

© М. А. Кучеренко

ФГБУ «НИИ АГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В РОДАХ

УДК:618.2+618.4]-06-085:615.281

■ Создание четких рекомендаций по применению антибактериальных препаратов при беременности приводит к достоверному снижению риска инфицирования матери и плода, развития токсических и аллергических реакций, а также сдерживанию формирования и распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

■ **Ключевые слова:** стрептококк группы В; антибактериальная терапия; сепсис.

Колонизация родовых путей условно патогенными микроорганизмами во время беременности является источником различных, зачастую тяжелых осложнений для матери и плода. Профилактика бактериальной инфекции у таких женщин, прежде всего, связана с назначением антибактериальных препаратов, характерной особенностью которых в современном акушерстве можно считать излишне широкое, подчас необоснованное применение, при отсутствии четких показаний к их назначению. Как правило, у практикующих врачей не вызывают сложностей клинические ситуации, требующие назначения антибактериальной терапии. В основном, разночтения возникают при выборе лекарственного средства, способе, кратности и длительности его введения. Нередко происходит путаница в таких понятиях, как антибиотикопрофилактика (введение лекарственного средства с целью снижения риска развития инфекций) и антибиотикотерапия (лечение клинически выраженных инфекций). К сожалению, несмотря на обилие руководств по назначению антибактериальной терапии при беременности, практические врачи по-прежнему остро нуждаются в критической оценке имеющейся информации, характеризующейся значительными расхождениями между данными, основанными на методах доказательной медицины и реальной практикой применения препаратов. Иногда при выборе лекарственного средства врач опирается исключительно на личный клинический и жизненный опыт, действуя по принципу чем интенсивнее антибактериальная терапия, тем лучше конечный результат, чем наносит серьезный ущерб здоровью матери и новорожденного.

Известно, что инфекции во время беременности и в родах в основном связаны с восходящей контаминацией половых путей условно патогенными микроорганизмами, которые могут вегетировать во влагалище и кишечнике здоровых женщин.

Стрептококковые инфекции

К семейству Streptococcaceae относят род Streptococcus, в который входит несколько видов морфологически сходных грамположительных кокков, являющихся факультативными анаэробами. Различают серологические группы стрептококков А, В, С, D, E, F, G и H. При беременности основное значение имеют такие возбудители, как Streptococcus pyogenes и, особенно, Streptococcus agalactiae, являющийся наиболее распространенной причиной перинатальных инфекций у новорожденных первых месяцев жизни.

В отличие от стран Европы и Америки, где всем беременным на 35–37-й неделе проводят обязательный скрининг на наличие инфекций, вызванных Streptococcus agalactiae (серологической группы В), в России пациентки чаще всего случайно узнают о наличии у них этого микроорганизма.

Известно, что основной путь передачи стрептококка группы В (СГВ) от матери ребенку происходит при прохождении

плода через колонизированные родовые пути, также он может проникать через плодные оболочки и внутриутробно поражать плод [5]. В таких случаях наблюдается невынашивание беременности или мертворождение. При этом родоразрешение операцией кесарева сечения не исключает инфицирование новорожденных. Имеются данные, что *Streptococcus agalactiae* может передаваться половым путем. Ряд ученых не исключили эту возможность, но подвергли сомнению актуальность полового пути передачи СГВ, а также необходимость лечения полового партнера для профилактики инфекций у новорожденных, поскольку обследование и профилактическое назначение антибактериальных препаратов проводится на поздних сроках беременности, а инфицирование женщин, более вероятно, происходит другими путями [6]. Потенциальным источником инфекции может быть не только мать ребенка. Около 16% персонала родильных отделений являются носителями СГВ [1]. Нозокомиальный путь инфицирования новорожденных СГВ при отсутствии инфекции у матери составляет около 30%.

Колонизация СГВ является не только фактором риска инфекции новорожденных, но может приводить к осложнениям течения беременности, родов и послеродового периода — это преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) (1–5% от всех ИМВП), амниониты, послеродовые эндометриты, бактериемия в родах и послеродовый сепсис (СГВ-сепсис — 1,3–6,5/1000 родов). По опубликованным данным, бессимптомная колонизация влагалища встречается у 20–30% женщин. В исследовании, проведенном в НИИАГ им. Д. О. Отта, колонизация мочеполового тракта беременных женщин СГВ отмечалась в 13,2% случаев. У этих женщин имели место такие осложнения беременности, как угроза невынашивания, пиелонефрит беременных, преждевременные роды, гипоксия плода. Передача СГВ от матери ребенку наблюдалась в 36,4% случаев. Внутриутробная инфекция плода выявлена в 21,8% случаев. У детей этих женщин достоверно чаще встречались гипотрофия плода и недоношенность, имело место 3 летальных исхода новорожденных от внутриутробной инфекции, вызванной СГВ.

Частота носительства СГВ среди родильниц составляет 20% [2]. Анализ исходов 7922 родов показал, что риск развития послеродового эндометрита был выше у носителей СГВ (OR = 1,8 [1,3–2,7]) [3]. Данные, полученные в послеродовом отделении НИИАГ им. Д. О. Отта РАМН, показывают, что СГВ в 7% случаев, как единственный возбудитель, а в 18% — в ассоциациях с другими микроорганизмами приводил к разви-

тию раневой инфекции области швов промежности. За последние годы у *Streptococcus agalactiae* произошло быстрое развитие резистентности к антибактериальным препаратам, что обусловлено активным назначением антибиотиков женщинам амбулаторно в разные сроки беременности. А это приводит лишь к временному подавлению стрептококков. Данные литературы свидетельствуют [11], что у 70% пролеченных женщин к моменту родов происходила реколонизация влагалища *Streptococcus agalactiae*.

В разных странах мира применяются две альтернативные стратегии профилактики стрептококковой инфекции в родах [8]: стратегия, основанная на рисках, и стратегия, основанная на скрининге.

1. Стратегия, основанная на рисках, предлагает проведение антибиотикопрофилактики в родах при наличии у роженицы хотя бы одного из следующих факторов риска:

- предыдущий ребенок с клинически выраженной СГВ-инфекцией;
- бактериурия СГВ при беременности;
- угроза преждевременных родов в сроке до 37-й недели беременности;
- безводный промежуток к моменту родоразрешения превышает 18 часов;
- лихорадка в родах > 37,5 °С;
- высокая концентрация *Streptococcus agalactiae* в урогенитальном тракте матери к моменту родоразрешения.

2. В основе стратегии, основанной на проведении скрининга, лежит исследование отделяемого влагалища и прямой кишки беременных, взятого в промежутке между 35-й и 37-й неделями беременности. При выделении СГВ рекомендуется проведение антибиотикопрофилактики.

Так как в России не проводится обязательный скрининг беременных на носительство СГВ, то антибиотикопрофилактика в родах должна осуществляться роженицам, имеющим 3 основных фактора риска.

1. Рождение ранее детей с клинически выраженной СГВ-инфекцией.

2. Бактериурия, вызванная *Streptococcus agalactiae*.

3. Угроза преждевременных родов до 37 недели беременности.

В последнем случае в назначении антибиотиков с целью профилактики СГВ-инфекции нет необходимости, если в промежутке с 35-й по 37-ю неделю беременности был получен отрицательный результат исследования на СГВ [12]. Эффективность антибиотикопрофилактики, проводимый в родах у женщин с наличием СГВ, достоверно снижает риск инфицирования ре-

бенка (OR = 0,1 [0,07–0,14]) и развитие сепсиса (OR = 0,17 [0,07–0,39]) [9].

Антибиотикопрофилактику назначают не позднее чем за 4 часа до родоразрешения и продолжают до момента рождения ребенка. Из лекарственных средств применяют пенициллин G (5 млн. ед. в/в, затем 2,5 млн. ед. в/в каждые 4 часа до родоразрешения) или ампициллин (2 г в/в, затем 1 г в/в каждые 4 часа до родоразрешения). Более широкий спектр антибактериальных препаратов может привести к формированию резистентности *Streptococcus agalactiae* к антибиотикам. При аллергии на пенициллин применяют клиндамицин 900 мг в/в каждые 8 ч или эритромицин 500 мг в/в каждые 6 ч до родоразрешения [9].

Преждевременные роды

Роль субклинической инфекции половых путей в этиологии преждевременных родов получает все большее признание. При анализе крупной когорты, состоящей из 13 646 беременных, удалось показать, что высокая плотность колонизации родовых путей СГВ при сроке беременности 23–26 недель повышает риск преждевременных родов [15]. Проведенный метаанализ 11 исследований (2002), включавший 7428 женщин, показал [3], что профилактическое назначение антибактериальных препаратов беременным снижало частоту инфекционной заболеваемости матерей и отодвигало сроки наступления родовой деятельности, однако в этих исследованиях не было информации о показателях состояния здоровья новорожденных. Поэтому данные рекомендации в настоящее время нельзя использовать для рутинного применения. В то же время при анализе [3] течения беременности у 5888 женщин удалось показать, что проведение антибактериальной терапии с целью лечения бактериального вагиноза достоверно снижало риск преждевременного разрыва плодных оболочек, частоты преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела.

Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности

Применение антибактериальных препаратов при преждевременном излитии околоплодных вод у женщин с недоношенной беременностью приводило к снижению числа родов в первые 2 суток, уменьшению частоты развития хориоамнионита и инфекционной заболеваемости новорожденных, необходимости применения сурфактанта и кислородной терапии. Профилактическое введение антибиотиков следует начинать сразу после преждевременного излития околоплодных вод и продолжать до родоразрешения. Рекомендовать

какой-либо определенный препарат затруднительно в связи с недостаточным количеством данных. Исходя из имеющихся данных, препаратами выбора являются препараты пенициллинового ряда. Однако не следует использовать ко-амоксиклав у женщин с преждевременными родами из-за повышенного риска развития некротического энтероколита у новорожденных (RR 4,60 [1,98–10,72]) [12].

Длительный безводный период

Безводный период, равный или превышающий 18 часов, по некоторым данным 12 часов, является фактором риска развития послеродовых инфекций и инфекций новорожденных и служит основанием для назначения антибиотикопрофилактики в родах, которую следует проводить препаратами пенициллинового ряда и продолжать до момента родоразрешения.

Хориоамнионит

Хориоамнионит представляет собой инфекцию плодных оболочек и амниотической жидкости. В большинстве случаев развивается при длительном безводном промежутке, проведении диагностических манипуляций (амниоскопия, внутренний мониторинг), влагалищных инфекциях. К наиболее распространенным возбудителям хориоамнионита относятся ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов (*Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides spp.* и др.). У 20% родильниц, перенесших хориоамнионит в родах, развиваются послеродовый эндометрит и другие пуэрперальные заболевания [13]. Клиническими признаками хориоамнионита являются лихорадка, озноб, тахикардия матери и плода, лейкоцитоз, неприятный запах амниотической жидкости. Акушерская тактика заключается в адекватной антибактериальной терапии и активном окончании родового акта. Антибактериальная терапия хориоамнионита в значительной степени улучшает прогноз для матери и новорожденного. Согласно современным представлениям об этиологии хориоамнионита, наиболее эффективным является комбинированное применение препаратов, воздействующих на аэробную и анаэробную микрофлору. Антибиотикотерапию продолжают до родоразрешения, после чего возможно назначение дополнительной дозы применяемых антибиотиков, поскольку частота несостоятельности лечения одинакова при пролонгированном лечении и однократном введении антибиотиков в послеродовом периоде [10].

Инфекция мочевыводящей системы

Из бактериальных инфекций, развивающихся во время беременности, наиболее часто встречается инфекция мочевыводящих путей.

Распространенность бессимптомной бактериурии при беременности достигает 7%. У половины беременных на этом фоне возникает пиелонефрит. К нему предрасполагают нейрогуморальная дискинезия и изменение уродинамики верхних отделов мочевыводящих путей (гидроуретер и пузырно-мочеточниковый рефлюкс). С целью определения наиболее эффективного антибактериального средства в лечении инфекции мочевыводящей системы при беременности проведено 9 исследований, включающих 998 беременных (2006). Как показал последний обзор Кокрана, не отмечено различий между разными схемами и препаратами в отношении частоты излечения, смены антибактериального препарата, длительности гипертермии и состояния новорожденных. Однако показано, что наибольшая частота излечения и меньшее количество рецидивов отмечено при назначении цефалоспоринового антибиотика II поколения -цефуроксима [3].

Таким образом, создание четких рекомендаций по применению антибактериальных препаратов во время беременности и в родах приводит к достоверному снижению риска инфицирования матери и плода, уменьшению частоты развития токсических и аллергических реакций, а также сдерживанию формирования и распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Литература

1. Бочков И.А., Овчарова Н.М. Бактериальная колонизация и сукцессия у новорожденных детей в аспекте проблемы госпитальных инфекций // ЖМЭИ. — 1991. — № 8. — С. 71–75.
2. Зуева Л.П., Любимова А.В. Рациональное применение антимикробных препаратов в период родов и в послеродовом периоде: Информационное письмо. — СПб., 2006. — 29 с.
3. Кокрановское руководство: беременность и роды / Хофмейр Д., Нейлсон Д.П., Алфиревич З. [и др.]. — М.: Логосфера, 2010. — 409 с.
4. Перинатальные исходы беременности при колонизации урогенитального тракта стрептококками группы В / Оганян К.А., Зацюрская С.Л., Аржанова О.Н., Савичева А.М. // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя»: Тез. докл., М., 11–14 октября, 2005. — М.: МЕДИ Экспо, 2005. — С. 179–180.
5. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes / Galask R.P., Varener M.W., Petzold C.R., Wilbur S.L. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1984. — Vol. 148. — P. 915–928.
6. Baker C.J., Edwards M.S. Group B streptococcal infection// Infectious diseases of the fetus and newborn infant. — 3rd. — Philadelphia, 2004. — P. 980–1054.
7. Beitune P.E., Patricia B.El., Duarte G. Colonization by Streptococcus agalactiae during pregnancy; maternal and perinatal prognosis // Braz. J. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 9, N 4. — P. 276–282.
8. Berner R. Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken in der Neonatalperiode // Monatsschr. Kinderheild. — 2003. — Vol. 151. — P. 373–383.
9. Centers for Disease Control and prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC // Morb. Mortal. Wkly Rep. — 2002. — Vol. 51. — P. 10–20.
10. Edwards M.S., Baker C.J. Group B streptococcal infection // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 41. — P. 839–847.
11. Group B streptococci causing neonatal bloodstream infection: antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the Western Hemisphere / J.I. Andrews, D.J. Diekema, S.K. Hunter [et al.] // Am. J. Obst. Gynecol. — 2000. — Vol. 183. — P. 859–862.
12. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis/Schrag S. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 15–20.
13. Kenyon S.L., Taylor D.Y., Tarrow-Mardi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 979–988.
14. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term / Gibbs R.S., Blanco J.D., Clair P.J., Castaneda Y.S. // J. Infect. Dis. — 1982. — Vol. 85. — P. 440–443.
15. Prevention of perinatal group B streptococcal infection: current controversies / Hager W.D., Schuchat A., Gibbs R., Sweet R., Mead P. // Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 96. — P. 141–145.

Статья представлена И.Ю. Коганом,
ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY DURING PREGNANCY AND LABORS

Kucherenko M. A.

■ **Summary:** The provision of clear guidelines on the application of antibacterial drugs in pregnancy leads to a significant reduction of the risk of infection of mother and fetus, of the development of toxic and allergic reactions, as well as to the containment of the formation and spread of antibiotic resistant strains of microorganisms.

■ **Key words:** Group B streptococcus, antibacterial therapy, sepsis.

■ Адреса авторов для переписки

Кучеренко Марина Анатольевна — к.м.н., заведующая I-м акушерским физиологическим отделением. ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3. E-mail: Kucherenko.ma@mail.ru.

Kucherenko Marina Anatolyevna — head of the I-st obstetric physiological department FSBI «The D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWB RAMS, 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3. E-mail: Kucherenko.ma@mail.ru.