

І.А. Жабченко, д. мед. н., відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Сучасні погляди на профілактику та лікування інфекцій сечовивідних шляхів у вагітних



І.А. Жабченко

Останніми роками увагу акушерів-гінекологів усе частіше привертають інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), які часто вперше виявляються під час вагітності. Насамперед це пов'язано з частотою виникнення цієї патології, а також з ускладненнями, що виникають під час вагітності, пологів і післяпологового періоду.

Серед особливостей організму вагітної жінки є гормональний дисбаланс на фоні фізіологічної імуносупресії гуморальної та клітинної ланок імунітету, формування імунологічної толерантності як у матері, так і у плода. Це є плідним підґрунтям для інфікування або активації латентної інфекції під час вагітності. Сучасній науці відомо до 2500 різноманітних інфекцій, і кожна з них теоретично може викликати акушерські та перинатальні ускладнення. У популяції жінок репродуктивного віку частота ІСШ становить 2-5% [11]. У вагітних жінок ІСШ є частим ускладненням і становить, за даними деяких авторів, від 4 до 18% [7, 11, 13, 14]. За результатами численних рандомізованих досліджень встановлено, що за наявності ІСШ збільшується ризик передчасних пологів, плацентарної дисфункції, передчасного розриву плодних оболонок, хоріонамніоніту [2, 3, 14]. Крім того, гострі ІСШ у вагітних, імовірно, сприяють частішому розвитку гіпертензивних розладів, а також виникненню хронічної ІСШ у майбутньому. ІСШ є причиною народження недоношених або функціонально незрілих дітей, а також дітей із затримкою внутрішньоутробного росту й ознаками внутрішньоутробної інфекції [2, 3, 15, 16]. З'ясовується роль ІСШ під час вагітності як однієї з причин народження дітей із вродженими вадами розвитку, затримкою розумового розвитку та дитячим церебральним паралічем [7]. У післяпологовий або післяопераційний період у жінок відзначається високий ризик розвитку інфекційних ускладнень [2].

Джерелом ІСШ є прояв автоагресії власних мікробних середовищ, а саме мікрофлора, що колонізує періуретральну ділянку і належить здебільшого до сімейства ентеробактерій, а також до коагулазонегативних стафілококів. Збудником, який найчастіше викликає ІСШ, залишається *Escherichia coli* (близько 80%), друге місце посідає *Staphylococcus saprophyticus* (до 10%), значно рідше висівають *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, а також грампозитивну флору – стрептококи груп В і Д, *Staphylococcus epidermidis* [4, 5]. Запальний процес у сечовивідній системі вагітної жінки розвивається висхідним шляхом, а саме – розпочинається з уретри та сечового міхура, внаслідок чого розвивається гострий цистит. Далі, враховуючи наявність міхурово-сечоводно-мискового рефлюксу, відбувається інфікування ниркової миски з адгезією збудника до епітелію, і найчастіше розвивається гестаційний пієлонефрит [1].

Вагітність є фактором ризику розвитку або активації як неускладнених, так і ускладнених інфекцій. До таких інфекцій належить безсимптомна бактеріурія (ББУ), яка є одним із поширених проявів ІСШ у вагітних жінок, що характеризується бактеріальною колонізацією сечовивідних шляхів без явних клінічних симптомів [6]. Кількісним критерієм ББУ є виявлення 10^5 або більше колоній будь-якого мікроорганізму в 1 мл сечі (дослідження проводять двічі з інтервалом не менше 24 г). Бактеріурія під час вагітності сприяє розвитку пієлонефриту (28% порівняно

з 1,4% у невагітних жінок), пов'язана з серйозним ризиком акушерської та перинатальної патології, а також необхідністю тривалої адекватної терапії [13, 17].

Доведено, що частота гострих маніфестних ІСШ, зокрема найнебезпечнішої форми – пієлонефриту, залежить від виявлення та лікування у вагітних ББУ: у разі активного лікування менше ніж у 5% таких жінок клінічно розвивається ІСШ, за відсутності лікування – у 16-57% [10]. Необхідно зазначити, що лише у 1-2% вагітних жінок, у яких був негативний результат бактеріологічного дослідження сечі під час першого звернення, у подальшому розвинулася гостра ІСШ [8, 10].

Ураховуючи щорічне прогресуюче зростання частоти інфікування, необхідність розроблення більш патогенетично й етіологічно обґрунтованих методів лікування та профілактичних заходів, спрямованих на попередження реінфекції сечостатевої системи, є очевидною. Беручи до уваги той факт, що лікування бактеріурії на ранніх термінах вагітності попереджає розвиток пієлонефриту в 70-80% випадків, а невиношування вагітності – у 5-10%, стає безпечною необхідністю своєчасне ефективне лікування ББУ задля попередження розвитку ускладнених форм ІСШ.

Сьогодні важлива роль у процесах ускладненого перебігу та хронізації інфекційних процесів у сечовивідних шляхах (СВШ) належить імунологічному чиннику. При ІСШ процес часто трансформується у хронічний за рахунок порушень уродинаміки при ВВР сечостатевої системи; дисбалансу вегетативної регуляції та діяльності; зниження місцевої імунологічної резистентності слизової оболонки СВШ.

ІСШ можуть викликати процес аутосенсibiliзації, можливі також перехресні реакції *E. coli* та антигенів тканини нирки при пієлонефриті. За латентного перебігу хронічного пієлонефриту спостерігаються істотні порушення імунореактивності у вигляді кількісного та якісного дефіциту Т-клітинної ланки імунітету, зниження функціональної активності фагоцитів тощо. Вагітність, яка сама собою є імунodefіцитним станом, може сприяти поглибленню значущих порушень та активним проявам ІСШ.

Водночас дуже актуальною проблемою сьогодення є резистентність патогенних мікроорганізмів до антибіотиків, що створює додаткові труднощі при лікуванні гострих інфекційних процесів. Наявність вагітності обмежує лікаря у виборі антибактеріальних препаратів, а наявність резистентності виявленої мікрофлори до дозволених під час вагітності препаратів іноді майже унеможлиблює етіологічно обґрунтоване лікування.

Так, за даними European Medicines Agency та European Centre of Disease Prevention & Control (2014) у США щороку реєструється до 2 млн випадків захворювань, викликаних саме антибіотикорезистентними бактеріями (АБРБ), що потребує додаткових витрат на лікування (понад \$20 млрд). Близько 25 тис. смертей у Європі щороку безпосередньо пов'язані з АБРБ, а загальні витрати на лікування складають майже 1,5 млрд. У зв'язку з такою ситуацією щорічно невідомо зменшується кількість нових антибіотиків, ухвалюваних FDA.

На думку низки дослідників, за неускладнених ІСШ достатньо ліквідувати виражене запалення, надаючи організму можливість самому подолати інфекцію. J. Bleidorn і співавт. (2010) як альтернативу

антибіотикам пропонують використовувати нестероїдні протизапальні засоби. Однак під час вагітності ця група препаратів не застосовується, що вимагає пошуку нових шляхів профілактики гострих ІСШ, які не викликають б появу штамів АБРБ і водночас мали адекватну протизапальну та антибактеріальну дію без шкідливого впливу на плід.

Сучасні погляди на проблему ІСШ у вагітних базуються на останніх даних щодо формування біоплівки (БП) АБРБ як системи захисту, розповсюдження інфекційних агентів та протидії антибіотикам.

БП – це вогнище інфекції, що складається з одного виду бактерій або асоціації різних видів, які мають свою структуру, принципи життєдіяльності та життєзабезпечення, системи захисту від механізмів захисту хазяїна та антимікробних засобів. У глибоких шарах БП мікроби витримують дози антибіотиків, що в десятки та сотні разів перевищують терапевтичні концентрації.

E. coli, яка посідає пріоритетне місце в етіології ІСШ (висівається в сечі хворих у 75-90%), у дослідженнях *in vitro* в 63% випадків демонструвала здатність формувати БП (P. Submanian et al., 2012). Отже, цьому патогену повною мірою притаманні всі властивості БП щодо формування штамів АБРБ.

До біохімічних механізмів АБРБ належать: модифікація мішені дії; інактивація антибіотика; активне виведення антибіотика з мікробної клітини (ефлюкс); порушення проникності зовнішньої структури мікробної клітини; формування метаболічного «шунта».

Формування резистентності зумовлюється генетично шляхом набуття нової генетичної інформації та зміни рівня експресії власних генів. Локалізація кодуючих генів – важливий елемент АБРБ, оскільки саме вона визначає епідеміологію резистентності. Розрізняють плазмідну локалізацію, що відповідає за швидке внутрішньотам міжвидове розповсюдження резистентності, та хромосомну, яка забезпечує розповсюдження резистентного клону.

За даними Е.А. Прилепської та А.В. Зайцева (2015), БП сприяє розвитку АБРБ за рахунок:

- феномена кворумної сигналізації (*quorum sensing*);
- різних видів міграції (пульсування, обертання за поверхнею, викид бактерій БП, викид потоку БП, відщеплення частини сформованої БП).

Клітини *E. coli* можуть відокремлюватися від БП, збільшуючи гідрофобність своєї клітинної поверхні.

Отже, наші знання про велику низку факторів вірулентності основних збудників ІСШ у вагітних – уропатогенних штамів *E. coli* (а саме: здатність активно розвиватися та отримувати енергію як в аеробних, так і в анаеробних умовах; продукування ендо-, екзо- та цитотоксинів; наявність факторів адгезії, колонізації та інвазії; антилізоцимна й антикомплементарна активність; здатність пригнічувати фагоцитоз; наявність гістопозшкоджуючих ферментів та їх метаболітів; гемоліз; синтез коліцинів і сидерофорів тощо) та новітні дані щодо БП, резистентності до антимікробних препаратів і кодування багатьох із перелічених властивостей плазмідами з подальшим формуванням численної популяції, агресивної по відношенню до організму хазяїна флори, вимагають пошуку нових шляхів профілактики активації ІСШ у вагітних.

На наш погляд, таким компромісом між антибактеріальною терапією та просто спостереженням за перебігом ББУ у вагітних, коли концентрація збудника в сечі $<10^5$ колоній в 1 мл сечі, а в анамнезі жінки є вказівки на певні негаразди в сечовивідних шляхах, має виступати фітотерапія. Такий підхід дозволить, по-перше, попередити перехід ББУ до стадії, коли вже (за настановами клінічного протоколу МОЗ України) є необхідним застосування антибіотиків, а по-друге, зняти певне психологічне напруження в тієї частини жінок, що вкрай негативно ставляться до використання цієї групи препаратів під час вагітності.

Фармацевтичний ринок України сьогодні має багато фітотерапевтичних і біологічно активних добавок урологічної спрямованості. При виборі засобу слід враховувати його безпечність і можливість застосування у вагітних, спектр лікувальних ефектів, зручність для пацієнток, обґрунтованість використання саме при виявленні конкретного збудника та швидкий і тривалий антибактеріальний ефект.

Література

1. Маркін Л.Б., Попович А.І., Шатилович К.Л. Рациональное фармакологическое безсимптомной бактериурии у беременных // Львовский клинический вестник. – 2013. – № 4 (4). – С. 27-30.
2. Дядик О.І., Багрий А.Е., Ярова Н.Ф. та ін. Інфекції сечовивідних шляхів при вагітності. Повідомлення 2 // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2000. – № 4. – С. 61-65.
3. Елохіна Т.С., Орджонікідзе Н.В., Смельянова О.І., Пустотін О.А. Нові підходи до профілактики захворювань сечовивідних шляхів у вагітних // Мед. кафедра. – 2003. – № 1. – С. 88-94.
4. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Лечение неосложненных инфекций мочевых путей (современная концепция) // Врачеб. сословие. – 2005. – № 7. – С. 2-7.
5. Березняков И.Г. Особенности диагностики и лечения инфекций нижних мочевых путей у женщин // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 1. – С. 38-43.
6. Кулаков В.И., Анкирская А.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных: Пособие для врачей // Клин. микробиология и антимикробная терапия. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 218-223.
7. Кречмер С., Хромек Д., Демесова Д. Лікування інфекцій нижніх відділів сечовивідних шляхів у вагітних // Клин. микробиология і антимікробна терапія. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 371-375.
8. Оказание помощи при осложненном течении беременности и родов: руководство для врачей и акушеров (пер. с англ.). – Женева: ВОЗ, апрель 2002. – 104 с.
9. Наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2006 р. про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції». – К., 2006. – 12 с.
10. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Дж. и др.: Пер. с англ. – СПб.: Петрополис, 2003. – 480 с.
11. Bukhari S.S., Livsey S. Urinary Tract Infection: Presentation and Diagnosis // Med. Progress. – 2000. – № 1. – P. 10-14.
12. D'Souza Z., D'Souza D. Urinary tract infection during pregnancy-dipstick urinalysis vs. culture and sensitivity // J. Obstetr. & Gyn. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 22-24.
13. Hill J.B., Sheffield J.S., McIntire D.D., Wendel G.D. Acute pyelonephritis in pregnancy // Obstetr. & Gyn. – 2005. – Vol. 105, № 1. – P. 18-23.
14. Junger P., Chauveau D. Pregnancy and Kidney Disease: Comprehensive review // Kidney Int. – 1997. – Vol. 52. – P. 871-875.
15. O'Neill M.S., Hertz-Picciotto I., Pastore L.M., Weatherly BD. Have studies of urinary tract infection and preterm delivery used the most appropriate methods? // Paediatr. & Perinatal. Epidemiol. – 2003. – Vol. 17. – P. 226-233.
16. Yaris F., Kadioglu M., Kesim M. et al. Urinary tract infections in unplanned pregnancies and fetal outcome // Europ. J. of Contracept. & Reproduct. Health Care. – 2004. – Vol. 9. – P. 141-146.
17. Millar L.X., Cox S.M. Urinarytract infections complicating pregnancy // Infect. Dis. Clin. North Am. – 1997. – Vol. 11. – P. 13-26.