

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТА И ЦЕФЕКСИМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ

© *Лихих Д.Г., Лазарева Г.А., Филиппенко Н.Г.*¹

Кафедра акушерства и гинекологии ФПО,¹ кафедра клинической фармакологии
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: lichich@yandex.ru

Инфекция мочевыводящих путей при беременности остается одной из важнейших проблем акушерства, урологии, перинатологии. Бессимптомная бактериурия характеризуется высоким риском развития осложнений со стороны матери и новорожденного и высокой вероятностью манифестации в симптоматическую форму инфекции мочевого тракта. Адекватная антимикробная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных позволяет снизить риск перинатальной смертности. Оценивали клинико-лабораторную эффективность лечения бактериурии у беременных цефиксимом в дозе 400 мг 1 раз в день в течение 7 дней и амоксициллином/клавуланатом в дозе 625 мг 3 раза в день в течение 7 дней. В Курском областном перинатальном центре было обследовано 806 пациенток в 2009-2011 гг. При обследовании: *Escherichia coli* выявлена в 79,1%, *Klebsiella pneumoniae* - в 8,3%, *Proteus mirabilis* - в 6,7%, *Staphylococcus spp.* - в 5,9% случаев. В результате проведения антибиотикотерапии (амоксициллин/клавуланат или цефиксим) выявлена высокая клинико-лабораторная эффективность, и данный метод лечения может быть рекомендован беременным с инфекцией мочевыводящих путей и с бессимптомной бактериурией с целью элиминации возбудителя.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, беременность, бактериурия, антибиотикотерапия.

EFFECTIVENESS OF AMOXICILLIN/CLAVULANATE AND CEFIXIM IN TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS IN PREGNANCY

*Likhikh D.G., Lazareva G.A., Filippenko N.G.*¹

Department of Obstetrics and Gynecology of FPE,¹ Department of Clinical Pharmacology
of Kursk State Medical University, Kursk

Urinary tract infection in pregnancy is one of the most important problems of obstetrics, urology, and perinatology. Asymptomatic bacteriuria is characterized by a high risk for complications from a mother and newborn, and a high probability of manifestation in the form of symptomatic urinary tract infection. The appropriate antibiotic therapy of urinary tract infection in pregnancy can reduce the risk of perinatal mortality. Our study makes an attempt to compare two different treatment methods: using Cefixime in the dose of 400 mg a day during 7 days and Amoxicillin/Clavulonate in the dose of 625 mg three times a day during 7 days. 806 patients were examined within 2009-2011 in the Regional Perinatal Center, Kursk. *Escherichia coli* was detected in 79.1%, *Klebsiella pneumoniae* - in 8.3%, *Proteus mirabilis* - in 6.7%, *Staphylococcus spp.* - in 5.9% of cases. As a result the antibiotic therapy (Amoxicillin/Clavulanate or Cefixime) revealed a high clinical and laboratory efficiency, and this method of treatment can be recommended to pregnant women with urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in order to eliminate the pathogen.

Keywords: urinary tract infection, pregnancy, bacteriuria, antibiotic therapy.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) при беременности остается одной из важнейших проблем акушерства, урологии, перинатологии. Данные инфекции являются одними из наиболее распространенных заболеваний во время беременности, их распространенность достигает 8-17% в популяции по данным разных авторов [3]. Выделяют 3 основные нозологические формы ИМП у беременных: бессимптомная бактериурия, острый цистит и пиелонефрит. Бессимптомная бактериурия занимает особое место в структуре инфекций, так как характеризуется упорным рецидивирующим течением с низким процентом самоизлечения, высоким риском развития осложнений со стороны матери, плода и новорожденного и высокой вероятностью манифестации в симптоматическую форму инфекции мочевого тракта. Наличие бессимптомной бактериурии у матери зна-

чительно повышает риск преждевременных родов, преэклампсии, гипертензии, анемии и послеродового эндометрита. Клинически выраженные ИМП у будущей матери могут осложняться задержкой внутриутробного развития у плода, недоношенностью, развитием врожденных аномалий и, как следствие, увеличением риска перинатальной смертности. Адекватная антимикробная терапия ИМП у беременных позволяет предупредить > 75% всех случаев острого пиелонефрита и тем самым снизить риск перинатальной смертности [1-3].

Большинство женщин приобретают бактериурию еще до беременности. Анатомофизиологические изменения в почках и мочевыводящих путях во время беременности, такие как расширение мочевых путей, смещение мочевого пузыря вперед и вверх за счет увеличенной матки, увеличе-

ние почечного кровотока и гломерулярной фильтрации (на 30-40%), неполное опорожнение мочевого пузыря служат предрасполагающими факторами для развития ИМП.

Бессимптомная бактериурия - самая распространенная форма инфекций мочевых путей у беременных. По данным зарубежной литературы частота встречаемости бессимптомной бактериурии составляет 4-15% [5,7]. Достоверных данных о распространенности бессимптомной бактериурии в России нет. Бессимптомная бактериурия у беременных ассоциируется с преждевременными родами, значительным увеличением числа новорожденных с низким весом (< 2500 г), низким гестационным периодом (< 37 недель) и неонатальной смертностью. В то же время доказано, что лечение бактериурии снижает риск развития пиелонефрита в 10 раз – с 19,5% до 1,9%, а преждевременных родов до 10%. Наряду с этим адекватная антибиотикотерапия бессимптомной бактериурии позволяет снизить риск рождения ребенка с низкой массой тела [4, 6, 7]. Под бессимптомной бактериурией понимают получение двух последовательно проведенных положительных бактериологических посевов мочи с тем же возбудителем. Уровень ложноположительных результатов бактериологических анализов мочи может достигать 40%. Поэтому женщинам с положительным посевом мочи рекомендовано проведение повторного исследования через 1-2 недели. В то же время всем беременным женщинам рекомендуется проводить скрининг бактериурии путем бактериологического анализа мочи на флору не менее 1 раза на ранних сроках беременности.

Несмотря на то, что в настоящее время интенсивно проводятся исследования о влиянии инфекционного процесса в нижних отделах мочевыводящих путей в организме матери на характер возникновения патологического процесса в фетопланцетарном комплексе, до сих пор окончательно не выработаны лечебно-диагностические алгоритмы, подходы к терапии и тактике ведения беременных в амбулаторных и стационарных условиях. Также отсутствует единый подход к бактериологическому исследованию мочи, что нередко определяет пролонгирование сроков установления диагноза бессимптомной бактериурии и неадекватный выбор лечебных программ.

Выбор антибиотика при гестационных ИМП проводится в основном эмпирически и должен основываться на локальных данных чувствительности уропатогенов. Согласно литературным данным спектр микроорганизмов, вызывающих ИМП у беременных, практически не отличается от спектра возбудителей, вызывающих ИМП у небеременных женщин, при этом *Escherichiacoli* обуславливает 80-90% всех инфекций. Реже ИМП

могут вызывать другие грамотрицательные бактерии, такие как *Proteusmirabilis* и *Klebsiellapneumoniae*. Многолетний клинический опыт показал, что антибиотики из группы пенициллинов практически безопасны для плода. Среди способов борьбы с резистентностью бактерий, связанной с продукцией ими бета-лактамаз, весьма эффективным считают комбинирование антибиотиков с ингибиторами этих ферментов. Сами ингибиторы бета-лактамаз в обычных дозах не оказывают антимикробного действия, однако необратимо связываются с ферментами и инактивируют их («суицидное» ингибирование). Они превосходят пенициллины по антибактериальной активности. В настоящее время наиболее перспективным из пенициллинов для лечебных целей признан *амоксициллин/клавуланат*. Он считается препаратом широкого спектра действия, обладает бактерицидным эффектом в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей. Этот антибиотик может применяться для лечения инфекционных процессов верхних и нижних дыхательных путей (средство первой очереди), мочеполового тракта, кожи и мягких тканей во время беременности. Цефалоспорины заслуживают большое признание среди специалистов различных клинических дисциплин. Они превосходят пенициллины по антибактериальной активности. Особенно важно, что цефалоспорины весьма устойчивы к плазмидным бета-лактамазам. Все цефалоспорины хорошо переносятся, и типичные для бета-лактаманых антибиотиков аллергические реакции при их применении бывают реже и протекают, как правило, легче, чем при использовании пенициллинов, причем перекрестная гиперчувствительность бывает только в 5-10% случаев. Современные цефалоспорины практически не оказывают нефротоксического действия, редко вызывают диспепсические расстройства и изменения нормальной микрофлоры кишечника. Как и антибиотики группы пенициллина, цефалоспорины считаются сравнительно безопасными для беременных и новорожденных. В любом случае назначение антибиотиков при беременности должно санкционироваться врачом, который должен также тщательно контролировать и процесс лечения.

Цель работы – оценить клинико-лабораторную эффективность лечения клинически выраженной и бессимптомной бактериурии у беременных цефиксимом и амоксициллином/клавуланатом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всех пациентов обследовали согласно следующей схеме:

1. Клиническое обследование: анамнез жизни и заболевания, выявление сопутствующей патологии, аллергологический анамнез, физикальное и инструментальное обследование. При осмотре выяснялись жалобы пациенток, оценивалась степень тяжести заболевания. Эффективность терапии оценивалась на основании улучшения самочувствия беременных, данных результатов опросника. Он включает в себя перечень симптомов, каждому признаку соответствует 1 балл (табл.1). Количество баллов в опроснике коррелирует со степенью тяжести состояния пациентки.

2. Клинический анализ крови.

3. Клинический анализ мочи.

4. Бактериологический посев мочи. В тех случаях, когда в результате бактериального посева мочи выявляли рост уропатогена, через 5 суток проводился повторный посев мочи. В случае выявления того же возбудителя в повторном исследовании результат считался достоверно-положительным. В случае отрицательного результата или выявления иного возбудителя во второй пробе ситуация расценивалась как контаминация материала в процессе сбора или доставки и считалась ложноположительной.

Контроль фармакологических эффектов проводился в трех временных точках: 1) в 1-й день лечения; 2) на 10-й день лечения; 3) через 4 недели от начала лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных пакетов прикладных программ Exel (Microsoft, 2007), STATISTICA 10. Во время исследования использовались варианты количественного и качественного анализа. При расчетах количественных изменений, произошедших в одной группе до и после лечения, использовались непараметрические (критерий Уилкоксона) методы. При небольших размерах групп количественные переменные анализировались с помощью непараметрических методов даже при условии нормального характера распределения. При анализе качественных показателей был применен непараметрический критерий Манна – Уитни. Кроме этого, связь признаков определялась методом регрессионного анализа и вычисления коэффициента корреляции Пирсона (параметрические методы) и методом ранговой корреляции (коэффициент корреляции Спирмена). Полученные результаты выражались в форме среднего арифметического (M) \pm ошибка среднего (m). Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Таблица 1

Оценка симптомов ИМП, выраженная в баллах по опроснику

	Симптомы	0 баллов	1 балл
1.	Симптомы интоксикации: недомогание, генерализованная мышечная слабость	Нет	Есть
2.	Жалобы на боль: по характеру - кратковременная, продолжительная, постоянная; по характеру – острая, тупая, коликоподобная; по локализации – поясничная, над лоном, промежностная, гениталий, в поясничной области; с иррадиацией в бедро, паховую область, половые губы, промежность; влияние на боль положения тела, мочеиспускания, физической нагрузки, приема лекарств	Нет	Есть
3.	Расстройство мочеиспускания: количество в сутки, продолжительность между мочеиспусканиями; по типу недержания, императивного позыва; наличие затруднений: задержка сначала, в 2 приема, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	Нет	Есть
4.	Локализация болевых проявлений при мочеиспускании в уретре, над лоном, за лоном, в области промежности, половых органов; появление болевых ощущений в начале или конце мочеиспускания	Нет	Есть
5.	Изменение качества мочи: цвета, прозрачности - не изменена, мутная, опалесцирующая	Нет	Есть
6.	Увеличение и болезненность периферических лимфатических узлов	Нет	Есть
7.	Повышение температуры более 37 ⁰ С	Нет	Есть
8.	Боли в поясничной области	Нет	Есть
9.	Повышенная потливость	Нет	Есть
10.	Головная боль	Нет	Есть

За период 2009-2011гг. на базе ГУЗ «Областной перинатальный центр» было обследовано 806 пациенток. В ходе исследования все пациентки были рандомизированы в три группы в зависимости от гестационного срока: группа 1 (270 человек) - женщины со сроком 5-14 недель беременности; группа 2 (264 человека) – на сроке 15-28 недель; группа 3 (242 человека) – на сроке 29-40 недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных пациенток колебался от 18 до 47 лет и в среднем составил для беременных первой группы $29,5 \pm 3,6$; второй группы - $27,8 \pm 2,3$; третьей группы - $28,6 \pm 3,1$. Преобладающее большинство женщин были в возрасте 25-29 лет (38,8%).

При изучении акушерского анамнеза установлено, что среди обследованных пациенток преобладали первобеременные (36%, 40% и 39% соответственно).

При изучении гинекологического анамнеза установлено, что ведущей патологией у обследованных пациенток являлись фоновые заболевания шейки матки (34,0%). Кроме этого, практически каждая третья женщина перенесла по крайней мере один эпизод той или иной формы влагалищной инфекции (табл. 2).

По данным бактериального посева в первой группе ИМП была выявлена в 22 случаях (8,1%); в группе 2 – в 35 случаях (13,3%), в группе 3 - в 39 случаях (16,1%). Частота встречаемости ИМП у беременных представлена на рис. 1. У 96 беременных был выявлен положительный ответ бактериального посева. Клинические признаки ИМП были выявлены у 45 человек (46,9%), а у 51 беременной (53,1%) зарегистрирована бессимптомная бактериурия. В зависимости от гестационного срока отмечается увеличение частоты случаев с бессимптомной бактериурией. Так, в первой группе бессимптомную бактериурию выявляли в 45,4% случаев (10 чел.), во 2-й группе – в 51,4% (18 чел.), в 3-й группе – в 58,9% случаев (23 чел.).

Таблица 2

Перенесенные гинекологические заболевания у женщин (n=96)

Заболевания	Частота выявления, чел (%)
Воспалительные заболевания органов малого таза (сальпинго-офорит, эндометрит, пельвиоперитонит)	16 (18,5%)
Фоновые заболевания шейки матки (эктопия, эктропион, полип цервикального канала)	29 (30,2%)
Инфекции, передаваемые половым путем (гонорея, трихомониаз, хламидиоз, сифилис)	9 (8,3%)
Бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит	28 (29%)
Миома матки	5 (5,2%)
Дисфункция яичников	10 (10,4%)
Операции на матке и придатках (миомэктомия, тубэктомия, резекция яичников, сальпингоовариолизис)	8 (8,3%)

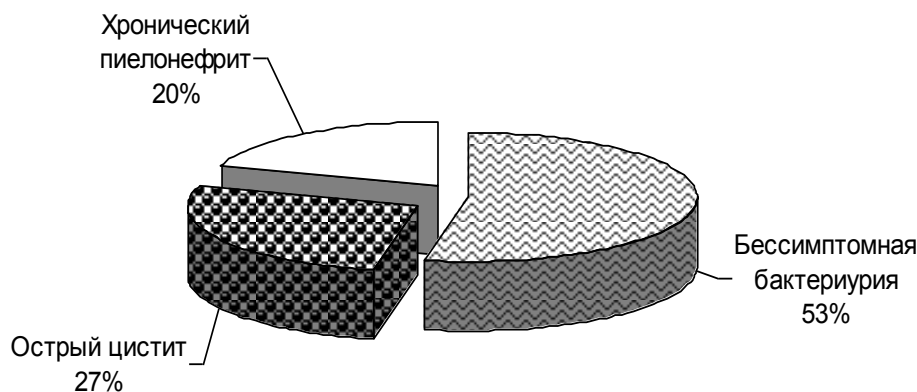


Рис. 1. Клинические формы бактериурии у беременных (n=96).

По данным бактериального посева мочи получены следующие результаты: *Escherichiacoli* выявлена в 79,1%, *Klebsiellapneumoniae* - в 8,3%, *Proteusmirabilis* - в 6,7%, *Staphylococcuspp.* - в 5,9% случаев. Таким образом, данные о частоте встречаемости уропатогенов, полученные в ходе нашего исследования, подтверждаются результатами ряда отечественных и зарубежных исследований [1, 2, 4].

После получения информированного согласия была проведена антибиотикотерапия следующими препаратами: амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 раза в сутки и цефиксим 400 мг 1 раз в сутки. Курс терапии составил 7 дней. У 29 пациенток с бессимптомной бактериурией была проведена антибиотикотерапия: 15 женщин получали амоксициллин/клавуланат, а 14 женщин - цефиксим. Выбор данных антибактериальных препаратов для терапии обусловлен показателями чувствительности уропатогенов, а также установленной безопасностью применения данных лекарственных средств при беременности. У всех женщин, получивших терапию, была отмечена полная элиминация возбудителя, подтвержденная отрицательным анализом бактериологического посева мочи в динамике через 12 и 20 недель. У 9 пациенток из 12 человек, отказавшихся от антибиотикотерапии, наблюдалось присоединение клиники ИМП через 2-13 недель ($6,1 \pm 0,8$ в среднем) и нарастание титра возбудителя. А в двух случаях отмечалось нарастание титра возбудителя от 100 000 до 500 000 КОЕ без присоединения клиники ИМП. Среди 55 пациенток с клиникой ИМП 32 женщины получали в качестве антибиотика амоксициллин/клавуланат, а 23 человека - цефиксим. После терапии амоксициллином/клавуланатом выявляли положительную клиническую динамику у беременных с острым циститом и обострением хронического пиелонефрита в виде уменьшения жалоб на боли и дискомфорт при мочеиспускании, нормализации температуры тела, уменьшения степени выраженности симптомов интоксикации (общая слабость, потливость, миалгии, головные боли), полная элиминация возбудителя наблюдалась в 100% случаев и сохранялась на протяжении до 20 недель. Эффективность цефиксима была отмечена у 21 человека (91,3%) в виде полной элиминация возбудителя, а у 2 пациенток (8,7%) - частичная элиминация с уменьшением концентрации возбудителя с 500 000 КОЕ до 10 000 КОЕ и с 1 000 000 КОЕ до 10 000 КОЕ.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. С увеличением срока беременности увеличивается частота встречаемости ИМП с 7,8% (5-14 недель беременности) до 15,5% (29-40 недель), за счет бессимптомной бактериурии (45,5% - против 58,9% случаев соответственно).

2. В случае отсутствия проведения антибиотикотерапии при бессимптомной бактериурии в 100% случаев наблюдалось либо присоединение клиники ИМП с нарастанием титра возбудителя, либо изолированное увеличение титра патогена в моче.

3. Структура уропатогенов при ИМП у беременных представлена следующими микроорганизмами: *Escherichiacoli* - 79,1%, *Klebsiellapneumoniae* - 8,3 %, *Proteusmirabilis* - 6,7%, *Staphylococcus* - 5,9%.

4. В результате проведения антибиотикотерапии (амоксициллин/клавуланат или цефиксим) выявлена высокая клинико-лабораторная эффективность, и данный метод лечения может быть рекомендован беременным с ИМП и с бессимптомной бактериурией с целью элиминации возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елохина Т.Е., Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Пустотина О.А. Новые подходы к профилактике заболеваний мочевыводящих путей у беременных // Мед. кафедра. - 2003. - № 1. - С. 88-94.
2. Кулаков В.И., Анкирская А.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных: Пособие для врачей // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап. - 2004. - Т. 6, № 3. - С. 218-223.
3. Сафронова Л.А. Пиелонефрит и беременность // РМЖ. - 2000. - Т. 18, № 8. - С. 778-781.
4. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections incidence, morbidity, and economics cost // Am. J. Med. - 2002 - Vol. 1. - P. 124-126.
5. Anderson B., Simhan H., Simons K., Wiesenfeld H. Additional antibiotic use and preterm birth among bacteriuric and non bacteriuric pregnant women // Int J Obstet Gynecol. - 2008. - N 102(2). - P. 650-661.
6. Lumbiganon P., Villar J., Laopaiboon M., Widmer M., Thinkhamrop J., Carroli G., Duc Vy.N., Mignini L., Festin M., Prasertcharoensuk W., Limpongsanurak S., Liabsuetrakul T., Sirivatanapa P. World Health Organization Asymptomatic Bacteriuria Trial Group. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol. - 2009 - Vol. 113 (2 Pt 1) - P. 339-45.
7. Smaill F., Vasquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Evidence-based Infectious Diseases, Second Edition. - London: BMJ Books, 2009. - P.156-157.