

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.3:616.379-008.64

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПИЕЛОНЕФРИТА У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В.Д. Таджиева¹, Л.И. Трубникова¹, Т.Ю. Корнилова¹, Г.К. Умеджанова²

¹ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»,

²ФГБУЗ КБ № 172 ФМБА России, г. Димитровград

Частота пиелонефрита у больных сахарным диабетом достигает 35 %, что в 7–8 раз больше, чем в общей популяции. Латентно протекающая или малосимптомная недиагностированная урогенитальная инфекция провоцирует и поддерживает декомпенсацию углеводного обмена. Наиболее значимым эффектом лечения пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом считается снижение числа рецидивов или повторных обострений. В группе беременных, принимавших Канефрон Н, рецидив гестационного пиелонефрита отмечен только у 1 больной (5,6 %), повторное обострение хронического пиелонефрита во время беременности – у 3 (25 %), в контрольной группе – соответственно у 12 (35,3 %, $p < 0,001$) и 14 беременных (53,8 %, $p < 0,01$).

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет, пиелонефрит.

Введение. Инфекции мочевых путей нередко наблюдаются при сахарном диабете (СД), способствуя ухудшению функционального состояния почек, особенно в случаях наличия клинических проявлений диабетической нефропатии. Частота пиелонефрита у больных сахарным диабетом достигает 35–45 %, что в семь-восемь раз выше, чем в общей популяции [4, 6, 9–11, 15]. Причины столь высокой частоты инфицирования мочевых путей связаны с рядом факторов: снижением иммунологической реактивности организма беременной, глюкозурией, создающей благоприятные условия для инфицирования, изменением тонуса и моторики мочевых путей, ухудшением кровоснабжения тканей почек [12–14].

При СД инфекция мочевых путей нередко сочетается с воспалительными процессами гениталий, при которых латентно протекающая или малосимптомная недиагностированная инфекция может провоцировать и поддерживать декомпенсацию углеводного обмена. Нередко необъяснимый кетоз при беременности, упорно не поддающийся коррек-

ции, является следствием развивающегося при СД пиелонефрита [1]. Хронически протекающий инфекционно-воспалительный процесс приводит к нарушению функций почек или способствует прогрессированию нарушений, обусловленных диабетической нефропатией. Большое значение для течения и прогноза СД имеет также вторичная артериальная гипертензия, в патогенезе которой определенную роль играет пиелонефрит [4]. Присоединение мочевой инфекции при СД может сопровождаться возникновением таких серьезных осложнений, как папиллярный некроз, апостематоз, абсцесс почки, эмфизематозный пиелонефрит, паранефрит, уросепсис [16]. Инфекционные процессы способствуют внутриутробному инфицированию плода, развитию амнионита, преждевременных родов, а также послеродовым гнойно-воспалительным осложнениям. Каждое из этих осложнений при СД имеет существенно большее значение, чем у женщин без нарушения углеводного обмена [3, 5, 15]. СД характеризуется тяжелым нарушением состояния плода, перинатальная заболеваемость при СД достаточно высока, внут-

риутробное инфицирование является дополнительным фактором, отягощающим неблагоприятное течение неонатального периода.

Традиционная терапия пиелонефрита при беременности на фоне СД часто недостаточно эффективна и может приводить к неблагоприятным последствиям для плода [12, 13]. Этот факт способствовал поиску путей оптимизации терапии пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом, апробации лекарственных средств, не имеющих существенных побочных перинатальных эффектов. Не исключено, что таким препаратом может быть Канефрон Н, показавший благоприятный фармакологический эффект при пиелонефрите у пациентов без СД. Надо полагать, что терапевтическое действие компонентов Канефрона Н может быть использовано для лечения пиелонефрита у беременных женщин с СД [2, 7].

Цель исследования. Оценить эффективность применения Канефрона Н в комплексном лечении пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом.

Материалы и методы. Для исследования выбраны 90 беременных с СД I типа на различных сроках беременности, осложнившейся гестационным пиелонефритом (ГП) или обострением хронического пиелонефрита (ХП). Гестационный пиелонефрит диагностирован у 52 беременных, обострение хронического пиелонефрита – у 38 женщин. Общее состояние здоровья у большей части беременных женщин было удовлетворительным, однако у 38 беременных клиника пиелонефрита проявлялась воспалительной реакцией и интоксикацией с повышением температуры до 37,8–38,0 °С, наличием болевого синдрома и дизурических расстройств.

Возраст обследованных беременных колебался от 19 до 36 лет, срок беременности – от 26–27 нед. до 35–36 нед., первобеременные составили 62,2 %.

При обследовании у беременных выявлены дополнительные осложнения: диабетическая ангиопатия различной локализации, у 38,9 % женщин, а также у 17,8 % женщин явления угрозы прерывания беременности, многоводие, умеренная преэклампсия вместе.

Все женщины обследовались и лечились в стационаре. При обследовании использованы лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, проба по Нечипоренко, проба Реберга, контроль кетонурии, бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выявленных возбудителей к антибактериальным препаратам. Основанием для установления диагноза пиелонефрита было наличие в 1 мл мочи более 4 тыс. лейкоцитов.

Ежедневно не менее 7 раз в сут беременные проводили самоконтроль гликемии, контроль гликированного гемоглобина проводился 1 раз в мес.

Обследованные беременные были разделены на 2 группы в зависимости от характера терапии:

- I группу составили 30 беременных с СД I типа, получавших для лечения антибактериальную терапию в комплексе с фитопрепаратом Канефрон Н;
- II группу составили 60 беременных с СД I типа, получавших для лечения пиелонефрита только антибактериальную терапию.

В каждой из 2 групп были пациентки с гестационным пиелонефритом (18 женщин в I группе и 34 женщин во II группе) и обострением хронического пиелонефрита (12 и 26 женщин соответственно).

При ведении и лечении беременных соблюдался диетический режим, адекватный питьевой режим (1,2–1,5 л), эндокринологом назначались препараты инсулина человека разной длительности действия.

Антибактериальную терапию назначали с учетом характера и чувствительности микрофлоры, выявленной при бактериологическом исследовании; при острых проявлениях инфекции антибиотикотерапию назначали эмпирически по принятому в клинике алгоритму. Препаратами выбора для женщин обеих групп были амоксициллин + клавулановая кислота или цефалоспорины II и III поколений.

Береженным I группы наряду с антибактериальной терапией назначался Канефрон Н – фитопрепарат, обладающий комплексом благоприятных действий: спазмолитическое, вазо-

дилататорное, противовоспалительное, антибактериальное, дизурическое. Учитывая механизм развития патологии почек при СД, назначение Канефрона Н является патогенетически обоснованным.

Канефрон Н назначали по 2 таблетки 3 раза в день в течение 4 нед. Во всех случаях беременные начинали принимать фитопрепарат одновременно с антибактериальным препаратом и продолжали прием после его отмены.

Математическую обработку полученных данных выполняли в среде Windows XP с использованием статистического пакета Statistica 6.0 фирмы STATSOFT с заданной надежностью 95 % ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение. Результаты обследования беременных показали, что при наличии клинических и УЗ-проявлений пиелонефрита только у 7 женщин (7,8 %) при

бактериологическом исследовании мочи не выявлено микрофлоры. У остальных беременных выявлен комплекс микроорганизмов. Спектр микроорганизмов при гестационном пиелонефрите и хроническом процессе различался. Так, в 34,4 % бактериурия была значимой – $\text{КОЕ} > 10^5$, при ГП в 54 % выявлен комплекс возбудителей с концентрацией КОЕ не менее $1 \times 10^5/\text{мл}$, при ХП частота выделения концентрации КОЕ не менее $1 \times 10^5/\text{мл}$ была несколько ниже – 46 % (14 женщин). *E. coli* была выявлена в 27,8 % случаев: при ХП – в 44,0 %, тогда как у беременных с ГП – в 56 % случаев. В 3 раза чаще при ХП выявлялись *Klebsiella*, и только при ХП был обнаружен *Proteus* (3,3 %). Особого внимания заслуживает наличие в моче грибов рода *Candida* – 52,2 %: частота выявления кандид при ХП (77 %) почти в 3 раза превышает наличие их в моче при ГП (23 %) (рис. 1).

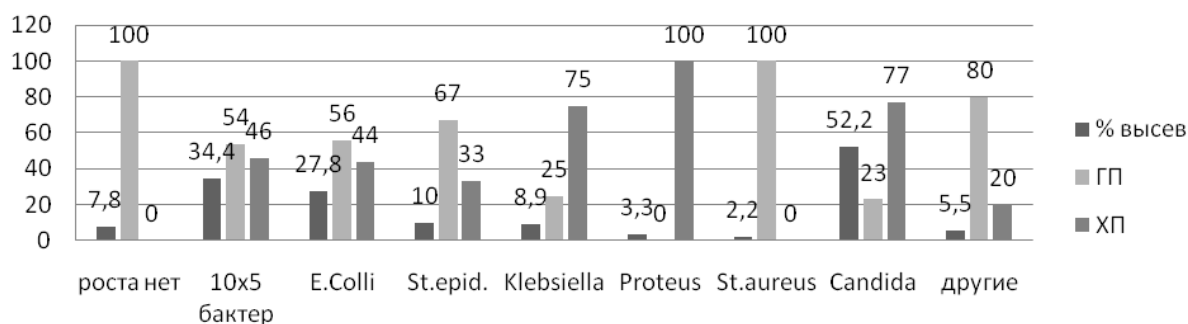


Рис. 1. Результаты бактериологического исследования мочи у беременных с ГП и ХП

Проведенная комплексная терапия пиелонефрита у беременных с СД I типа показала ее эффективность после первого курса терапии у 71,1 % пациенток. На фоне терапии у беременных наступало улучшение самочувствия, снижалась температура, исчезал или уменьшался болевой синдром, никтурия, дизурические расстройства. Существенных различий в эффективности терапии при ГП и ХП не установлено, но выявлены значительные отличия между эффективностью терапии в I и II группах: включение в терапию Канефрона Н повысило ее эффект как в плане клинических данных, так и по показателям бактериологического обследования.

Так, у беременных I группы с явными клиническими проявлениями заболевания почек на 2–3 дня раньше, чем во II группе, от-

мечалось улучшение самочувствия и исчезновение симптомов заболевания, снижение температуры тела отмечалось в среднем на 1 день раньше, чем при приеме только антибиотиков.

Следует отметить, что нормализация анализов мочи после I курса антибактериальной терапии отмечена только у 76,5 % женщин II группы, тогда как при одновременном приеме Канефрона Н – у 88,9 % беременных ($p < 0,05$).

После окончания первого курса терапии эридикация возбудителей в I группе установлена у 76,9 % женщин (20 из 26 чел.), у которых до лечения высеивалась микробная флора, во II группе этот показатель оказался ниже – 68,4 %, однако различие между группами не имело статистической достоверности ($p > 0,05$).

Заслуживает внимания, что ни у одной беременной, получавшей в комплексе Канефрон Н, после недельного лечения массивная бактериурия не определялась, и через неделю лечения только Канефроном Н при бактериологическом исследовании моча оказалась стерильной. Во II группе, не получавшей Канефрон Н, у 7 женщин после курса антибиотикотерапии сохранялась бактериурия ($\text{КОЕ} > 10^5/\text{мл}$), что потребовало повторного курса антибиотикотерапии.

Одним из значимых эффектов включения Канефрона Н в терапевтический комплекс при пиелонефрите у беременных с СД является снижение числа рецидивов. Так, в I группе рецидив гестационного пиелонефрита наступил только у 1 беременной (5,6 %), обострение хронического пиелонефрита – у 3 женщин (25 %). Во II группе рецидив наступил у 12 (35,3 %) женщин с ГП ($p < 0,001$) и у 14 (53,8 %) беременных с ХП ($p < 0,01$). Подобные результаты позволяют при курации беременных с СД снизить количество повторных курсов антибиотикотерапии и, вероятно, ликвидировать опасность хронизации почечной инфекции после ГП.

Надо полагать, что положительные результаты применения Канефрона Н обоснованы, поскольку составные части препарата определенным образом воздействуют на нарушенные обменные процессы в тканях почек.

Как известно, при ХП и ГП нарушено кровоснабжение почечной ткани, что затрудняет проникновение антибиотиков к очагам воспаления, микрофлора нередко резистентна к применяемым при беременности антибиотикам, рН мочи $< 5,5$ при СД снижает активность многих антибактериальных препаратов, вегетативная диабетическая нейропатия способствует нарушению уродинамики у беременных. При рецидивах ГП и ХП существенно снижается иммунологическая резистентность организма.

Лекарственные растения, входящие в Канефрон Н, содержат фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, горечи, фталиды, флавоноиды, которые определяют фармакологические эффекты препарата [7].

Эфирные масла устраняют рефлекторный спазм мочевых путей, улучшают пассаж мочи,

уменьшают боль (спазмолитический эффект), улучшают перфузию тканей почек (вазодилаторный эффект) и функцию эпителия почечных канальцев (диуретический эффект). Розмариновая кислота тормозит выделение провоспалительных цитокинов, фенолкарбоновая кислота, фталиды, флавоноиды воздействуют на широкий спектр микроорганизмов.

Канефрон Н апробирован в акушерской практике при ГП у женщин без СД, доказана его безопасность для плода и эффективность без развития каких-либо побочных реакций [2, 7]. Но как видно из предыдущих данных, особенности патологии почек при СД и механизмы действия лекарственных компонентов Канефрона Н вселяют надежду на эффективность его применения у беременных со сложной патологией – СД, пиелонефрит и нередко развивающаяся преэклампсия. Наши исследования показали, что при СД в 57,8 % случаев возникают изолированные отеки и протеинурия, преэклампсия, ухудшающие прогноз исхода беременности как для матери, так и для плода. Поэтому предупреждение развития преэклампсии – задача еще более важная, чем предупреждение и лечение пиелонефрита. Поскольку преэклампсия значительно чаще развивается и тяжелее протекает у беременных с СД и поражением почек, можно считать эти задачи взаимосвязанными. Два лечебных эффекта – диуретический и гипопротенурический – делают Канефрон Н очень привлекательным лечебным средством и в этом плане. Клиническое значение инфекции мочевыводящих путей у больных СД чрезвычайно велико и определяется, во-первых, высокой частотой, во-вторых, провоцированием и поддержанием декомпенсации углеводного метаболизма, в-третьих, возможным дополнительным усугублением имеющихся нарушений функций почек и, в-четвертых, частым возникновением опасных осложнений. Значимость этой проблемы еще более возрастает при беременности. Однако, как показывает опыт, традиционная терапия почечной инфекции, обычно применяемая у беременных женщин с СД, не всегда бывает эффективной, что связано, по-видимому, со следующими обстоятельствами: кровоснабжение почечной ткани у больных нарушено,

поэтому антибиотики хуже проникают к очагам воспаления, не создают необходимую ингибирующую концентрацию. При длительно протекающем хроническом процессе в результате неоднократного, часто кратковременного антибактериального лечения микрофлора мочи нередко бывает резистентна к обычно применяемым антибиотикам. Моча у беременных с СД нередко имеет кислую реакцию ($\text{pH} < 5,5$), что снижает активность многих антибиотиков. В большей мере, чем у здоровых, у беременных с СД нарушена уродинамика (вегетативная диабетическая нейропатия), а средства, влияющие на моторику мочевого тракта, при лечении пиелонефрита у беременных, как правило, не применяются. Снижена иммунологическая резистентность организма, что способствует более частому возникновению рецидивов гестационного или повторных обострений хронического пиелонефрита.

Заключение. Полученные результаты успешного применения Канефрона Н в комплексной терапии пиелонефрита у беременных с СД предполагают расширение значения этих исследований не только для лечения основного заболевания, но и для профилактики преэклампсии, возможного снижения материнской и перинатальной заболеваемости. Более того, учитывая высокую частоту развития ГП и обострения ХП у беременных с нарушением углеводного обмена, следует полагать, что Канефрон Н может применяться с профилактической целью у всех беременных с СД. Полученные обнадеживающие результаты применения фитопрепарата Канефрон Н стимулируют к продолжению исследований в акушерской практике.

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М., 2011. – С. 4–72.

2. Вдовиченко Ю. П. Перспективы применения Канефрона Н в акушерской практике / Ю. П. Вдовиченко, Л. С. Шкоба // Здоровье женщины. – 2001. – № 4. – С. 46.

3. Григорян О. Р. Сахарный диабет и беременность / О. Р. Григорян, Е. В. Шереметьева, Е. Н. Андреева. – М.: Видар, 2011. – 152 с.

4. Дедов И. И. Диабетическая нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М.: Универсум Пабблишинг, 2000. – 239 с.

5. Дедов И. И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И. И. Дедов, В. И. Краснополяский, Г. Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – № 5. – С. 4–10.

6. Перекисное окисление липидов и морфология сыворотки крови у беременных с сахарным диабетом / Л. И. Трубникова [и др.] // Вестн. Российского ун-та дружбы народов. Сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 120–130.

7. Печерина В. Л. Оценка эффективности применения препарата Канефрон Н с целью лечения гестозов, сочетанных с почечной патологией / В. Л. Печерина, Е. В. Мозговая // Журн. акушерства и женских болезней. – 2000. – № 1. – С. 42–44.

8. Пытель Ю. А. Растительный препарат Канефрон Н в урологической практике / Ю. А. Пытель, А. В. Амосов // Лечащий врач. – 1999. – № 6. – С. 38–39.

9. Таджиева В. Д. Кандидоз у беременных с сахарным диабетом: новые возможности в диагностике / В. Д. Таджиева, Л. И. Трубникова, Ф. А. Измайлова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 64–69.

10. Таджиева В. Д. Применение фототерапии «Биптрон» для лечения плацентарной недостаточности у беременных с сахарным диабетом в условиях экологического неблагополучия под контролем морфологии сыворотки крови / В. Д. Таджиева, Л. И. Трубникова, Т. К. Куликова // Экология человека. – 2012. – № 11. – С. 56–64.

11. Таджиева В. Д. Экология и сахарный диабет у беременных / В. Д. Таджиева, М. Л. Албутова // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – 2004. – С. 218.

12. Федорова М. В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М. В. Федорова, В. И. Краснополяский, В. А. Петрухин. – М.: Медицина, 2001. – 288 с.

13. Шехтман М. М. Акушерская нефрология / М. М. Шехтман. – М.: Триада Х, 1999. – 255 с.

14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, № 1. – P. 62.

15. International Association of Diabetes Study Groups recommendation on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, № 3. – P. 676–682.

16. Intervention for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy / C. Schneeberger [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Nov. 14. – Iss. 11.

17. The role of microorganisms (*Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*) in the pathogenesis of breast pain and infection in lactating women: study protocol / L. H. Amir [et al.] // BMC Pregnancy Child-birth. – 2011. – Vol. 11. – P. 54.

NEW APPROACHES TO TREATMENT PYELONEPHRITIS IN PREGNANCY WITH DIABETES

V.D. Tadzhieva¹, L.I. Trubnikova¹, T.Yu. Kornilova¹, G.K. Umedzhanova²

¹Ulyanovsk State University

²CH № 172 FMBA of Russia, Dimitrograd, Russia

The frequency of pyelonephritis in patients with diabetes is 35 %, which is 7 to 8 times higher than in the general population. Latently flowing or little symptomatic undiagnosed urogenital infection provokes and supports decompensation of carbohydrate metabolism. The most significant effect of treatment of pyelonephritis in pregnant women with diabetes is considered to decrease the number of relapses or re-sharpening. In the group of pregnant women taking Kanefron N recurrence of gestational pyelonephritis occurred in only 1 patient (5,6 %), re-exacerbation of chronic pyelonephritis during pregnancy – in 3 (25 %) in the control group – respectively in 12 (35,3 %, $p<0,001$) and 14 pregnant women (53,8 %, $p<0,01$).

Keywords: pregnancy, diabetes, pyelonephritis.