

I. Opalco, Ludmila Eţco, V. Pădure
**IMPACTUL TERAPIEI ANTIBACTERIENE ASUPRA REZULTATELOR MATERNO-FETALE
LA PACIENTELE CU NAŞTERE PREMATURĂ ASOCIATĂ CU INFECȚII URINARE**

*IMSP Institutul Mamei și Copilului
(director Șt. Gaţcan, dr. med., conf. univ.)*

SUMMARY

**THE IMPACT OF ANTIBACTERIAL THERAPY ON MATERNAL AND FETAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH PRETERM
BIRTH ASSOCIATED WITH INFECTIONS OF URINARY SYSTEM**

Keywords: *preterm labor, antibiotics, infection, pyelonephritis*

Actuality: *urinary tract infections, including pyelonephritis, are one of the most common causes associated with the high level of infectious complications during pregnancy. There is no consensus about the prevention and treatment of urinary tract infections in women with threatened preterm labor.*

The aim of the study:

Materials & Methods: were examined 166 pregnant women in terms of 26 to 36⁺⁶ weeks of gestation admitted to the department of pathology of pregnancy or childbirth directly with infectious diseases of the urinary system (2011-2013), which were divided into groups depending on the duration of use of antibiotic therapy.

Results: *The study revealed that most often urine sowings of patients surveyed found the following microorganisms: E. Coli, Str. Viridans, Ent. Faecalis and St. Aureus, in the 16.7% of cases are resistant to antibiotics. The highest sensitivity observed for the following antibiotics: ciprofloxacin, third-generation cephalosporins, and Tienam.*

Conclusions: *a result of antibiotic use in patients with preterm labor complicated with urinary tract infections reduces the risk of maternal infectious complications, while the risk of neonatal infection are not significantly altered. Prolonged use of antibacterial drugs, more than 15 days, for preventive or therapeutic purposes does not significantly reduce the risk of infectious complications in mothers, but increases the risk of infectious complications in newborns.*

РЕЗЮМЕ

**ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА УРОВЕНЬ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У МАТЕРЕЙ
С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ ОСЛОЖНЁННЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

Ключевые слова: *преждевременные роды, антибиотики, инфекции, пиелонефрит*

Актуальность: *инфекции мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрит, являются одним из наиболее распространенных причин ассоциированными с уровнем инфекционных осложнений во время беременности. Не существует единого мнения по поводу профилактики и лечения инфекций мочевыводящих путей у женщин с угрозой преждевременных родов.*

Материалы и методы: *было обследовано 166 беременных женщин в сроках от 26 до 36⁺⁶ недель беременности поступивших в отделение патологии беременности или непосредственно на роды с инфекционными заболеваниями мочевыделительной системы (2011-2013 г.), которые были разделены по группам в зависимости от длительности применения антибактериальной терапии.*

Результаты: *в результате исследования было выявлено, что наиболее часто в посевах мочи обследованных пациенток обнаруживаются следующие микроорганизмы: E. Coli, Str. Viridans, Ent. Faecalis и St. Aureus, в 16,7% случаев резистентных к антибиотикам. Наибольшая чувствительность отмечена на следующие антибиотики: ципрофлоксацин, цефалоспорины третьего поколения, и Тиенам.*

Выводы: *в результате применения антибактериальных препаратов у пациенток с преждевременными родами осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей, снижается риск материнских инфекционных осложнений, в то время как риск неонатальных инфекционных осложнений существенно не изменяется. Длительное использование антибактериальных препаратов, более 15 дней, в профилактических или терапевтических целях незначительно уменьшает риск инфекционных осложнений у матерей, но повышает риск возникновения инфекционных осложнений у новорожденных.*

Cuvinte-cheie: naștere prematură, antibiotice, infecție, pielonefrită

Actualitatea temei. Infecțiile tractului urinar, inclusiv pielonefritele, sunt una din cele mai frecvente probleme de sănătate în perioada gestației. Ele se atestă la 17-20 % din gravide și se asociază cu ruptura prematură a membranelor amniotice, naștere prematură, corioamnionită clinică sau subclinică, febră post-partum la lăuză și infecții neonatale. Infecțiile tractului urinar pot cauza complicații materne severe, cum ar fi șocul septic, insuficiența respiratorie, dereglarea homeostazei, insuficiența renală cronică și deces [1,2].

Infecțiile tractului urinar au fost clasificate ca bacteriurie asimptomatică, cistită și pielonefrită. S-a observat că frecvența bacteriuriei asimptomatice în perioada sarcinii este de 2-10% și se consideră că la 30-50% femeii din acest lot, ulterior, se vor dezvolta infecții simptomatice în perioada sarcinii [2,4,8,9].

Cu toate că infecțiile urinare prezintă o problemă actuală atât pentru practica obstetricală cât și pentru cea terapeutică, la momentul actual nu există o strategie unică referitor la conduita gravidelor din acest lot. Studiile existente nu oferă o părere unică bazată pe dovezi în ceea ce privește clinica, diagnosticul și, îndeosebi, tratamentul infecțiilor urinare în perioada gestației. Totodată, practica contemporană a demonstrat eficacitatea mai multor procedee diagnostice și curative [5].

Infecțiile urinare influențează nefavorabil evoluția sarcinii. Incidența avortului spontan, a nașterii pre-

mature, a copiilor cu greutate scăzută la naștere prin întârzierea creșterii intrauterine a fătului este cu mult mai mare decât în cazurile de sarcină normală [5,6].

În studiul lui Gh. Costănescu (1995), la 26,6% din cazuri de pielonefrite și sarcină, gestația s-a întrerupt în primele 26 săptămâni. Fenomenul este explicat prin declanșarea dinamicii uterine de către procesul septic sau prin moartea oului fetal, produsă de factorul toxic. În același timp, funcția renală insuficientă poate fi ea însăși cauză de avort spontan [6,7].

Unele studii arată că tulpinile uropatogene de *E. Coli* pot produce fosfolipaza A₂, cu rol în sinteza prostaglandinelor. Deci, cunoscând, că 20-40% din bacteriuriile asimptomatice de sarcină netratate evoluează către pielonefrită acută, putem concluziona că diagnosticarea și tratarea precoce a bacteriuriei asimptomatice ar preveni pielonefrită acută în 80-90% din cazuri, scăzând riscul de naștere prematură [4,9,10].

Scopul prezentei lucrări este aprecierea impactului terapiei antibacteriene asupra rezultatelor materno-fetale la pacientele cu naștere prematură asociată cu infecții urinare.

Materiale și metode. Au fost incluse în studiu 166 de paciente cu iminență sau naștere prematură (NP) asociată cu infecții urinare (IU) care au fost internate în secția patologia sarcinii și direct în sala de naștere a Institutului Mamei și Copilului în anii 2011-2013. Pacientele au fost divizate în 4 loturi în funcție de aplicarea antibioprofilaxiei pentru prevenirea complicațiilor infecțioase conform protocolului național de naștere

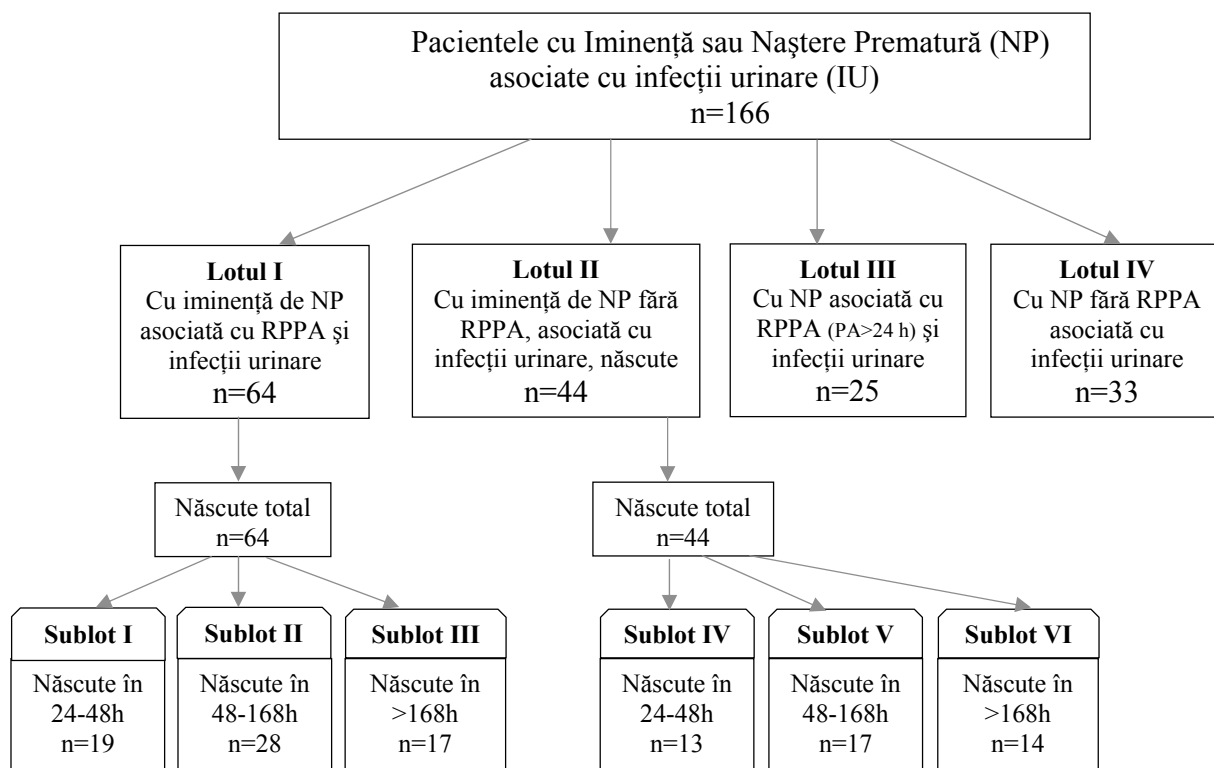


Figura 1. Designul studiului

prematură sau antibioterapiei dependent de patologia sistemului urinar depistată.

Pacientele examinate au fost divizate în 4 loturi de studiu:

Lotul I – l-au constituit 64 de paciente cu iminență de naștere prematură asociată cu ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA) și infecții urinare internate în secția de patologie a sarcinii, la care s-a efectuat antibioprolaxia. Lotul I a fost divizat în 3 subloturi:

– Sublotul I – alcătuit din 19 paciente cu antibioprolaxie care au născut în primele 48 de ore de la internare.

– Sublotul II – alcătuit din 28 paciente cu antibioprolaxie plus tratamentul antibacterian al maladiei infecțioase a sistemului urinar care au născut în intervalul de timp 2-15 zile de la internare.

– Sublotul III – alcătuit din 17 paciente la care s-a administrat tratamentul antibacterian al maladiei infecțioase a sistemului urinar concomitent cu terapia tocolitică de lungă durată, care au născut într-un interval de timp mai mare de 15 zile de la internare.

Lotul II – l-au constituit 44 de paciente cu iminență de naștere prematură fără ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA) asociată cu infecții urinare, internate în secția de patologie a sarcinii și care au luat preparate antibacteriene pentru tratamentul patologiei infecțioase a sistemului urinar, iar ulterior au născut prematur. Lotul II a fost divizat în 3 subloturi:

– Sublotul IV – alcătuit din 13 paciente fără antibioprolaxie, dar cu antibioterapie etiotropă a maladiei infecțioase a tractului urinar, care au născut în primele 48 de ore de la internare.

– Sublotul V – alcătuit din 17 paciente fără antibioprolaxie, dar cu antibioterapie etiotropă a maladiei infecțioase a tractului urinar, care au născut în intervalul de timp 2-15 zile de la internare.

– Sublotul VI – constituit din 14 paciente la care s-a administrat tratament antibacterian al maladiei infecțioase a sistemului urinar concomitent cu terapia tocolitică de lungă durată, care au născut într-un interval de timp mai mare de 15 zile de la internare.

Lotul III – constituit din 25 paciente cu naștere prematură asociată cu RPPA (PA>24 h) și infecții urinare, care au primit tratament antibacterian pentru prevenirea complicațiilor infecțioase materno-fetale.

Lotul IV – constituit din 33 paciente internate direct în sala de travaliu, care au născut prematur în asociere cu patologie infecțioasă și fără utilizarea preparatelor antibacteriene în naștere.

Rezultate obținute. Vârsta medie a gravidelor examinate nu are influență vădită asupra variabilității rezultatelor materno-fetale, loturile de studiu încadrându-se în același interval: lotul I – 27,9±0,67 ani, lotul II – 28,1±0,33 ani, lotul III – 28,44±0,51 ani, lotul IV – 27,01±0,56 ani, calculele de diferențiere statistică fiind nesemnificative (p>0,05).

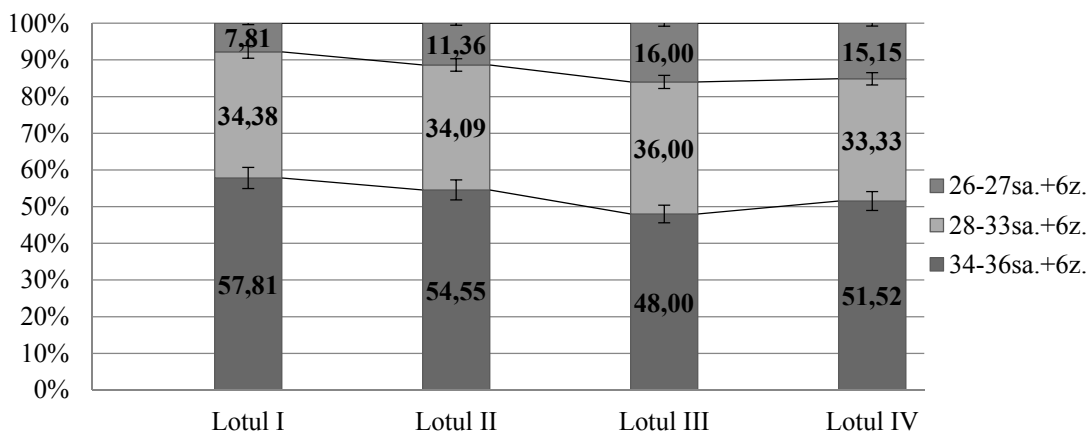


Figura 2. Repartizarea pacientelor în loturile de studiu conform termenului de sarcină

Repartizarea pacientelor în loturi corespunzător termenelor de sarcină este variabilă:

- Pacientele cu termenul de sarcină 26-27⁺⁶ s.a. constituie pe loturi: Lotul I – 7,81%; Lotul II – 11,36%; Lotul III – 16,0%; Lotul IV – 15,15%; (p>0,05).

- Pacientele cu termenul de sarcină 28-33⁺⁶ s.a. constituie pe loturi respectiv – 34,38%; 34,09%; 36,0%; 33,33%; (p>0,05).

- Pacientele cu termenul de sarcină 34-36⁺⁶ s.a. constituie pe loturi, respectiv – 57,81%; 54,55%; 48,0%; 51,52%; (p>0,05), dar cu tendință spre uniformizare datorită indicilor erorilor medii (fig. 2), fapt

ce ne permite să comparăm datele obținute în urma analizei cazurilor examinate din diferite loturi.

În studiul de față ne-am axat pe studierea impactului terapiei antibacteriene asupra rezultatelor materno-fetale la pacientele cu naștere prematură asociată cu infecții urinare.

Patologia sistemului urinar la pacientele examinate este descrisă în tabelul 1, din care putem conchide că, în toate loturile de paciente examinate, cel mai frecvent au fost depistate bacteriuria asimptomatică și acutizarea pielonefritei cronice, preponderent unilateral.

Tabelul 1.

Patologia sistemului urinar la pacientele examinate

Nozologie	Lotul I (n=64)						Lotul II, născute (n=44)						Lotul III (n=25)		Lotul IV (n=33)	
	Sublot I n=19		Sublot II n=28		Sublot III n=17		Sublot IV n=13		Sublot V n=17		Sublot VI n=14					
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Bacteriurie asimptomatică	5	26,3	6	21,4	5	29,4	3	23,1	6	35,3	6	42,9	6	24,0	8	24,2
Pielonefrită acută	3	15,8	4	14,3	2	11,8	2	15,4	3	17,6	1	7,1	3	12,0	2	6,1
Pielonefrită cronică în acutizare	7	36,8	11	39,3	7	41,2	5	38,5	6	35,3	7	57,1	3	12,0	6	21,2
Pielonefrită cronică fără acutizare	2	10,5	5	17,8	2	11,8	3	23,1	2	11,8	2	14,3	13	52,0	4	12,1

* - p<0,05

** - p<0,001

Practic la toate pacientele internate a fost depistată asocierea patologiei infecțioase a tractului urinar cu complicațiile obstetricale în timpul sarcinii și nașterii. Patolo-

gia obstetricală la pacientele examinate este prezentată în tabelul 2, din care reiese că cel mai des patologia infecțioasă a tractului urinar este asociată cu hipertensiunea arterială indusă de sarcină și preeclampsia.

Tabel 2.

Patologia obstetricală la pacientele examinate

Nozologie	Lotul I (n=64)						Lotul II, născute (n=44)						Lotul III (n=25)		Lotul IV (n=33)	
	Sublot I n=19		Sublot II n=28		Sublot III n=17		Sublot IV n=13		Sublot V n=17		Sublot VI n=14					
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Hipertensiune	5	26,3	6	21,4	4	23,5	2	15,4	5	29,4	3	21,4	5	20,0	5	15,2
Preeclampsie	5	26,3	8	28,6	5	29,4	3	23,1	3	17,6	4	28,6	6	24,0	5	15,2
Infecție intrauterină	2	10,5	3	10,7	4	23,5	2	15,4	2	11,8	2	14,3	3	12,0	3	9,1
Polihidramnios	4	21,1	3	10,7	7	41,2	3	23,1	2	11,8	2	14,3	2	8,0	4	12,1
Oligoamnios	3	15,8	3	10,7	5	29,4	3	23,1	2	11,8	3	21,4	3	12,0	5	15,2

* - p<0,05

** - p<0,001

La pacientele internate în secția de patologie, în majoritatea cazurilor s-a efectuat urocultura pentru depistarea agenților bacterieni etiologici cu efectuarea

antibiogramei pentru corijarea tratamentului antibacterian inițiat.

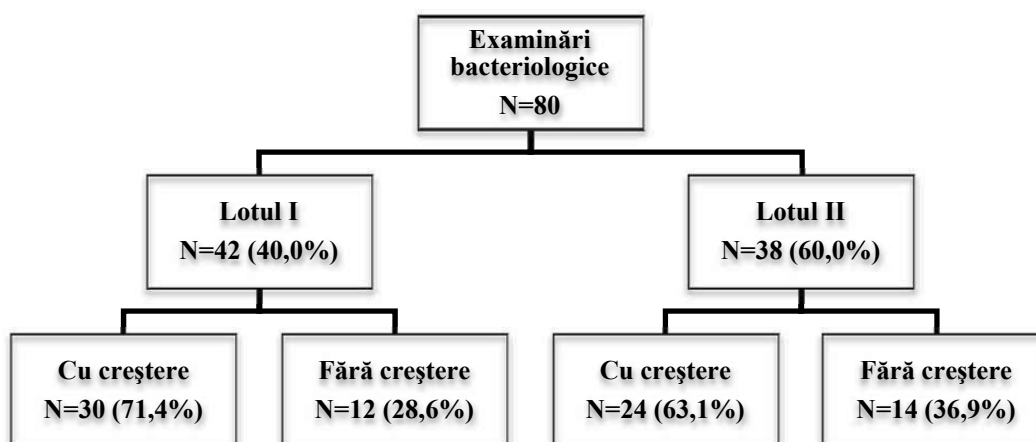


Figura 4. Rezultatele însămînțării bacteriologice a urinei la pacientele examinate

Din numărul total al pacienților internate direct în secția patologia sarcinii, urocultura s-a colectat în doar 80% cazuri. Rezultatele bacteriologice ale urinei au fost obținute în 20,0 % cazuri după naștere. Pacientele cu patologia infecțioasă a tractului urinar internate direct în sala de naștere n-au fost

investigate la urocultură.

Din analiza datelor prezentate în figura 3 constatăm, că tabloul microbial al uroculturii la un număr de 80 femei incluse în studiu (80,0%), se caracterizează prin creșterea microorganismelor patogene și condiționat-patogene.

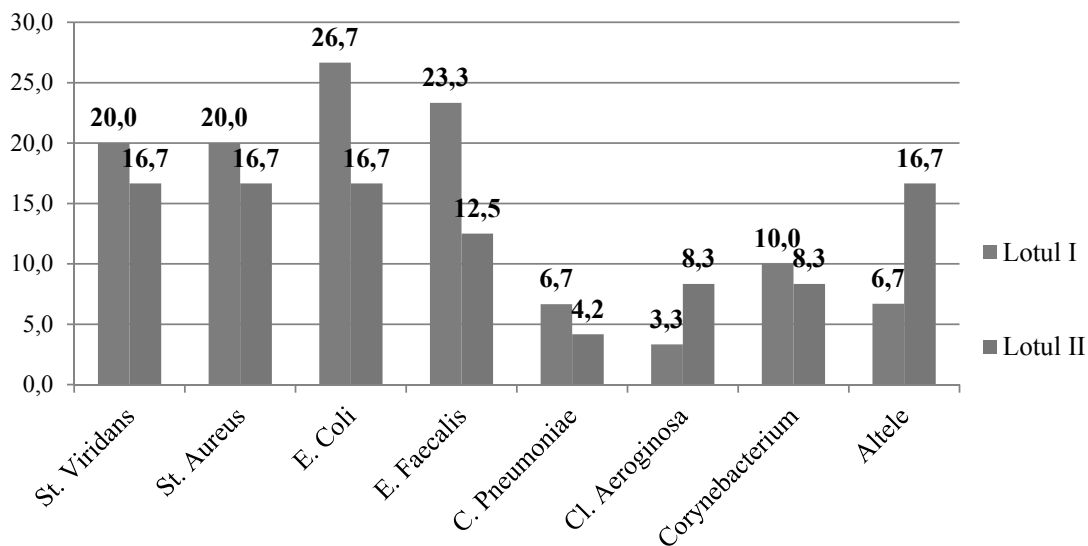


Figura 5. Agenții microbieni depistați în urocultura pacienților examinate

Locul dominant între agenții microbieni le aparține E. Coli, Str. Viridans, Ent. Faecalis și St. Aureus. Trebuie menționat că la paciențele cu rupere prematură a pungii amniotice frecvența depistării microorganismelor patogene era mai înaltă: Str. Viridans – 6 (20,0%), E. Coli – 8 (26,7%), Ent. Faecalis – 7 (23,3%), alte specii – 2 (6,7%), iar la paciențele cu punga amniotică intactă prevala Str. Viridans – 4 (16,7%), E. Coli – 4 (16,7%), Ent. Faecalis – 3 (12,5%), alte specii – 4 (16,7%). Depistarea altor

specii microbiene la paciențele examinate în ambele grupe era practic identic.

Sensibilitatea speciilor microbiene ale uroculturii la preparatele antibacteriene (fig. 5) la paciențele incluse în studiu (n=80), este determinată de ciprofloxacina, cefalosporine de generația a III-a, Tienam. În lotul I s-a constatat antibioretistență în 6,7% dintre cazuri, iar la paciențele din lotul II aflate la tratamentul antibacterian al infecțiilor urinare – în 16,7% cazuri.

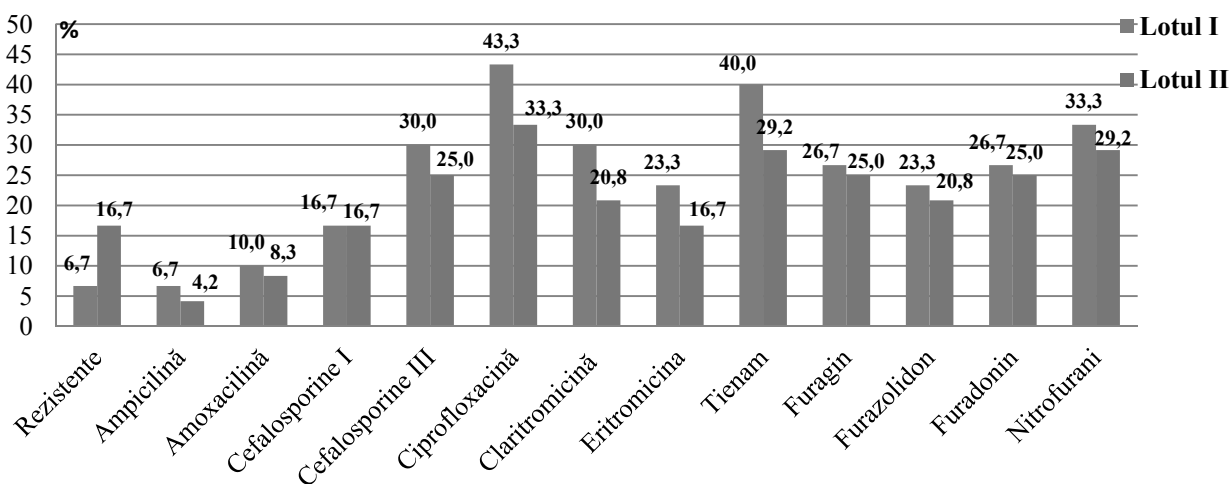


Figura 6. Sensibilitatea speciilor microbiene depistați în urocultura pacienților incluse în studiu

În ambele loturi studiate, sensibilitatea agenților bacterieni la preparatele uroantiseptice este scăzută:

Lotul I: Furagin-26,7%, Furazolidon-23,3%, Furadonin-26,7%, Nitrofurani-33,3%.

Lotul II: Furagin-25,0%, Furazolidon-20,8%, Furadonin-25,0%, Nitrofurani-29,2%.

Pentru aprecierea influenței terapiei antibacteriene la pacientele cu risc de naștere prematură și infecții urinare au fost apreciate următoarele criterii:

1. Infecțiile materne: endometrite, chorionamnionite, hipertermie mai mult de 3 zile, acutizarea pro-

ceselor infecțioase extragenitale.

2. Complicațiile infecțioase fetale: sepsis neonatal, pneumoniile neonatale, enterocolita ulcero necrotizantă, hemocultura neonatală pozitivă.

Pentru aprecierea frecvenței apariției complicațiilor infecțioase materno-fetale în cazul aplicării antibioticoprofilaxiei și antibioticoterapiei au fost calculate riscurile relative la pacientele cu naștere prematură asociată cu infecție urinară în funcție de utilizarea preparatelor antibacteriene cu scop profilactic sau terapeutic.

Tabel 3.

Riscul relativ (RR) al aparițiilor complicațiilor infecțioase materne și fetale în dependență de utilizarea preparatelor antibacteriene

Nr.	Criterii	RR ₁₋₄ (95%CI)	RR ₂₋₄ (95%CI)	RR ₃₋₄ (95%CI)	Indicele de veridicitate		
					P ₁₋₄	P ₂₋₄	P ₃₋₄
1	Infecțiile materne (total)	1,90 (0,03-2,60)	1,80 (0,02-10,70)	1,13 (0,37-3,35)	<0,05	<0,05	>0,05
2	Endometrite	0,53 (0,07-2,69)	1,3 (0,42-8,70)	1,70 (0,02-10,70)	<0,05	<0,05	<0,05
3	Acutizarea patologiilor inflamatorii cronice	1,13 (0,07-4,90)	1,13 (0,07-4,90)	1,23 (0,27-5,49)	>0,05	<0,05	>0,05
4	Pneumonii neonatale	0,76 (0,03-5,2)	1,3 (0,03-5,2)	0,88 (0,08-3,70)	<0,05	<0,05	<0,05
5	Sepsis neonatal	0,89 (0,078-2,69)	0,89 (0,078-2,69)	0,77 (0,032-11,7)	<0,05	<0,05	>0,05

RR₁₋₂ - riscul relativ al complicațiilor infecțioase materne și fetale la pacientele cu iminență de naștere prematură asociată cu ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA) și infecții urinare internate în secția de patologie a sarcinii, la care s-a efectuat antibioticoprofilaxia antenatal (lotul I) & la care nu s-a efectuat antibioticoterapia antenatal (lotul IV).

RR₂₋₄ - riscul relativ al complicațiilor infecțioase materne și fetale la pacientele din lotul II, la care s-a efectuat antibioticoprofilaxia antenatal & care n-au primit tratament antibacterian intranatal (lotul IV).

RR₃₋₄ - riscul relativ la pacientele din lotul I care au primit tratament antibacterian antenatal & fără utilizarea preparatelor antibacteriene în naștere (lotul IV).

Tabel 4.

Riscul relativ (RR) al aparițiilor complicațiilor infecțioase materne și fetale în dependență de durata folosirii preparatelor antibacteriene

Nr.	Criterii	RR ₁ (95%CI)	RR ₂ (95%CI)	Indicele de veridicitate,	
				P ₁₋₂	P ₁₋₃
1	Infecțiile materne (total)	1,94* (0,32-4,35)	16 (0,13-1,60)	<0,05	<0,05
2	Endometrite	1,9 (0,22-10,70)	1,8 (0,17-3,69)	>0,05	<0,05
3	Acutizarea patologiilor inflamatorii cronice	1,52 (0,27-5,49)	1,43 (0,07-3,90)	>0,05	>0,05
4	Pneumonii neonatale	2,88 (0,28-5,70)	2,92 (0,23-6,2)	<0,05	<0,05
5	Sepsis neonatal	2,5 (0,32-11,7)	2,29 (0,78-6,69)	<0,05	<0,05

Conform Protocolului național de naștere prematură, pentru antibioprolaxia la paciențele cu RPPA fără activitate de naștere se utilizează eritromicină pe durata a maxim 10-15 zile. În caz de naștere prematură complicată cu RPPA se efectuează antibioprolaxia intranatală cu peniciline semisintetice sau cu cefalosporine de generația I parenteral. Din aceste considerente, a fost analizat riscul relativ (RR) al apariției complicațiilor infecțioase la paciențele incluse în subloturile I și II și paciențele din sublotul III (cu durata antibioprolaxiei mai mult de 15 zile) [RR₁]. Paciențele subloturilor IV și V, în comparație cu paciențele din lotul VI (la care durata antibioticoterapiei este mai mare de 15 zile) [RR₂].

Concluzii

1. Folosirea preparatelor antibacteriene la paciențele cu NP și infeții ale tractului urinar reduce riscul apariției infecțiilor materne (RR₁=1,9; RR₂=1,8) pe când apariția riscului complicațiilor infecțioase neonatale nu este influențată semnificativ de administrarea antibioticelor.

2. Utilizarea îndelungată, mai mult de 15 zile, a preparatelor antibacteriene cu scop profilactic sau terapeutic are ca efect reducerea nesemnificativă a riscului apariției complicațiilor infecțioase la mame (RR₁=1,54) și creșterea sporită a riscului de apariție a complicațiilor fetale, în special la paciențele cu RPPA (RR₂=2,92).

Bibliografie

1. Evelina Farkash, Adi Y. Weintraub, Ruslan Sergienko Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 162 (2012). p.24–27.

2. Deborah Ann Wing, Michael John Fassett, Darios Getahun. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *American Journal of Obstetrics&Gynecology*. March 2014. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210:219.e1-6.

3. Vaishali Jain, Vinita Das, Anjoo Agarwal, Amita Pandey. Asymptomatic bacteriuria & obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north Indian women. *Indian J Med Res* 137, April 2013, pp 753-758

4. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 11.

5. Efrat Mazor-Dray, Amalia Levy, Francisc Schlaeffer, Eyal Sheiner. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, February 2009; 22(2): 124–128.

6. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000 May;342(20):1500-1507.

7. Simcox R, Sin WT, Seed PT, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47:368-377.

8. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD000490.

9. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG*. 110(suppl 20):124-127

10. Melamed N1, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Nov;22(11):1051-6