлонефриту [4, 5]. Під час вагітності ББ у разі пізньої діагностики чи неадекватного лікування у 40% випадків реалізу-

ється у гестаційний пієлонефрит, а у разі лікування гострий пієлонефрит виникає лише у 1,8% жінок, у яких діагностували бактеріурію [2, 4, 5].

Також ББ належить до категорії патологічних форм, які є чинниками виникнення такого серйозного та навіть загрозливого для плода стану, як внутрішньоутробне його інфікування – однієї з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. За даними О.В. Макарова (2004), найбільше значення у виникненні та розвитку внутрішньоутробного інфікування плода відіграють інфекції сечостатевого тракту. У низці досліджень встановлено, що ризик ускладнень значно знижується, коли жінки з бактеріурією отримують лікування у ранні періоди вагітності [6, 7]. Механізми, що створюють сприятливі умови для колонізації сечовивідних шляхів у вагітних, зумовлені у першу чергу самою вагітністю. Це і порушення пасажу сечі по СВШ за рахунок збільшеної у розмірах вагітної матки, це і дія прогестерону на гладком'язовий компонент стінки сечоводу, підвищення осмолярності та рН сечі, зумовлені вагітністю глюкозо- та аміноацидурия [1]. Щодо ускладнень перебігу вагітності, то загально відомий переважний напрямок їхньої реалізації – це гестаційний пієлонефрит, передчасні пологи та низька маса тіла при народженні.

Багатьма авторами доведена роль гострої патології сечовидільної системи (СВС), її ускладнених форм із високим ризиком розвитку прееклампсії, невиношування, післяпологових гнійно-запальних захворювань [1, 3–5]. Більш ніж у 2 рази підвищується частота перинатальної смертності, затримки розвитку плода, внутрішньоутробного інфікування, плацентарної недостатності і дистресу плода на тлі висхідної інфекції сечовивідних шляхів [3, 5]. У вагітних з бактеріурією у 2–3 рази вище ризик передчасних пологів або мертвородження [3, 6–9].

Скринінг та лікування ББ під час вагітності стали стандартом антенатального спостереження у переважній більшості країн світу. Основні клініки Європи вважають, що скринінг на ББ має бути рутинним, як і її лікування з використанням засобів антибактеріального впливу. Отже, пріоритетним завданням, спрямованим на зниження перинатальних втрат, є попередження несприятливого результату вагітності шляхом пошуку на ранніх етапах гестації скринінгових маркерів, які дозволяють виявити доклінічні форми майбутньої патології й передбачити заходи, що перешкоджають її подальшому прогресуванню, що й спонукало до проведення даного дослідження та визначило його мету та завдання.

Експертами ВООЗ при проведенні аналізу економічної ефективності заходів щодо зниження материнської та перинатальної смертності визначено, що скринінг та лікування ББ у вагітних дуже економічно ефективні, особливо у випадках, коли відкрито повноцінний доступ до клінічних послуг. Зараз відпрацьовано декілька схем у лікуванні ББ антибактеріальними препаратами.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності запропонованої терапії у вагітних із ББ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ураховуючи можливі побічні ефекти антибактеріальної терапії та високі показники рецидивів у разі припинення застосування антибіотиків, були введені та вивчені альтернативні профілактичні методи, такі, як пробіотики, сік журавлини та D-маноза. D-маноза – простий цукор, моносахарид, видобутий з березової деревини, тісно пов'язаний з глюкозою. D-маноза швидко всмоктується і приблизно через 30 хв доходить до периферійних органів, потім виділяється із сечею. Вона не може бути перетворена у глікоген, тому не накопичується в організмі. Довготривале застосування D-манози у концентраціях до 20% не спричинило будь-якого побічного ефекту на метаболізм людини. Процес адгезії бактерій на поверхні клітин є вирішальним чинником для розвитку більшості інфекцій. Це відбувається тому, що специфічні лектини на бактеріальній стінці здатні зв'язувати молекули, такі, як D-маноза і L-фруктоза, розподілені на поверхні клітин стінок СВШ.

Дослідження *in vitro* встановили, що D-маноза зв'язується з тип-1 фimbrii кишкових бактерій, блокуючи їхню адгезію до уроепітеліальних клітин. Зв'язуючись з вільною D-манозою у сечі, а не білками клітин на поверхні сечового міхура, бактерії потрапляють у потік сечі й елімінуються через сечовий тракт. Дослідження *in vivo* та *in vitro* продемонстрували здатність манозоподібних молекул до зниження бактеріального навантаження у 2 рази у сечовивідних шляхах і більш ніж у 4 рази – внутрішньоміхурово.

Діагностичні критерії ББ були засновані на практичних рекомендаціях Американського товариства інфекційних хвороб. Діагноз ББ вважали правочинним, якщо у двох послідовних аналізах сечі під час культурального дослідження був виділений один і той самий штам бактерій у кількості  $10^5$  і більше КОЕ/мл. Сеча, зібрана у стандартних умовах, що включають дослідження середньої ранкової порції, отримана від жінок без ознак інфекції сечовивідних шляхів, і була доставлена у лабораторію у гранично короткий термін (не більше 1 год).

Контрольні дослідження щодо встановлення факту вилікування проводили неодноразово шляхом бактеріологічного дослідження декількох послідовних зразків сечі – наприкінці курсу антибактеріальної терапії (для виявлення відсотка персистенції збудника у СВШ), на 14-у добу після закінчення лікування й далі щомісяця аж до пологів. Критерієм ефективності проведеної терапії вважали відсутність росту мікроорганізмів.

До I групи увійшли 38 пацієнок, які отримували курс амоксициліну із клавулоновою кислотою по 625 мг усередину 2 рази на добу протягом 7 днів. До II групи увійшли 33 пацієнтки, які отримували препарат D-манози (1,2 г), порошок по 5,8 г у саше 2 рази на добу протягом 7 днів.

Для проведення аналізу була складена карта дослідження, у яку включені такі параметри:

- соціально-біологічна характеристика;
- скарги;
- анамнез життя, включаючи матеріально-побутові умови;
- анамнез захворювання сечовивідних шляхів, що включає тривалість, клініко-лабораторні показники, проведену терапію;
- акушерський анамнез, що включає докладні дані про дітородні функції (перебіг і результат вагітності, пологів і післяпологового періоду);

Відповідно до протоколу клінічного експерименту *критеріями включення до основної (II) групи були:*

- жінки у віці 17–42 роки з одноплідною вагітністю;
- наявність ББ, встановленої при бактеріологічному дослідженні сечі, –  $10^5$  і більше КОЕ/мл;
- проведення курсу антибактеріальної терапії у терміні 16–24 тиж;

- відсутність дизуричних симптомів у вагітних;
- згода пацієнтки на обстеження та лікування.

*Критеріями виключення з основної групи були:*

- вік пацієнтки менше 17 або більше 42 років;
- застосування системних антибіотиків не менше ніж за 20 днів до госпіталізації у стаціонар;
- наявність протипоказань до застосування антибіотиків пеніцилінового ряду;
- багатоплідна вагітність;
- відмова пацієнтки від обстеження й лікування;
- наявність ендокринних, аутоімунних і тяжких екстрагенітальних захворювань, які самі по собі могли бути причиною розвитку гестаційних ускладнень.

*Критеріями включення до групи порівняння (I) були:*

- жінки у віці 17–42 роки з одноплідною вагітністю;
- відсутність дизуричних явищ;
- згода пацієнтки на обстеження та лікування;
- наявність лабораторно підтвердженої культуральним методом бактеріурії «помірного» – ступеня  $10^2$ – $10^4$  КОЕ/мл;
- відсутність антибактеріального лікування.

*Критеріями виключення з групи порівняння були:*

- вік пацієнтки менше 17 або більше 40 років;
- багатоплідна вагітність;
- відмова пацієнтки від обстеження;
- наявність ендокринних, аутоімунних і тяжких екстрагенітальних захворювань, які самі по собі могли бути причиною гестаційних ускладнень.

Бактеріологічне дослідження сечі на ББ виконували всім пацієнткам акушерського стаціонару клініки після проведеного лікування. Перед забором сечі жінкам детально пояснювали правила збору сечі, відотримання яких залежали вірогідність результатів мікробіологічного дослідження та ефективність лікування: найкращим матеріалом для мікробіологічного дослідження є середня порція сечі (перша порція багата на мікрофлору сечівника й не підходить для дослідження), зібрана під час звичайного сечовипускання після попереднього ретельного туалету зовнішніх статевих органів. Сечу збирали у стерильний контейнер для збору сечі з чітко відзначеним рівнем, до якого його потрібно заповнити (близько 50 мл). Попередній туалет зовнішніх статевих органів проводили відповідно до загальноприйнятих рекомендацій із використанням звичайного мила з метою зменшення забруднення сечі мікрофлорою присінка піхви й періуретральної ділянки. Антисептики для оброблення не застосовували, тому що вони могли призвести до штучного зниження мікробного числа етіологічно значущого збудника.

При безсимптомному перебігу ББ використовували дві послідовні порції сечі, узяті з інтервалом 24 год до призначення антибактеріального препарату та через 24–48 год після закінчення його вживання. У всіх пацієнок з ББ з метою виявлення рецидиву інфекції далі проводили щомісячні контрольні бактеріологічні дослідження сечі аж до пологів.

Посіви сечі проводили на чашку Петрі, яка містила різне середовище залежно від характеру виявленого мікроорганізму: для стафілококів використовували 5% молочно-сольовий і 5% кров'яний агар; ентеробактерій – середовища Ендо та Гітоскерева; грибів – середовище Сабуро; стрептококів, коринебактерій та інших, для росту яких необхідний підвищений аміний азот, – 10% агар. Посіви інкубували в аеробних умовах при температурі 37 °C протягом 18–24 год, після чого проводили вивчення морфологічних, мікроскопічних і біохімічних властивостей. З появою росту підраховували загальну кількість колоній і кожного виду окремо, визначаючи ступінь колонізації у КОЕ/мл. Видову ідентифікацію виділених бактеріальних культур проводили за загальноприйнятими методиками. Мікробіологічне та культуральне дослідження препаратів виконували у бактеріологічній лабораторії Київської обласної клінічної лікарні.

Порівняння ефективності терапії безсимптомної бактеріурії при першому бактеріологічному контролі

Результати лікування	Група вагітних			
	I, n=38		II, n=33	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Побічні явища	3	7,9	0	0
Перша проба сечі стерильна	31	81,6	32	96,9*
Персистенція збудника	4	10,5	1	3,1*

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з I групою.

Порівняння ефективності терапії вагітних із безсимптомною бактеріурією (другий бактеріологічний контроль)

Результати лікування	Група вагітних			
	I, n=38		II, n=33	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Усі наступні зразки сечі стерильні	29	76,3	33	100*
Рецидив бактеріурії (реінфекція у наступних зразках сечі)	9	23,7	-	-

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з I групою.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували за допомогою комп'ютерного оброблення отриманих даних на персональному комп'ютері методом варіаційної статистики за допомогою програм «Excell-5.0» та «Statistica» з використанням критеріїв вірогідності Стюдента. Програмою передбачалося визначення методом варіаційної статистики та обчислення  $M \pm m$  показника статистичної значущості розходжень ( $t$ ). Різницю вважали достовірною, якщо ймовірність можливої помилки ( $p$ ), яка визначається за таблицею Стюдента, була менше 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При першому культуральному дослідженні зразка сечі (відразу після закінчення курсу терапії) визначали відсоток персистенції мікроорганізмів у сечових шляхах жінки, у випадку її виявлення призначали додатковий курс лікування. При другому й наступних контрольних заборах сечі визначали відсоток рецидиву бактеріурії.

Усім іншим жінкам зі стерильним першим зразком сечі був проведений у плановому порядку щомісячний бактеріологічний контроль стерильності сечі.

Як видно з поданих у табл. 1 даних, показник персистенції збудника у СВШ серед пролікованих жінок із бактеріурією залишався досить низьким – 10,5% (4 пацієнтки) у I групі, але більш високим, ніж у II групі (3,1%).

Показник стерильної першої проби сечі був високим і вірогідно не відрізнявся між групами – 31 (81,6%) і 32 (96,9%) жінки відповідно у I та II групах. Отримані дані свідчать про високу протимікробну активність обраних антибактеріальних препаратів у терапії бактеріурії вагітних.

Подальші культуральні дослідження зразків сечі проводили через 7–14 днів після закінчення вживання антибактеріального препарату й далі щомісяця аж до пологів. Відсоток рецидивів залежно від обраного курсу терапії наведений у табл. 2.

Як видно з наведених даних, у I групі показник рецидиву за період гестації після діагностованої та пролікованої бактеріурії залишався досить високим і становив 23,7% (9 пацієнток), а у II групі випадків рецидиву не було зафіксовано. У всіх спостережуваних випадках у I групі концентрація мікроорганізмів, які були виділені, не перевищувала  $10^4$  КОЕ/мл.

Подальші дослідження сечі зафіксували відсутність випадків рецидиву ББ у II групі.

На сучасному етапі підходи до лікування та профілактики ББ не обмежуються застосуванням антибіотиків, а мають у своєму арсеналі потужні засоби рослинного походження з антибактеріальною дією. Світова спільнота лікарів все більше звертає увагу на засоби, які містять D-манозу, у лікуванні ББ. Цей моносахарид має спрямовану дію на утворення зв'язків з мікроорганізмом, не даючи йому доступу до клітинного шару стінки СВШ. У склад зазначеного лікарського засобу окрім D-манози входять калію цитрат та магнію цитрат (підтримання сечі у діапазоні рН 6–6,5 для високої активності D-манози, спазмолітична дія, протизапальна дія, перешкоджання утворенню сечових каменів), інулін (покращання мікрофлори кишечника для створення нормального біоценозу, підвищення імунітету, м'який сечогінний ефект), біофлаваноїди діосмін та гесперидин (протизапальна, спазмолітична та знеболювальна дія), що посилюють її дію, сприяють виведенню мікроорганізмів з током сечі та зменшують місцеві запальні реакції.

Виходячи з результатів дослідження, треба відзначити, що дія даного лікарського засобу не поступається дії загальноприйнятих засобів для лікування ББ, а зважаючи на відсутність випадків рецидивів бактеріальної інфекції та хорошу переносимість, можна з упевненістю констатувати, що препарат D-манози може зайняти передові сходинки у лікуванні ББ під час вагітності.

### ВИСНОВКИ

1. Проведення 7-денного курсу терапії препаратом D-манози пов'язано з меншою кількістю випадків персистенції патогенного збудника у сечі наприкінці лікування та меншою потребою у додатковому призначенні антибактеріальних препаратів.

2. Повторні обстеження засвідчили відсутність рецидивів бактеріальної інфекції у II групі, що доводить ефективність та доцільність застосування 7-денного курсу D-манози у лікуванні ББ під час вагітності.

3. Важливим аспектом є відсутність побічних ефектів під час проходження курсу лікування препаратом D-манози, що дає можливість застосування його у період вагітності.

## Сравнение эффективности режимов антибактериальной терапии при лечении бессимптомной бактериурии в период беременности

Т.Г. Романенко, О.Н. Сулименко

**Цель исследования:** оценка эффективности предложенной терапии у беременных с бессимптомной бактериурией.

**Материалы и методы.** Все пациентки были разделены на две группы. I группа – 38 пациенток, которые получали курс амоксициллина с клавулоновой кислотой по 625 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней; II группа – 33 пациентки, которые получали препарат D-маннозы (1,2 г), порошок по 5,8 г в саше 2 раза в сутки в течение 7 дней. Диагностические критерии бессимптомной бактериурии были основаны на практических рекомендациях Американского общества инфекционных болезней.

**Результаты.** При первом культуральном исследовании образца мочи (сразу после окончания курса терапии) определяли процент персистенции микроорганизмов в мочевых путях женщины, в случае ее обнаружения назначали дополнительный курс лечения. При втором и последующих контрольных заборах мочи определяли процент рецидива бактериурии. Показатель персистенции возбудителя в мочевыводящих путях среди пролеченных женщин с бактериурией оставался довольно низким – 10,5% (4 пациентки) в I группе, но более высоким, чем во II группе – 3,1% (1 пациентка). Показатель стерильной первой пробы мочи был высоким и достоверно не отличался между группами – 31 (81,6%) и 32 (96,9%) женщины соответственно в I и II группах. В I группе показатель рецидива за период гестации после диагностированной и пролеченной бактериурии оставался достаточно высоким и составил 23,7% (9 пациенток), а во II группе случаев рецидива не было зафиксировано.

**Заключение.** Проведение 7-дневного курса терапии препаратом D-маннозы связано с меньшим количеством случаев персистенции патогенного возбудителя в моче, отсутствием рецидивов бактериальной инфекции и побочных эффектов.

**Ключевые слова:** бессимптомная бактериурия, D-манноза, мочевыводящие пути, беременность.

## Comparison of the effectiveness of antibacterial therapy regimens in the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy

T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko

**The objective:** to evaluate the effectiveness of the proposed therapy in pregnant women with asymptomatic bacteriuria.

**Materials and methods.** All patients were divided into two groups. I group – 38 patients received the course of amoxicillin with clavulanic acid 625 mg per os twice a day for 7 days, group II – 33 patients received D-mannose (1,2 g), powder of 5,8 g in a sachet 2 times a day for 7 days. Diagnostic criteria for asymptomatic bacteriuria were based on practical recommendations of the American Society of Infectious Diseases.

**Results.** In the first cultural research of the urine specimen (immediately after the end of the course of therapy), the percentage of microorganism's persistence in the urinary tract of a woman was determined, in case of its detection, an additional course of treatment was prescribed. In the second and subsequent control urine samples, the percentage of relapsing bacteriuria was determined. Percentage of the persistence of the pathogen in the urinary tract among the treated women with bacteriuria remained rather low – 10,5% (4 patients) in group I, but higher than in group II 3,1% (1 patient). The percentage of sterile first urine sample was high and probably did not differ between groups – 31 (81,6%) and 32 (96,9%) women respectively in I and II groups. In the first group, the percentage of relapses during gestation after the diagnosed and treated bacteriuria remained rather high and amounted to 23,7% (9 patients), and in the second group, the relapse was not recorded.

**Conclusions.** The 7-day course of therapy with the D-mannose drug is associated with fewer cases of persistent pathogenic pathogens in urine, no recurrence of bacterial infection, and no side effects.

**Key words:** asymptomatic bacteriuria, D-mannose, urinary tract, pregnancy.

### Сведения об авторах

**Романенко Тамара Григорьевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

**Сулименко Ольга Николаевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Маркін Л.Б., Попович А.І., Шатилівич К.Л. Рациональне фармакологічне лікування бессимптомної бактеріурії у вагітних // Львівський клінічний вісник. – 2013. – № 4 (4). – С. 27–30.
2. Ринжук В.Є., Ринжук Л.В., Данчук А.Г. Мікробний пейзаж сечі вагітних з бессимптомною бактеріурією: переважні збудники, їх видовий склад та популяційний рівень / В.Є. Ринжук, Л.В. Ринжук, А.Г. Данчук // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 89–90.
3. Орджоникідзе К.В., Петрова С.Б., Емельянова А.И. Профилактика и лечение осложнений у беременных и родильниц с заболеваниями мочевыводящих путей / К.В. Орджоникідзе, С.Б. Петрова, А.И. Емельянова // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С. 41–45.
4. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating

- asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010, 22: 95-9.
5. Farkash E, Wientraub AY, Sergienko R et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 162: 24-7. 10
6. Bahadi A, El Kabbaj D, Elfazazi H, et al. Urinary tract infection in pregnancy. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010, 21: 342-4.
7. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. Eur J Clin Invest, 2008, 38(Suppl. 2): 50-7. 9.
8. Gravett MG, Martin ET, Bernson JD et al. Serious and life threatening pregnancy related infections: opportunities to reduce the global burden. Plos Med, 2012, 9: e1001324.
9. Bolton M, Horvath DJ, Li B et al. Intrauterine growth restriction is a direct consequence of localized maternal uropathogenic Escherichia coli cystitis. Plos ONE, 2012, 7: 1-9.

Статья поступила в редакцию 04.06.2018