

KAPITEL 12 / CHAPTER 12 ⁴⁶**ASYMPTOMATIC BACTERIURIA AND PREGNANCY: THE STATE OF MAIN MICROBIOLOGICAL ENVIRONMENTS IN VIEW OF POSSIBLE MECHANISMS AND OBSTETRICAL AND PERINATAL EFFECTS**

DOI: 10.30890/2709-2313.2022-10-03-012

Вступ

Екстрагенітальна патологія, як фоновий стан, на якому перебігає вагітність, з кожним роком зростає як по частоті, так і по різноманіттю нозологічних форм, створюючи серйозні проблеми у виношуванні вагітності та перебігу гестаційного і пологового процесу [3,31,54]. Інфекції сечовивідних шляхів у її структурі займають стабільно високий показник за розповсюдженням та важкістю пов'язаних з ними ускладнень [4,11], що окреслює проведення наукових досліджень в цій сфері як надто актуальне.

Відповідно до сучасних уявлень, визначення бактерій у сечових шляхах вагітних у більшості випадків ототожнюється з їх мікробно-запальним ураженням з огляду на те, що бактеріальний фактор загально визнаний як етіологічний ініціатор такого характеру захворювання. Разом із тим, ще в 1956 році Е.Касс звернув увагу дослідників на те, що інфекція є лише ключем у реалізації процесу запалення в сечових шляхах людини. На його думку, механізми, що призводять до бактеріурії, можуть принципово відрізнятися від тих, які забезпечують інвазію нирок. Таким чином, більше 50 років тому була висловлена думка про існування безсимптомної бактеріурії і поставлене питання про правомірність визнання бактеріального чинника як етіологічного в патогенезі запальних захворювань органів сечової системи.

Одним із патологічних станів сечовидільної системи, який не має клінічних проявів та ідентифікується лише при мікробіологічному дослідженні, є безсимптомна бактеріурія [14,28]. На сьогоднішній день у літературі недостатньо досліджень, присвячених вивченню безсимптомної бактеріурії. Ті з них, які мають місце у науковому просторі, переважно охоплюють епідеміологічні аспекти проблеми у країнах Західної Європи [21,31,35]. Частіше всього безсимптомна бактеріурія оцінюється з позицій етіопатогенетичного чинника або чинника ризику виникнення пієлонефриту [2,9,17].

Безсимптомна бактеріурія – це стан, коли, за відсутності симптомів інфекції сечових шляхів, із сечі, взятої без катетера, висівають 10^5 або більше колоній будь-якого мікроорганізму в 1 мл [5,24]. Особливого значення ця проблема набуває у вагітних, оскільки створює серйозну загрозу для здоров'я матері і плода [8,17,28]. Переконаливими є факти, які свідчать, що під час вагітності безсимптомна бактеріурія у випадках пізньої діагностики чи неадекватного лікування в 40% випадків реалізується в гестаційний пієлонефрит [2,12,14,]. Також безсимптомна бактеріурія належить до категорії патологічних форм, які є чинниками виникнення такого серйозного та навіть загрозливого для плода

⁴⁶Authors: Rynzhuk Larysa



стану, як внутрішньоутробне його інфікування – однієї з основних причин перинатальної захворюваності та смертності [3,26]. За даними Макарова О.В. (2018), найбільше значення у виникненні та розвитку внутрішньоутробного інфікування плода відіграють інфекції сечостатевого тракту [18].

На сьогодні відсутній єдиний погляд на переважний мікробний спектр ураження, характер якого принципово залежить від механізмів виникнення безсимптомної бактеріурії під час вагітності. За даними Туманової Л.Є. (2015), основною причиною її виникнення у вагітних є міхурово-сечоводний рефлюкс, як результат дії прогестерону на гладеньком'язовий компонент різних органів та систем [28]. Базуючись на цьому, автор висловлюється за переважний висхідний шлях інфікування сечових шляхів у вагітних, коли мікробний агент потрапляє в це середовище інтраканалікулярним (по просвіту) варіантом розповсюдження з нижніх відділів уrogenітального тракту. До речі, такої думки на сьогодні дотримується більшість дослідників даної наукової проблеми [14,15,31]. З іншого боку, є підстави стверджувати той факт, що безсимптомна бактеріурія – це прояв аутоагресії власних мікробних середовищ, яскравим прикладом яких є кишечник [26], а дана думка не зовсім узгоджується з висхідним шляхом колонізації сечових шляхів у вагітних.

При безсимптомній бактеріурії, яку переважна більшість авторів ототожнює з безсимптомною інфекцією сечовивідних шляхів, має місце виділення певної кількості бактерій у сечі. При цьому особлива увага акцентується на стандарті збору сечі, підкреслюючи, що вона отримана від осіб, котрі не мають симптомів та ознак інфекції сечовивідних шляхів [12,20,23].

Вперше кількісні критерії для діагностики ББ описані у працях Kass у 1960 році. На сьогодні вважає адекватним критерієм та золотим стандартом для діагностики ББ визначення в 1мл сечі 10^5 та більше бактерій [24].

Діагноз безсимптомної бактеріурії у жінок може бути встановлений, якщо у двох послідовних аналізах сечі, отриманих у жінок без ознак інфекції сечовивідних шляхів, виявлено один і той же штам бактерій в кількості 10^5 КУО/мл та більше (В) [13,25]. При дослідженні сечі, отриманої при катетеризації, достатньо однократного виділення бактерії в кількості 10^5 КУО/мл та більше (А) [13]. Обов'язковою умовою для постановки діагнозу є ідентифікація одного і того ж збудника в обох пробах сечі. Виявлення збудника в сечі при проведенні однократного бактеріологічного дослідження діагностує ББ у 80%, при проведенні двократного бактеріологічного контролю – до 95% [4].

Важається, що безсимптомна бактеріурія широко розповсюджена в популяції жінок, а її частота корелює з віком. Дані досліджень Гребельної Н.В. та спіавт. (2015) стверджують, що у молодому віці вона складає 6-10%, зростаючи практично в 2-3 рази в наступні роки життя. Серед здорового жіночого населення відмічається ріст від 1% серед школярок до 20% і більше у жінок 80 років і старших [9]. Частота ББ у вагітних коливається в діапазоні від 5% до 10%. Розповсюдження інфекції тісно пов'язане з соціально-економічним статусом та різко чисельно відрізняється серед популяції невагітних та вагітних жінок з суттєвим переважанням останніх [23]. За даними мультицентрового рандомізованого дослідження, проведеного у 2004 році, звіт про яке міститься у



Кокранівських оглядах, частота безсимптомної бактеріурії у Нігерії склала 86,6% [35]. До чинників, пов'язаних з підвищеним ризиком виникнення безсимптомної бактеріурії, відносяться рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів у анамнезі, цукровий діабет та анатомічні аномалії сечових шляхів.

Золотим стандартом у діагностиці ББ у вагітних є культуральний метод дослідження з ідентифікацією збудника та оцінкою його рівня колоніального навантаження, оскільки швидкісні тести, на думку переважної більшості авторів, особливо під час вагітності, дають значний відсоток хибно- як негативних, так і позитивних результатів. Однак, якщо засів сечі не може бути виконаний (враховуючи фактор доступності у проведенні клінічних досліджень), то тести (мікроскопія свіжої сечі – лейкоцитурія більше 10 лейкоцитів у полі зору; нітритний тест) можуть бути використані [15].

Як і у випадках хронічного пієлонефриту, *E.coli* є найбільш частим уропатогеном, асоційованим з ББ у вагітних. На це вказують результати досліджень більшості наукових шкіл, що займалися вивченням даної проблеми [15,25,28]. Однак, на думку Бурової С.В. (2019), ті штами кишкової палички, що висіваються під час вагітності, наділені меншою вірулентністю, ніж виділені у пацієнток з клінічно вираженою інфекцією сечовивідних шляхів [6].

Медведь В.І. та співавт. (2017) вважають, що у числі збудників безсимптомної бактеріурії за певних умов можуть виявлятися уропатогенні Грам-негативні бактерії та стрептококи групи В, які колонізують присінок піхви і периуретральну ділянку [19].

Досить розповсюдженими, на думку Грищенко О.В. та спіавт. (2019), є інші представники *Enterobacteriaceae* (наприклад, *Klebsiella pneumoniae*), а також ряд інших мікроорганізмів, включаючи коагулонегативні стафілококи, *Enterococcus spp*, стрептококи групи В і *Gardnerella vaginalis* [58]. Реброва О.Ю. та співавт. (2006), вивчаючи переважний спектр збудників безсимптомної бактеріурії, встановили цікавий факт, що для чоловіків серед представників мікрофлори сечі при ББ найбільш характерними є *Proteus mirabilis*, коагулонегативні стафілококи та *Enterococcus spp*. [10]. У чоловіків та жінок при наявності постійного сечового катетера виявляється, як правило, полімікробна бактеріурія. Найбільш часто у таких випадках висівається *Pseudomonas aeruginosa* та уреазопродукуючі мікроорганізми, такі як *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii* та *Morganella morganii*.

У 40% жінок безсимптомна бактеріурія переходить у клінічно виражений пієлонефрит, з позицій чого більшість дослідників розглядають даний патологічний стан як передстадію до виникнення пієлонефриту. На думку Нурулаєва Р.Б. (2018), у вагітних у 2/3 випадків гострого пієлонефриту має місце попередня ББ [23]. За даними Бабиніна Д.О. (2017), у 39% вагітних із безсимптомною бактеріурією розвиваються симптоми пієлонефриту та циститу, а у пацієнток без бактеріурії клінічні ознаки інфікування сечовивідних шляхів визначаються лише у 6% випадків [4].

Чинники ризику виникнення безсимптомної бактеріурії вивчені недостатньо. В окремих роботах є вказання на взаємозв'язок поширеності ББ з соціально-економічним статусом популяції [29]. Ряд авторів вважають, що



бідність та злидні призводять до зростання показника популяційної розповсюдженості ББ практично в 5 разів [11,29].

На сьогодні доведено, що інфекція під час вагітності збільшує ризик акушерських ускладнень та є причиною перинатальної захворюваності і смертності [5]. У чисельних дослідженнях підкреслюється взаємозв'язок між колонізацією піхви вагітних та частотою захворювань сечовивідної системи, а також акушерськими і перинатальними ускладненнями [13, 33]. У той же час лише окремі дослідники) вказують на роль порушень мікробіоценозу піхви як чинника ризику латентного пієлонефриту та безсимптомної бактеріурії [15].

Щодо ускладнень перебігу вагітності, загальновідомий переважний напрямок їх реалізації – це гестаційний пієлонефрит, передчасні пологи та мала вага при народженні. Однак, дані цитованого раніше мета-аналізу, що базуються на оцінці 25844 перебігів вагітності/пологів, стверджують, що зв'язок частоти передчасних пологів та ББ має місце лише у випадках реалізації останньої в гестаційний пієлонефрит [35]. Окремо слід зауважити, що така реалізація має місце за відсутності лікування ББ в межах від 30% до 50% вагітностей.

Результати мета-аналізу 17 когортних досліджень показали, що має місце чіткий зв'язок між ББ та низькою вагою новонароджених при народженні, однак не вирішеним залишилось питання чи не була безсимптомна бактеріурія в даному випадку просто маркером низького соціально-економічного статусу когорти обстежених пацієнток.

Скринінг та лікування безсимптомної бактеріурії 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 антрибактеріального впливу.

Оптимальним терміном обстеження вагітних на ББ визначене перше відвідування лікаря-перинатолога [14,25], однак не пізніше 20 тижнів вагітності, оскільки з поля зору випадає близько 50% вагітних з ББ через пізнє обстеження і відповідно експоненційне зростання частоти гестаційного пієлонефриту. Профілактична Цільова група (США) рекомендує проводити скринінг вагітних жінок на ББ в терміни 12-16 тижнів. Проведене протягом двох років проспективне дослідження у клініках Канади відмітило, що частота госпіталізації з приводу гострого пієлонефриту під час вагітності знизилась на 7,9% у порівнянні з періодом, коли обстеження на ББ не було скринінговим [36].

Щодо тривалості антибактеріальної терапії, то в дослідженнях аналізувалися різні за тривалістю схеми їх призначення: 7 досліджень (країни Африки) – антибіотики призначались до строку родорозрішення, 21 дослідження – шеститижневий курс, а переважна більшість – курс тривалістю 3-7 днів. Як безперервне лікування, так і короткий курс терапії суттєво знизили частоту пієлонефриту, однак між собою за ефективністю суттєво не відрізнялись [32,36,44].

Вибір антибіотика, на думку переважної більшості авторів, має керуватись чутливістю збудника до антимікробних засобів, хоча дане завдання з часом реалізувати стає все складніше через зростання стійкості збудників до антибіотиків, що призначаються часто. При виборі антимікробного засобу слід



також звертати увагу на можливість негативного (навіть тератогенного) впливу на плід та новонародженого. Не дивлячись на появу резистентності збудників до ампіциліну, його актуальність у лікуванні ББ відмічається багатьма авторами [9,17,48] і не втрачається через гарний терапевтичний ефект та можливість створення високої концентрації у сечі. Напівсинтетичні пеніциліни залишаються препаратами вибору при лікуванні грампозитивних інфекцій сечі (кокова група). Вважає, що саме цефалоспорини та нітрофурантоїн мають гарний терапевтичний ефект і переваги у зв'язку з високою концентрацією у сечі та низькою концентрацією у плазмі крові [17,43]. Похідні налідиксової кислоти попри високу набуту резистентність до них збудників, відносяться також до розряду тератогенів, а тому не можуть використовуватися в акушерській практиці [4,30,54].

Вибір антибактеріального препарату також має свої переваги в різних країнах світу. Так, опитування лікарів Данії, Норвегії, Фінляндії та Швеції показало, що В-лактамний антибіотик у поєднанні з нітрофурантоїном є комплексом першої лінії застосування для лікування ББ. У США звичним явищем у даному випадку є застосування амоксициліну, в той час, як у Канаді більша перевага надається триметоприму та нітрофурантоїну. Лікарі Великобританії виступають за використання з даною метою пеніцилінів та цефалоспоринів.

Тривалість проведення антибактеріальної терапії вагітним із ББ стала предметом мультицентрового рандомізованого дослідження, звіт про яке міститься в бібліотеці Кокранівських оглядів (2014) і який включив у себе близько 30 тис. досліджень. Результати його показали, що жодних переваг у якогось конкретного засобу антибактеріального впливу чи схемі його призначення у порівнянні з іншими щодо ефективності лікування ББ та профілактики ускладнень, пов'язаних з нею, не виявлено. Єдине, що було доведено, - немає необхідності у проведенні курсу лікування більше 10 діб та немає необхідності при проведенні даного лікування госпіталізувати вагітну у стаціонар (виключно амбулаторний етап).

Відомо, що перинатальні наслідки та перебіг неонатального періоду в дітей, що народжені від матерів з проявами різної інфекції, більшою мірою визначається активністю інфекційного процесу та терміном вагітності, в якому виникло інфекційне захворювання, і меншою мірою – видовою належністю самого збудника. У той же час, ряд дослідників довели негативний вплив деяких інфекцій у період реконвалесценції захворювань або навіть їх вплив у прегравідарний період.

Також експертами ВООЗ при проведенні аналізу економічної ефективності заходів щодо зниження материнської та перинатальної смертності доведено, що скринінг та лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних дуже економічно ефективний, особливо у випадках, коли має місце повноцінний доступ до клінічних послуг.

Окрім впливу на масу тіла при народженні, ББ підвищує ризик внутрішньоутробного інфікування. Однак у літературі мають місце лише окремі повідомлення, котрі не виключають і не підтверджують дане положення [18,54].



Отож, єдиного погляду ні на механізми виникнення, ні на переважних збудників, ні на можливості реалізації впливу даного патологічного стану на плід у вигляді його внутрішньоутробного інфікування немає. Велика кількість досліджень, присвячених вивченню даної проблеми, з одного боку, свідчить про її актуальність для практичного акушерства, а з іншого, - не відображає системного підходу, а лише містить окремі наукові елементи, які переважною більшістю торкаються вивчення та апробації антимікробних препаратів, призначених для лікування даного ускладнення вагітності.

Сечовивідна система під час вагітності зазнає глибоких змін, спрямованих на забезпечення адекватного гомеостазу матері та плода [17,32, 43]. Оцінка стану сечовидільної системи при фізіологічному перебігу гестаційного процесу вивчена у фундаментальних дослідженнях, проведених вітчизняними та зарубіжними авторами [12,50]. У результаті багаточисельних клініко-експериментальних досліджень продемонстровані найбільш суттєві зміни.

Важлива характеристика, описана та підтверджена Вороніним К.В. (2015), включає зміни просвіту та тонуусу компонентів видільної системи. Принципове значення у формуванні гідроуретеру та гідронефрозу відіграє механічне стиснення нирок маткою, що росте, однак релаксація гладкої мускулатури, індукована дією гестагену, є більш значною адаптивною зміною при вагітності.

Даний чинник детально вивчений Т.Е.Debell, М.Л.Lefevre (2017), котрі спостерігали пацієток у динаміці гестаційного процесу від ранніх його термінів до пологів. Авторами переконливо доведено, що у 90% вагітних розширення просвіту сечоводу розпочинається вже при терміні гестації 6 тижнів та досягає максимуму в 22 тижні вагітності.

Дилатація сечовивідної системи не обмежується лише сечоводами. Зманская Т.А. та співав. (2019) встановили ту чи іншу ступінь розширення чашечно-лоханкової системи у 47% вагітних, з них у 34% розширення діагностовано у системі правої нирки, а в 13% випадків було двобічним [13].

На сьогодні вважається доведеним той факт, що роль підвищення рівня гормонів є визначальною у регуляції тонуусу сечовивідних шляхів. Гребельною Н.В. та співав. (2015) доведено, що дія стероїдних гормонів (естрон, естріол, прогестерон) на рецептори ниркових лоханок, сечоводу та сечового міхура у терміни 7-13 тижнів вагітності може призвести до короткочасної дис- та/або гіперкінезії сечових шляхів. Збільшення об'єму сечового міхура та зниження тонуусу його стінок і сечоводів призводять до застою сечі, появи гідронефрозу та міхурово-сечоводного рефлексу [9]. Саме останньому відводиться ключову роль у розвитку висхідної уріногенної інфекції. На думку провідних урологів, зміна тонуусу сечовивідних шляхів перешкоджає адекватному пасажу сечі, що, в свою чергу, є причиною наступного порушення уродинаміки [26,29.51].

Крім того, отримані цікаві дані про зниження стійкості епітелію нижніх відділів сечовивідних шляхів до інвазії мікроорганізмів при збільшенні екскреції гестагенів [25,49].

Також прогностичним фактором, що сприяє росту бактеріальної флори, вважається розвиток у 70% вагітних глюкозурії, яка виконує роль своєрідного живильного середовища, а також аміноацидурію та зміну кислотності сечі [13,



38,51].

Розвитку запального процесу сприяє фізіологічне збільшення об'єму плазми крові, яке призводить до зниження концентрації сечі [16,39,52]. У патогенезі інфікування сечовидільної системи вагітних важливе значення має власна флора, яка потрапляє гематогенним або висхідним шляхом [24]. Медведь В.І. та співав. (2017) вважають, що у зв'язку з анатомо-функціональними особливостями у вагітних частіше всього прослідковується висхідний шлях розповсюдження інфекції [19]. Як правило, ініціатором запального процесу є анаеробна флора збудників, які нормально співіснують у шлунково-кишковому тракті. Переважання кишкової палички та протея пов'язують з анатомо-фізіологічними особливостями сечовивідних шляхів, кишечника та геніталей, їх топографічною близькістю та спільністю кровотоку [30,55]. Чайка В.К. та співав. (2016) вважають, що трансформація *E.coli* із сапрофіта в кишечнику у збудника інфекцій сечовивідних шляхів також обумовлена зниженням імунологічного захисту при вагітності [29].

Імунологічні взаємовідносини матері і плода під час вагітності не можна охарактеризувати однозначно. У процесі вагітності в організм матері потрапляють чужорідні фетальні антигенні фактори, на що імунна система повинна дати активну специфічну відповідь. Однак, цього не відбувається, і при фізіологічному перебігу вагітності не спостерігається явище розпізнавання, знищення та елімінації плода (генетично чужорідного тіла). На думку більшості авторів, даний гестаційний феномен обумовлений зниженням імунологічної реактивності організму вагітної [2,17,23,43].

Як відомо, регуляція імунної відповіді відбувається в основному за рахунок субпопуляцій Т-лімфоцитів, які відрізняються поверхневими маркерами (рецепторами та антигенами) і виконують різноманітні функції: хелперну, супресорну та ін. З настанням вагітності створюється частковий імунодефіцит, який проявляється зниженням чисельності загальної популяції Т-лімфоцитів, особливо у I триместрі вагітності, у зв'язку із зниженою міграцією їх у периферичну кров із тимуса. Останній факт пояснюється впливом кортизолу, між рівнем якого по відношенню до абсолютної кількості Т-лімфоцитів встановлено зворотній кореляційний зв'язок, з іншого боку - впливом хоріонічного гонадотропіну, який наділений імунодепресивними властивостями [15,24].

Важливим фактором захисту плідного яйця є імунологічна толерантність організму матері до антигенів плода батьківського походження. В експерименті показано, що трансплантовані батьківські тканини (особливо після повторних вагітностей) «утримуються» значно довше, ніж трансплантати іншого походження [28].

Однією з причин імунологічної толерантності організму вагітної до плода є позаклітинний супресорний фактор, який присутній у плазмі крові вагітних, з'являється на самих ранніх її стадіях (вже через 6 годин після запліднення) і визначається на всьому її протязі, зникаючи лише безпосередньо перед пологами [33]. Такою супресивною активністю можуть бути наділені такі сироваткові фактори, як гормони (естрогени, прогестерон, кортикостероїди, хоріонічний



гонадотропін), а також α 2-глобуліни, α -фетопротеїн, уромодулін, білок Тамма-Хорсфалла [19,30].

Загалом, розвиток алогенного плода в утробі матері забезпечується злагодженою діяльністю гормонів репродуктивного призначення та одночасно імуномодулюючої дії, а також факторів супресорного імунітету, котрі забезпечують виключний імунологічний комфорт для плода. Однак, велика низка вказаних перетворень та адаптивних змін під час вагітності робить організм вагітної надто сприятливим та чутливим до дії будь-яких чинників інфекційного походження, а неможливість дати їм адекватну імунологічну відповідь призводить до активації та реалізації процесу колонізації в процес інфекційного запалення.

Отож, основні зміни в організмі вагітної, що сприяють колонізації сечовивідних шляхів, можна об'єднати наступним чином:

1. Сповільнення швидкості пасажу сечі внаслідок зниження тонусу та перистальтики сечоводів.

2. Розширення ниркових лоханок та верхніх відділів сечоводів з формуванням фізіологічного гідронефрозу.

3. Зниження тонусу сечового міхура із відповідним збільшенням кількості залишкової сечі та формування міхурово-сечоводного рефлюксу, котрий сприяє висхідній міграції мікроорганізмів у верхні відділи сечового тракту.

4. Зміни фізико-хімічних властивостей сечі, пов'язані зі збільшення кислотності сечі, концентрацією гестагенів, можливою глюкозурією, що призводить до росту бактеріальної флори.

5. Фізіологічне зниження імунологічного захисту при вагітності, котре сприяє трансформації сапрофітів у збудники захворювань.

6. Анатомо-фізіологічні особливості, кровопостачання та близькість сечовивідних шляхів, кишечника та геніталей.

Таким чином, вказані вище фізіологічні зміни при вагітності у сечовивідній системі створюють умови для можливого інфікування. Реалізація інфекції є наслідком зриву адаптаційно-компенсаторних механізмів та супроводжується розвитком деструктивних процесів з накопиченням продуктів порушеного метаболізму та порушенням життєдіяльності мікробів і токсинів.

Існують переконливі докази тісного взаємозв'язку між патологією нирок та ускладненнями гестаційного процесу. Ряд авторів вважають, що ліпополісахариди грам-негативних бактерій викликають періодичні скорочення матки. Як наслідок загрози переривання вагітності, ще в I триместрі вагітності відмічається компенсаторне підвищення плацентарних та плодових гормонів у крові [16]. Останній факт сприяє зміні тонусу сечоводів, ниркових лоханок та викликає порушення уродинаміки задовго до появи механічних факторів порушення пасажу сечі [6].

Анатомо-функціональні особливості жіночих сечовивідних шляхів, порушення уродинаміки верхніх сечових шляхів, наявність інфекційних захворювань під час та поза вагітністю суттєво підвищують ризик захворюваності та ускладненого перебігу періоду гестації.

Для обстеження нами сформовано когорту вагітних (усього 130 осіб),



котрих, згідно дизайну дослідження, розподілено на основну та контрольну групи. Основну групу склали 93 вагітні з діагностованою безсимптомною бактеріурією. Контрольною групою слугували 37 вагітних без будь-яких лабораторних та клінічних ознак інфекції сечовивідних шляхів, а також без ознак наявності джерел інфікування іншої локалізації.

Діагноз безсимптомної бактеріурії встановлювали після проведення скринінгового нітрит-тесту з наступним його підтвердженням «золотим стандартом» - бактеріологічним дослідженням сечі, за умови відсутності клінічних проявів інфекції та виявлення ідентичної мікрофлори з колоніальним навантаженням не менше ніж 10^5 КУО/мл при дворазовому засіві сечі на живильні середовища з інтервалом 24-72 години.

На наступному етапі спостереження було проаналізовано клінічну характеристику груп за анамнезом життя, гінекологічним та акушерським анамнезами, вивчено перебіг гестації, пологів та післяпологового періоду, стан плодів та новонароджених у визначеній когорті пацієнток, проведено загальноклінічні обстеження відповідно до наказу МОЗ України №417 та №624, а також додаткові дослідження, які включали оцінку мікробіоценозу кишечника, піхви, характеристику стану прозапальної ланки імунітету, проведення ультразвукового дослідження нирок з вивченням ниркового кровотоку.

12.1. Особливості анамнезу та перебігу гестаційного процесу у вагітних з безсимптомною бактеріурією

Розподіл вагітних груп обстеження за віком констатував лігетивність груп порівняння. Пацієнтки обох груп за віковою категорією обіймали вік від 17 до 42 років. Найбільш часто серед обстежуваного контингенту як основної, так і контрольної груп, зустрічалась когорта пацієнток віком від 20 до 30 років ($65,50 \pm 0,48\%$ та $64,86 \pm 0,90\%$ відповідно), що відповідає основному репродуктивному періоду.

Обстеження вагітних на предмет виявлення безсимптомної бактеріурії проводили при взятті на облік по вагітності. Терміни гестації при включенні в дослідження складали у вагітних з безсимптомною бактеріурією $17,74 \pm 0,83$ тижня, у вагітних контрольної групи - $16,39 \pm 1,35$ тижня, що не має статистично вірогідної різниці і в цілому співпадає з даними літератури щодо термінів прояву даного патологічного стану під час вагітності.

За паритетом вагітності жінки груп обстеження були розподілені рівномірно. Першовагітні у основній групі обстеження складали левову частку контингенту – $75,27 \pm 0,74\%$ проти $24,73 \pm 0,74\%$ основної групи, які були представлені вагітними з пологами у анамнезі. Розподіл першовагітних та повторновагітних у групі контролю був дещо іншим. У загальних тенденціях мало місце переважання контингенту першовагітних над повторновагітними, однак достовірної різниці у показниках питомої частки контингенту відмічено не було ($54,05 \pm 0,48\%$ проти $45,95 \pm 0,48\%$).

Вивчення акушерського анамнезу вагітних основної та контрольної груп



виявило наступне. За переважною більшості факторів, що обтяжують акушерський анамнез, вагітні основної та контрольної груп статистично не відрізнялися. Однак, відмічено статистично вірогідну різницю за показником єдиного медичного абортів в анамнезі ($26,08 \pm 1,44\%$ проти $5,88 \pm 2,33\%$). Цей же показник при кількості 2 і більше у вагітних основної групи зустрічався у $13,04 \pm 1,79\%$ і не мав місця у жодному випадку серед пацієнток контрольної групи. До групи контролю увійшла одна вагітна, котра мала випадок позаматкової вагітності в анамнезі, у пацієнток основної групи дане ускладнення в анамнезі не траплялось.

Аналіз даних щодо частоти та структури виявленої у вагітних груп обстеження екстрагенітальної загальносоматичної патології окреслив ряд патологічних станів, що займають істотну питому вагу у вагітних із безсимптомною бактеріурією та вірогідно відрізняються за частотою поширення від пацієнток групи контролю. До них належать серцево-судинні захворювання ($17,20 \pm 0,84\%$ проти $5,41 \pm 1,55\%$ у контролі), ожиріння ($7,53 \pm 0,96\%$ проти $2,70 \pm 1,60\%$ у контролі). Такі нозологічні форми, як цукровий діабет (2 пацієнтки), аномалії розвитку сечовивідних шляхів (3 пацієнтки) та аутоімунні захворювання (2 пацієнтки), мали місце лише у вагітних основної групи і не були презентовані у пацієнток групи контролю в жодному випадку. Інші екстрагенітальні захворювання зустрічалися практично з однаковою частотою в обох групах порівняння. Привертає увагу загальний відсоток проявів екстрагенітальної патології у пацієнток основної групи - вагітних із безсимптомною бактеріурією – $60,22 \pm 0,47\%$ проти $21,62 \pm 1,24\%$ у пацієнток контрольної групи. Ця різниця є статистично вірогідною і дає підстави припустити, що супутня екстрагенітальна патологія є чинником ризику розвитку безсимптомної бактеріурії під час вагітності.

Аналіз перебігу вагітності у пацієнток обстежуваних груп до моменту включення їх у дослідження виявив наступне. За основними ускладненнями перебігу вагітності на момент обстеження вагітні груп порівняння вірогідно не відрізнялись. Мала місце тенденція до зростання частоти таких ускладнень, як загроза переривання вагітності, блювота та анемія у вагітних із безсимптомною бактеріурією, хоча різниця у показниках порівняно з контролем не сягала меж вірогідності.

Таким чином, аналіз представлених клінічних даних дозволив нам окреслити наступні чинники ризику виникнення безсимптомної бактеріурії під час вагітності: наявність в анамнезі медичних абортів, серцево-судинної патології, аномалій розвитку сечовивідних шляхів, аутоімунних захворювань, цукрового діабету та ожиріння.

12.2. Мікробіологічні аспекти безсимптомної бактеріурії у вагітних

Першим етапом наукових досліджень було вивчення видового складу мікрофлори сечі у вагітних із ББ. Для розкриття механізмів контамінації, росту, розмноження і персистенції патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів у



сечі використаний мікроекологічний метод, який враховує типологію мікробних домінант на підставі вивчення індексу постійності, частоти зустрічання, індексу видового багатства мікробіоценозу і видового різноманіття Уїттекера, індексів домінування Сімпсона, Бергера-Паркера та індексу полідомінантності.

12.2.1. Характеристика мікрофлори сечі при безсимптомній бактеріурії

Нами проведено бактеріологічне і мікологічне обстеження сечі (середня порція) у 93 вагітних, у яких була виділена монокультура умовно патогенних та сапрофітних мікроорганізмів. Порівняння з групою контролю не проводилось, оскільки обов'язковою умовою включення вагітних до даної групи обстеження була відсутність будь-яких мікроорганізмів у засіві сечі.

Для розкриття механізмів контамінації сечі патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами використаний мікроекологічний метод, що дозволив здійснити характеристику співіснування представників екологічної системи «макроорганізм–мікрофлора» і прослідкувати спрямованість змін видового складу мікроорганізмів у мікроекології сечових шляхів (сечі) при дестабілізації мікробіоценозу. Типологію домінант проводили на підставі визначення індексу постійності, частоти зустрічання. Для характеристики різноманіття мікробіоценозу сечі вираховували індекс видового багатства Маргалєфа та індекс видового різноманіття Уїттекера. Це своєрідні рейтингові показники біотопу, що характеризують просторово-харчові ресурси сечі та умови середовища існування мікроорганізмів. Для визначення ступеня домінування кожного таксону мікроорганізму в біотопі визначали індекс домінування Сімпсона, Бергера-Паркера та індекс полідомінантності.

Провідним мікроорганізмом, що персистує в сечі вагітних із безсимптомною бактеріурією, є кишкова паличка (у 58 з 93 обстежених – $62,37 \pm 0,52\%$). Усі інші види мікроорганізмів, що відносяться до 12 різних таксономічних груп, виявлені тільки у $37,63 \pm 0,52\%$ вагітних. Константними (домінуючими) мікробами, що персистують у сечі вагітних із ББ, є звичайні кишкові палички – представники нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Крім того, у сечі цих пацієнток персистують інші умовно патогенні ентеробактерії: клебсієли, ентеробактер, цитробактер, протеї, фекальний лугоутворювач. Загалом умовно патогенні ентеробактерії, включаючи кишкову паличку, виявлені у 77 із 93 вагітних основної групи ($82,80 \pm 0,84\%$). Також, у сечі означеної групи вагітних виявлені псевдомонади, ентерококи, стафілококи, стрептококи та дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Перераховані представники мікрофлори також персистують у порожнині товстої, клубової кишки в нормі у незначних концентраціях (3-4 ІgКУО/г), а при порушенні кишкового мікробіоценозу (при дисбактеріозі/дисбіозі) кількісні показники (потенційний рівень) умовно патогенних ентеробактерій, псевдомонад, стафілококів, стрептококів і кандид зростають до рівня 7-9 ІgКУО/г. При досягненні ними високого потенційного рівня нерідко наступає транслокація їх із кишечника в інші органи (печінку, селезінку, легені, нирки, периферійну кров та ін.). Виходячи із цього, на нашу думку, контамінація сечі ентеробактеріями та іншими мікроорганізмами, що персистують у кишечнику,



може бути обумовлена їх транслокацією через стінки ШКТ у сечу. Про можливість персистенції у сечі більшості ентеробактерій, ентерококів, стафілококів і дріжджоподібних грибів роду *Candida* засвідчують показники індексу Маргалефа та Уїттекера, які відображають просторово-харчові ресурси та умови середовища (сечі) для існування в ньому зазначених мікроорганізмів.

За індексом домінування Сімпсона, Бергера-Паркера та індексом полідомінантності високодомінантними (0,82) є ентеробактерії, а 15 штамів мікроорганізмів, що відносяться до 6 таксономічних груп, персистують у сечі та можуть персистувати у кишечнику, мають індекс Маргалефа 0,16, що у 5,13 раза менше, ніж у ентеробактерій. Таку ж ситуацію підтверджено і за визначенням індексу видового різноманіття Уїттекера: в умовно патогенних ентеробактерій він становив 14,01 умовних одиниць (у.о.), а у бактерій, що персистують у кишечнику та сечі, – 2,31 у.о., що у 4,81 раза більше.

Таким чином, виділення та ідентифікація умовно патогенних мікроорганізмів із сечі вагітних із безсимптомною бактеріурією засвідчують, що сеча контамінується умовно патогенними ентеробактеріями (ешерихіями, клебсієлами, мірабельним протеєм, ентеробактером, цитробактером, фекальним лугоутворювачем) та іншими видами мікроорганізмів, які також персистують у порожнині товстої кишки і при порушенні мікробіоценозу їх кількість суттєво зростає, що у поєднанні з факторами, пов'язаними з впливом на стінку кишки прогестерону, створює умови для транслокації цих мікроорганізмів із порожнини товстої кишки у різні системи та органи, в тому числі, - сечу. Останній факт знайшов відображення у результатах проведеного нами дослідження мікрофлори сечі у вагітних з безсимптомною бактеріурією.

12.2.2. Мікрофлора вмісту склепінь піхви у вагітних із безсимптомною бактеріурією

Протягом останніх років більшість наукових положень, які стосуються видового складу і функції нормальної мікрофлори відкритих порожнин людини і тварин, піддаються суттєвому перегляду. Накопичено багато даних, які дозволяють розглядати нормальну мікрофлору як своєрідну систему макроорганізму, яка виконує та регулює багаточисельні функції. Переконливо доведено важливе значення мікроекології жіночих репродуктивних органів у забезпеченні нормального фізіологічного статусу організму жінок за рахунок антимікробної дії кислого середовища вагінального секрету, а також прямої антагоністичної активності синбіотичної мікрофлори (лактобактерії, біфідобактерії та пропіоновокислі бактерії) проти патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Вагінальний вміст здорової жінки у репродуктивній фазі представлений культурами лактобактерій (*Lactobacillus acidophilus*) у поєднанні з бактеріями роду *Bifidobacterium* або *Propionibacterium*.

Останніми роками увагу акушерів-гінекологів все більше і більше привертають випадки порушень нормальної мікроекології жіночих репродуктивних органів, які обумовлені гострими та хронічними гнійно-запальними захворюваннями бактеріальної та вірусної етіології, а також високим рівнем поширеності дисбактеріозів/дисбіозів умовно відкритих порожнин у



зв'язку з широким використанням етіотропної антибіотикотерапії. Глибокі порушення нормальної мікроекології жіночих репродуктивних органів підтримують локальні запальні процеси, можуть порушувати процеси запліднення та перебіг вагітності, а в антенатальному періоді сприяють формуванню схильності до гнійно-септичних ускладнень у матері та новонародженого.

Викладнене вище, з урахуванням виявлення персистенції умовно патогенних мікроорганізмів у сечі, засвідчує високу актуальність вивчення мікрофлори піхви у вагітних із безсимптомною бактеріурією.

Результати вивчення видового складу мікрофлори вмісту заднього склепіння піхви у вагітних основної групи дозволили встановити суттєву різницю видового складу, індексу постійності, частоти зустрічання, індексу видового різноманіття і видового багатства Маргалефа та Уїттекера, індексу ступеня домінування Сімпсона, Бергера-Паркера та індексу полідомінантності. У вмісті склепінь піхви ростуть і розмножуються автохтонні облигатні анаеробні, факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми. За перерахованими параметрами, найбільш суттєве значення має персистенція у вмісті склепіння піхви облигатних анаеробних, автохтонних для даного біотопу бактерій роду *Lactobacillus*, *Byfidobacterium* та факультативних анаеробних та аеробних стафілококів, *S.epidermidis*. Останній для даного біотопу є автохтонним представником мікрофлори. За індексом постійності, частотою зустрічання та індексом домінування до константних мікроорганізмів піхви у вагітних із ББ відносяться лактобактерії, епідермальні стафілококи і біфідобактерії. Всі інші (ентеробактерії, клебсієли, протеї, ентерококи, золотистий та гемолітичний стафілококи, а також бактероїди, пептострептококи) за означеними вище показниками відносяться до випадкових і за певних умов можуть викликати запальний процес.

Із досліджуваного матеріалу заднього склепіння піхви вагітних із безсимптомною бактеріурією виділено та ідентифіковано 188 штамів мікроорганізмів, що відносяться до 14 різних таксономічних груп. Це свідчить про те, що у вмісті склепінь піхви даної категорії вагітних персистують асоціації мікроорганізмів за різним поєднанням.

Найбільшу питому частку склали різні за видовим складом угруповання із 2-х видів ($52,69 \pm 0,24\%$), менша кількість асоціацій, що складається із 3-х різних видів мікроорганізмів. Монокультура виявлена у 21 вагітної з безсимптомною бактеріурією, що складає менше чверті всіх обстежених пацієнток ($22,58 \pm 0,77\%$).

Таким чином, у вагітних із ББ домінуючими у вмісті склепіння піхви є лактобактерії, епідермальні стафілококи та біфідобактерії, інші 11 ($11,83 \pm 0,91\%$) видів мікроорганізмів, що відносяться до різних таксономічних груп є випадковими. Лише у 21 вагітної ($22,58 \pm 0,77\%$) у вмісті склепінь піхви виявлена монокультура, в інших 72 ($77,42 \pm 0,77\%$) виділені та ідентифіковані культури, що персистують в асоціаціях, які складаються із 2-х або 3-х видів мікроорганізмів різних таксономічних груп.

Особливий інтерес викликають мікроорганізми, що персистують у вмісті



склепінь піхви у вигляді асоціацій чи монокультур. Результати ідентифікації мікроорганізмів, що виділені з вмісту піхви у вигляді монокультур, наведені в таблиці 1/

Таблиця 1 - Видовий склад монокультур, що персистують у вмісті склепінь піхви у вагітних із безсимптомною бактеріурією

Мікроорганізми	Виділено та ідентифіковано штамів	Індекс постійності	Частота зустрічання
<i>Escherichia coli</i>	3	14,29	0,14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4,76	0,05
<i>Proteus mirabilis</i>	1	4,76	0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	9,52	0,10
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	9,52	0,10
<i>Candida albicans</i>	12	57,14	0,57

Константними мікроорганізмами у вмісті склепіння піхви у вагітних із ББ є дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Ентеробактерії, золотистий стафілокок та ентерокок були випадковими, у вигляді окремих колоній.

Таким чином, у вагітних із ББ вміст склепіння піхви ідентифікаційно представлений умовно патогенними мікроорганізмами та дріжджоподібними грубами роду *Candida*. Виявлення ентеробактерій та коків у вигляді окремих колоній слід вважати випадковим.

Результати вивчення видового складу асоціацій з 2-х видів мікроорганізмів, що відносяться до різних таксономічних груп, наведені у таблиці 2.

Таблиця 2 - Видовий склад асоціацій, що складаються із 2-х видів і персистують у вмісті склепіння піхви вагітних із ББ (M±m)

Видовий склад асоціацій	Абсолютна к-ть вагітних з ББ, у яких виділені асоціації м/о	Відносна к-ть вагітних з ББ, у яких виділені асоціації м/о,%
Лактобактерії і біфідобактерії	23	24,73±0,74
Лактобактерії та епідермальний стафілокок	15	16,13±0,85
Пропіоновокислі бактерії та епідермальний стафілокок	5	5,38±0,98
Пропіоновокислі бактерії і біфідобактерії	3	3,23±1,00
Лактобактерії і пропіоновокислі бактерії	3	3,23±1,00

Як видно із наведених результатів, асоціації складаються із автохтонних облигатних до біотопу лактобактерій і біфідобактерій (24,73±0,74% вагітних),



лактобактерій і пропіоновокислих бактерій (3,23±1,00%), пропіоновокислих бактерій і біфідобактерій (3,23±1,00%), лактобактерій та епідермального стафілокока (16,13±0,85%), пропіоновокислих бактерій та епідермального стафілокока (5,38±0,98% вагітних). Усі ці бактерії є резидентними у вмісті склепінь піхви і представляють нормофлору, не дивлячись на наявність у сечі різних видів ентеробактерій. Відсутність у будь-якій асоціації ентеробактерій засвідчує про неможливість контамінації вмісту склепінь піхви мікроорганізмами, що персистують у сечі. Отримані результати нашоухують на думку, що контамінація сечі відбувається не висхідним шляхом при відповідному обсеменінні вмісту середовища піхви, а, вочевидь, іншим шляхом розповсюдження.

Результати вивчення видового складу мікробних асоціацій з 3-х мікроорганізмів, що відносяться до різних таксономічних груп, наведені у таблиці 3.

Таблиця 3 - Видовий склад асоціацій, що складаються із 3-х видів мікроорганізмів і персистують у вмісті склепінь піхви вагітних із ББ (M±m)

Видовий склад асоціацій	Абсолютна к-ть вагітних із ББ, у яких виділені асоціації м/о	Відносна к-ть вагітних із ББ, у яких виділені асоціації м/о
Біфідобактерії+бактероїди+епідермальний стафілокок	7	24,73±0,74%
Біфідобактерії+бактероїди+гемолітичний стафілокок	3	16,13±0,85%
Бактероїди+гемолітичний стафілокок+ ентерококи	3	5,38±0,98%
Гемолітичний стафілокок+превотели+ епідермальний стафілокок	3	3,23±1,00%
Превотели+епідермальний стафілокок+ ентерококи	2	3,23±1,00%
Бактероїди+превотели+ентерококи	1	1,07±1,03%
Бактероїди+пептострептококи+ гемолітичний стафілокок	1	1,07±1,03%
Бактероїди+пептострептококи+ епідермальний стафілокок	1	1,07±1,03%
Бактероїди+гемолітичний стафілокок+ епідермальний стафілокок	1	1,07±1,03%
Превотели+гемолітичний стафілокок+ ентерококи	1	1,07±1,03%

Видовий склад 3-х компонентних асоціацій характеризується тим, що у 10



(43,48±0,75%) із 23 асоціацій були виявлені автохтонні облигатні бактерії роду *Byfidobacterium*, але у жодній 3-х компонентній асоціації не виявлено лактобактерій або пропіоновокислих бактерій. Разом з тим, у кожній асоціації виявляються умовно патогенні до даного біотопу бактерії родів *Bacteroides*, *Prevotella*, *Enterococcus* та гемолітичні стафілококи. Перераховане вище засвідчує, що у вагітних із безсимптомною бактеріурією, у яких виявлені 3-х компонентні асоціації, у своєму складі присутні умовно патогенні для слизової оболонки піхви бактерії.

Розглядаючи видовий склад мікрофлори вмісту склепіння піхви у вагітних із ББ, можна резюмувати наступні положення:

- у 21 (22,58±0,77%) вагітної виявлені умовно патогенні ентеробактерії, дріжджоподібні гриби роду *Candida*, золотистий стафілокок та фекальний ентерокок, що вказує на те, що при зростанні популяційного рівня або наявності набутого імунодефіцитного стану, яким є вагітність, можливий розвиток різного ступеня запального процесу репродуктивних органів;
- у 23 (24,73±0,73%) вагітних із ББ, у яких виявлені 3-х компонентні асоціації різних видів мікроорганізмів, що відносяться до 9 різних таксономічних груп, кожна асоціація включає один, два або всі три види умовно патогенних бактерій, що можуть за певних умов викликати запальні процеси у біотопі;
- у 49 (52,69±0,24%) вагітних із ББ виявлено двохкомпонентні асоціації автохтонних облигатних анаеробних, факультативних анаеробних та аеробних бактерій;
- у жодному випадку при порівнянні мікрофлори, виділеної з сечі та з заднього склепіння піхви вагітних із ББ, не встановлено її видового співпадання, що обумовлює пошук іншого шляху контамінації сечі у вагітних.

12.2.3. Видовий склад і популяційний рівень мікрофлори порожнини товстої кишки вагітних із безсимптомною бактеріурією

Товста кишка значною мірою піддається дії екзогенних факторів, контакт з якими при тривалому проходженні травним трактом є надзвичайно тісним і може призвести до формування гострих або хронічних захворювань мікробної етіології, екзогенної та ендогенної інтоксикації, сенсibiliзації до певних антигенів та гаптенів, толерантності до них та до формування локальної та системної імунної відповіді. При цьому зміни можуть розвиватися як у самій товстій кишці, так і в інших органах, тканинах, системах. За певних умов може відбуватися транслокація патогенної та умовно патогенної мікрофлори у інші органи, порожнини та тканини.

Як свідчать результати дослідження, проведеного на попередньому етапі, у вагітних із безсимптомною бактеріурією провідними мікроорганізмами, що персистують у сечі, є ентеробактерії, які охоплюють 82,80±0,84% від усіх виявлених уропатогенів. Інші 17,20±0,84% мікроорганізмів відносяться до інших таксономічних груп, але нерідко також виявляються в порожнині товстої кишки. Все це наводить на думку, що сеча може контамінуватись мікрофлорою товстої



кишки. Останній факт став підставою для дослідження нами видового складу та популяційного рівня автохтонної, облигатної анаеробної, факультативної анаеробної та аеробної мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки у вагітних із безсимптомною бактеріурією (основна група), а також, в якості контролю (контрольна група), встановлення цих же перерахованих показників у практично здорових вагітних.

Для розкриття механізмів персистенції, колонізації та контамінації мікроорганізмами вмісту порожнини товстої кишки у вагітних із ББ нами використаний екологічний метод, який дозволяє охарактеризувати співіснування резидентів екологічної системи «макроорганізм-мікробіота» і визначити спрямованість мікроекологічних змін у мікробіоценозі порожнини товстої кишки вагітних із безсимптомною бактеріурією. На основі виділення та ідентифікації компонентів мікробіоценозу, їх індексу постійності, частоти зустрічання та індексу домінування Сімпсона встановлено, що константними (домінуючими) мікроорганізмами порожнини товстої кишки практично здорових жінок є найважливіші за представництвом у товстокишковому біоценозі людини та за мультифункціональністю у підтримці мікроекологічного гомеостазу, біфідобактерії, а також фізіологічноцінні у мікробіоценозі даного середовища лактобактерії. Значне місце у порожнинній мікрофлорі товстої кишки практично здорових вагітних належить облигатним анаеробним бактеріодам, а також бактеріям роду *Escherichia* та *Peptostreptococcus*. Ці мікроорганізми у порожнині товстої кишки практично здорових дорослих людей формують основу мікрофлори товстої кишки. До додаткової мікрофлори товстої кишки у практично здорових вагітних відносяться бактерії родів *Enterococcus*, *Proteus* і *Staphylococcus*.

У вагітних із безсимптомною бактеріурією до константних мікроорганізмів, що персистують у порожнині товстої кишки, відносяться облигатні анаеробні бактерії родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Escherichia* та *Peptococcus*; до додаткової мікрофлори – пептострептококи, патогенні (ентеротоксичні ешерихії) та умовно патогенні ентеробактерії (протей); до випадкових – клостридії, ентерококи, стафілококи, умовно патогенні ентеробактерії (ентеробактер, цитробактер, гафнії, клебсієли). Перераховане вище засвідчує про різнобічні зміни видового складу мікрофлори порожнини товстої кишки у вагітних із ББ.

Порушення видового складу порожнини товстої кишки обумовлені контамінацією біотопу патогенними (ентеротоксичні ешерихії) та умовно патогенними (ентеробактер, цитробактер, гафнії, клебсієли) ентеробактеріями, клостридіальними формами анаеробних бактерій та дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Таким чином, у вагітних із безсимптомною бактеріурією формуються порушення видового спектру мікрофлори порожнини товстої кишки за рахунок змін таксонів, що формують додаткову і випадкову мікрофлору, видовий склад базової мікрофлори практично не змінюється і залишається стабільним.

Одним із найбільш достовірних та інформативних показників мікрофлори та відносин її представників між собою є кількісний склад мікрофлори біотопу.



У практично здорових вагітних за популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування, кількісної полідомінантності домінуючими мікроорганізмами у порожнині товстої кишки є бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* та *Escherichia*. Інші бактерії відіграють несуттєву роль у мікробіоценозі. Але ці мікроорганізми при порушенні фізіологічного балансу між основними компонентами (представниками головної мікробіоти) мікробіоценозу можуть призвести до транслокації їх із товстої кишки у кров та внутрішні органи, особливо це стосується умовно патогенних ентеробактерій, які мають виражені інвазивні властивості з подальшим розвитком різних інфекційно-септичних ускладнень.

У вагітних із ББ встановлено дефіцит біфідобактерій на 20,55%, лактобактерій на 17,88% та ентерококів на 11,87%. Фізіологічна значущість біфідобактерій для організму людини та їх виняткове значення у функціонуванні та стабільності мікробної екосистеми доведені багаточисельними дослідженнями і не викликають сумнівів. Зменшення їх популяційного рівня у кишковому мікробіоценозі та, виходячи з цього, їх біологічної активності порушують процеси всмоктування поживних речовин; знижується активність низки ферментів та біологічно активних речовин, розвиваються гіпопротеїнемія, гіпо- чи авітаміноз і бактеріємія, що є надто суттєвим. Дефіцит біфідобактерій та лактобактерій призводить до зниження стійкості травного тракту до контамінації та заселення його умовно патогенними мікроорганізмами, сприяє розвитку інфекційно-запальних захворювань.

На фоні дефіциту біфідобактерій і лактобактерій зростає популяційний рівень бактероїдів на 12,13% (один порядок), кишкової палички на 12,80% (один порядок), пептокока, стафілококів і протеїв. Крім того, мікроорганізми, які контамінували порожнину товстої кишки у вагітних із ББ, досягають помірного (дріжджоподібні гриби роду *Candida*) та високого популяційного рівня (бактерії роду *Clostridium*, патогенні та умовно патогенні ентеробактерії). Патогенні та умовно патогенні мікроорганізми у процесі життєдіяльності в порожнині товстої кишки продукують ентеротоксини та при їх руйнуванні звільняються ендотоксини. Продуковані умовно патогенними мікроорганізмами екзо- та ендотоксини суттєво знижують дезінтоксикаційну здатність печінки, порушують проникність кишкової стінки, пригнічують регенерацію слизового шару, призводять до розвитку диспепсії, діареї, транслокації мікроорганізмів із порожнини товстої кишки у внутрішні органи та до інших морфофункціональних порушень. У вагітних із ББ кількість факультативних анаеробних та аеробних мікроорганізмів переважає над облігатними анаеробами на 43,90%. У практично здорових вагітних облігатні анаеробні бактерії переважають аеробні і факультативно анаеробні на 77,78%.

Таким чином, у вагітних із безсимптомною бактеріурією має місце порушення видового складу додаткової та випадкової мікрофлори товстої кишки. Ці зміни призводять до кількісних порушень представників мікроекологічного складу мікробіоти, що призводить до формування дефіциту автохтонних облігатних анаеробних фізіологічно корисних біфідобактерій і лактобактерій, які відіграють виняткову роль у функціонуванні мікробної



екосистеми «макроорганізм-мікрофлора», що призводить до порушення фізіологічних процесів у кишечнику і у всьому організмі, сприяє розвитку бактеріємії і може призвести до бактеріурії за рахунок порушення проникності кишкової стінки під впливом ендо- та екзотоксинів умовно патогенних мікроорганізмів і, в першу чергу, патогенних та умовно патогенних ентеробактерій.

При вивченні якісних та кількісних показників мікрофлори товстої кишки вагітних із безсимптомною бактеріурією (основна група) у зрівнянні з контролем (практично здорові вагітні) майже в кожному випадку констатовано наявність кишкового дисбактеріозу/дисбіозу. Результати встановлення ступеня порушень мікрофлори порожнини товстої кишки у вагітних із ББ наведені у таблиці 5.

Таблиця 4 - Ступінь порушень якісного і кількісного складу мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки у вагітних із безсимптомною бактеріурією у зрівнянні з контролем (M±m)

Ступінь кишкового дисбактеріозу/дисбіозу	Основна група (n=93)		Контрольна група (n=37)		P
	абс.	%	абс.	%	
Нормофлора	6	6,45±0,97	26	70,27±1,05	<0,001
I ступінь	39	41,94±0,42	11	29,73±1,05	<0,05
II ступінь	36	38,71±0,49	0	-	-
III ступінь	12	12,90±0,89	0	-	-

Таким чином, у вагітних із ББ має місце суттєве порушення якісного (додаткової та випадкової мікрофлори) та кількісного складу (головної, додаткової та випадкової мікрофлори) вмісту порожнини товстої кишки, що у поєднанні з фізіологічними чинниками, пов'язаними з вагітністю, може призвести до виникнення безсимптомної бактеріурії.

Висновки:

1. Анатомо-функціональні особливості сечовивідних шляхів у вагітних, порушення уродинаміки верхніх сечових шляхів, наявність інфекційних захворювань під час та поза вагітністю суттєво підвищують ризик розвитку безсимптомної бактеріурії та ускладненого перебігу періоду гестації.
2. Чинниками ризику виникнення безсимптомної бактеріурії під час вагітності є наявність в анамнезі медичних абортів, серцево-судинної патології, аномалій розвитку сечовивідних шляхів, аутоімунних захворювань, цукрового діабету та ожиріння.
3. При безсимптомній бактеріурії у вагітних сеча контамінується умовно патогенними ентеробактеріями (ешерихіями, клебсієлами, мірабельним протеем, ентеробактером, цитробактером, фекальним лугоутворювачем, сумарна частка яких у позитивних культуральних пробах склала близько 70%.
4. У вагітних із ББ домінуючими у вмісті склепіння піхви є лактобактерії,



епідермальні стафілококи та біфідобактерії, причому лише у $22,58 \pm 0,77\%$ - у вигляді монокультури, а в переважній більшості випадків – у вигляді асоціацій, які складаються із 2-х або 3-х видів мікроорганізмів різних таксономічних груп.

5. У жодному випадку при порівнянні мікрофлори, виділеної з сечі та з заднього склепіння піхви вагітних із ББ, не встановлено її видового співпадання, що ставить під сумнів висхідний шлях контамінації сечі у вагітних.
6. У вагітних із ББ має місце суттєве порушення якісного (додаткової та випадкової мікрофлори) та кількісного складу (головної, додаткової та випадкової мікрофлори) вмісту порожнини товстої кишки, що у поєднанні з фізіологічними чинниками, пов'язаними з вагітністю, може призвести до виникнення безсимптомної бактеріурії шляхом транслокації кишкової флори через стінку кишки, спричиненої дисбактеріозом/дисбіозом кишечника.