

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Плеханов Александр Александрович

**ПЛАЦЕНТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ
ПРИ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ И СПОСОБ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель
Доктор медицинских наук, профессор
Хворостухина Наталия Федоровна

Саратов – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Острый пиелонефрит при беременности: современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Обзор литературы	12
1.1. Этиология, патогенез и диагностика острого пиелонефрита при беременности	14
1.2. Влияние инфекции мочевых путей на течение и исходы гестации.....	23
1.3. Современные возможности лечения острого пиелонефрита	26
Глава 2. Материал и методы исследования	30
2.1. Дизайн исследования.....	30
2.2. Методы исследования.....	34
2.3. Характеристика групп беременных на этапе проспективного исследования	38
Глава 3. Результаты собственных исследований	46
3.1. Ретроспективный анализ течения и исходов беременностей после перенесенного острого пиелонефрита за 2014-2021 гг.	46
3.2. Влияние острого пиелонефрита на функцию маточно-плацентарно-плодового комплекса.....	59
3.2.1. Особенности бактериологического исследования мочи.....	59
3.2.2. Исследование маркеров эндотоксикоза у беременных с острым пиелонефритом.....	62
3.2.3. Состояние системы гемостаза у беременных с острым пиелонефритом.....	64
3.2.4. Синтез стероидных гормонов, пролактина и плацентоспецифических протеинов при остром пиелонефрите в период гестации.....	66
3.2.5. Результаты ультразвукового исследования и доплерометрии	70
3.3. Корреляционный анализ маркеров эндотоксикоза, параметров гемостазиограммы, гормонов и индекса резистентности маточных артерий.....	76
3.4. Научное обоснование использования препаратов прогестерона для коррекции плацентарной дисфункции при остром пиелонефрите	80
3.5. Оценка эффективности способа коррекции плацентарной дисфункции при лечении острого пиелонефрита по анализу течения, исходов беременности и родов	108
Заключение	120
Выводы	129
Практические рекомендации	131
Список сокращений	133
Список литературы	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одной из главных задач в практической работе акушеров-гинекологов является выявление беременных групп риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений для определения адекватного объема обследования и проведения профилактических мероприятий, направленных на предотвращение неблагоприятных исходов гестации в условиях снижения индекса соматического здоровья женского населения и роста экстрагенитальных заболеваний [60, 70, 84]. В то же время вопросы ведения беременных с соматической патологией до настоящего момента не теряют своей актуальности для врачей многих специальностей, поскольку именно с экстрагенитальными заболеваниями у беременных связан высокий риск возникновения угрожающих жизни состояний – Near miss и материнской смертности [35, 41, 45, 92, 108, 133].

В структуре экстрагенитальных заболеваний при беременности острый пиелонефрит (ОП) занимает 2-е место после частоты встречаемости анемии, достигая 18,0-38,8% [19, 28, 44, 55, 84, 124, 125, 126]. По заключению многих ученых увеличение заболеваемости ОП при беременности за последние 20 лет практически в 4 раза связано не только с изменениями гормонального и иммунного гомеостаза в период гестации, но и с ростом выявления бактерий, резистентных к антибиотикам, что снижает эффективность общепринятой терапии при данной урологической патологии [31, 40, 57, 79, 89, 127, 140, 149]. Особенно важно, что рецидивирующее течение ОП в случае его манифестации во время беременности может наблюдаться до сроков родоразрешения у 19,4-25% женщин [12, 104, 148]. Кроме того, литературные источники указывают, что у трети пациенток появление симптомов ОП у беременных может сопровождаться нарушениями уродинамики с возникновением гнойно-воспалительных изменений в почках, у 10,3% -развитием септического шока,

повышая риск материнской летальности до 10% [19, 90, 129, 140, 150].

Бесспорным является мнение большинства специалистов о негативном влиянии ОП на дальнейшее течение и исходы беременности [23, 69, 108, 141]. По данным А.В. Хардикова и соавт. (2016), вероятность невынашивания беременности при ОП возрастает в 5 раз по отношению к пациенткам с отсутствием признаков урологической патологии в период гестации [69]. Вместе с тем, до настоящего времени, принимая во внимание действующие клинические рекомендации, общепринятое лечение ОП предусматривает лишь купирование основных симптомов заболевания (спазмолитическая терапия, фитотерапия, стентирование почки) и воздействие на основной этиопатогенетический фактор – бактериальные уропатогены (антимикробные препараты) [28, 29, 84], а вопросы проведения профилактических мероприятий по предупреждению возможных осложнений гестации остаются открытыми.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день существующими публикациями доказано, что инфекция при ОП вызывает воспалительную трансформацию в плаценте, нарушения маточно-плацентарного кровотока, увеличивая риски развития преэклампсии, задержки роста и острого дистресса плода [15, 62, 63, 69, 110, 141, 149]. Результатами исследования Т.Е. Белокриницкой и соавт. (2018) убедительно доказано, что инфекционные заболевания при беременности являются значимым эпигенетическим фактором риска развития тяжелой ПЭ [23].

По мнению отечественных и зарубежных ученых, повреждающее действие на структуру и функцию плацентарной ткани оказывают и продукты эндогенной интоксикации, избыточное накопление которых зафиксировано как при ОП, так и при других urgentных хирургических заболеваниях при беременности [62, 69, 70, 72, 73, 75, 141].

Существуют работы, в которых выявлены изменения коагуляционных

свойств крови у беременных при возникновении ОП, что также можно отнести к факторам риска неблагоприятного течения гестации [16, 59].

Необходимо отметить, что одна из теорий развития ОП при беременности, помимо инфекционной и механической, связана с гормональной дискорреляцией в организме женщины в период гестации. Согласно этой теории, именно с повышением прогестерона при беременности связывают расширение чашечно-лоханочной системы, гипотонию мочевого пузыря и, как следствие, нарушения уродинамики, застой мочи и возникновение воспалительной реакции [2, 55, 58, 91, 119]. Однако, эта теория гормональных нарушений, в качестве самостоятельной, однозначно объясняющая вероятность возникновения урологической патологии с позиции гиперпрогестеронемии, может стать предметом дискуссии. М.И. Коган (2020) в своей публикации утверждает, что причины и патофизиология ОП в период физиологически протекающей беременности не связаны с дилатацией верхних мочевых путей [32]. Выявляемые изменения чашечно-лоханочной системы и мочеточников у беременных автор рекомендует расценивать, как реакцию приспособления к растущему внутрибрюшному давлению, связанному с ростом матки. Дилатацию мочевых путей при беременности автор рекомендует считать естественным и нормальным процессом, который не следует ассоциировать с обструктивным ОП [32].

В то же время, всем известно сколь важная роль отводится прогестерону при физиологическом течении гестации и насколько стали незаменимы препараты прогестерона в практическом акушерстве для профилактики и лечения невынашивания беременности [4, 43, 66, 81, 123, 136]. Имеются результаты дополнительного использования метода световой депривации у женщин с угрозой преждевременных родов (ПР), который позволяет улучшить лечебный эффект токолиза [10]. Тем не менее проблема невынашивания беременности и ПР не теряет своей значимости.

В доступной литературе мы не нашли работ, посвященных детальному

изучению особенностей гормонального гомеостаза у беременных в сочетании с ОП, что, безусловно имеет весомое значение для выбора оптимальной тактики дальнейшего ведения беременности.

В связи с вышеизложенным, считаем актуальными и перспективными дальнейшие исследования в этой области для поиска и разработки эффективных способов профилактики акушерских осложнений после перенесенного ОП и повышения качества оказания медицинской помощи беременным с урологической патологией.

Цель работы: улучшить акушерские исходы у беременных с острым пиелонефритом путем оптимизации лечебно-профилактических мероприятий, основанных на коррекции плацентарной дисфункции при данной патологии.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ исходов беременностей, осложнившихся острым пиелонефритом для выделения женщин группы риска по возникновению урологической патологии, выявления осложнений гестации и определения особенностей гистоструктуры плаценты после перенесенного заболевания.
2. Изучить состояние маточно-плацентарно-плодового комплекса с позиции стресса в условиях развития острого пиелонефрита на основании определения показателей эндогенной интоксикации, гемостазиограммы, гормонов, гравидарных белков и параметров ультразвукового исследования с доплерометрией.
3. Установить характер взаимосвязей параметров маточной гемодинамики с уровнем маркеров эндотоксикоза, показателями гемостазиограммы и сывороточной концентрацией гормонов.
4. Обосновать необходимость и безопасность использования препаратов прогестерона у беременных с острым пиелонефритом на основании

динамического контроля клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования в процессе общепринятого лечения.

5. Оценить эффективность применения способа коррекции плацентарной дисфункции в комплексном лечении беременных с острым пиелонефритом на основании анализа течения, исходов гестации и результатов морфологического исследования плацент.

Научная новизна исследования

Впервые изучены особенности функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса с позиции стресса в условиях развития острого пиелонефрита на основании динамического определения показателей эндогенной интоксикации, гемостазиограммы, гормонов, гравидарных белков и параметров ультразвукового исследования с доплерометрией.

Установлено, что возникновение острого пиелонефрита сопровождается развитием плацентарной дисфункции на фоне эндотоксикоза, гиперкоагуляции, с десинхронизацией синтеза стероидных гормонов и гравидарных белков, в сочетании с нарушениями маточно-плацентарного кровотока, увеличивая частоту различных осложнений беременности и преждевременных родов.

Впервые выявлены корреляционные связи избыточного накопления маркеров эндотоксикоза, гиперкоагуляции, стрессорных гормонов с интенсивностью изменений показателя сопротивления в маточных артериях.

Впервые доказано, что раннее включение гестагенов в комплекс лечебных мероприятий при остром пиелонефрите (патент на изобретение № 2694514 от 21.03.2018 г.) способствует эффективной и безопасной коррекции гормональных и гемодинамических нарушений маточно-плацентарно-плодового комплекса, позволяет улучшить результаты лечения, предотвратить потери беременности, снизить частоту хронической плацентарной недостаточности, осложнений гестации и преждевременных родов.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного исследования были выявлены женщины группы риска по развитию острого пиелонефрита, основные закономерности функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса в период манифестации заболевания, а также особенности течения беременности и родов после перенесенного заболевания. Полученные в ходе диссертационного исследования статистические, клинические и лабораторно-инструментальные данные позволили разработать способ коррекции плацентарной дисфункции у беременных с острым пиелонефритом, основанный на раннем включении препаратов прогестерона в комплекс общепринятого лечения урологической патологии.

Внедрение в практику способа коррекции плацентарной дисфункции при лечении беременных с острым пиелонефритом позволило снизить частоту угрожающего прерывания беременности в 7,6 раза, плацентарной недостаточности в 4 раза, гипертензивных расстройств в 7 раз, преждевременных родов в 3,7 раза, оперативного родоразрешения в 2,7 раза.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационного исследования включает общенаучные и специальные методы. Объектом исследования стали беременные женщины с первичным острым пиелонефритом. Предмет исследования – содержание маркеров эндотоксикоза (ЛИИ, МСМ, ЦИК, эндотоксина), показателей гемостазиограммы, гормонов (П, Э, К, ДЭАС, Пр) и гравидарных белков (ТБГ и ПАМГ-1) в сыворотке крови, параметров ультразвукового исследования с доплерометрией маточно-плацентарно-плодового комплекса.

Работа выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Регистрационный номер темы НИОКР

«Плацентарная дисфункция при остром пиелонефрите и способ ее коррекции»
в ЦИТИС – АААА-А18-118121090102 (2018-2022 гг.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Течение беременности после перенесенного острого пиелонефрита ассоциируется с формированием плацентарной недостаточности (93,5%), увеличением частоты гестационных осложнений, что приводит к повышению риска неблагоприятных исходов беременности (выкидышей – до 3%, преждевременных родов – до 20%).
2. Возникновение острого пиелонефрита сопровождается развитием плацентарной дисфункции на фоне эндотоксикоза и гиперкоагуляции, с десинхронизацией синтеза стероидных гормонов и гравидарных белков, нарушениями маточно-плацентарного кровотока, что увеличивает частоту формирования хронической плацентарной недостаточности.
3. Доказана клиническая и лабораторно-инструментальная эффективность способа коррекции плацентарной дисфункции, основанного на раннем включении гестагенов при лечении острого пиелонефрита, что позволило улучшить результаты лечения, предотвратить потери беременности, снизить частоту осложнений гестации и преждевременных родов (в 3,7 раза).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов основывается на достаточном объеме наблюдений (n=216), использовании современных методов диагностики и адекватных методов статистической обработки данных (Statistica 7.0, SPSS 17 и MS Excel'2013). Научное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на V Региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 20-

21 апреля 2017), VI Региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 19-20 апреля, 2018); Международной научной конференции «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» («Научные исследования стран ШОС: синергия и интеграция») (Beijing, PRC, Пекин, КНР, 20 июля, 2022), XXV Поволжской научно-практической конференции с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления» (Волгоград, 11-12 мая, 2023).

В завершённом виде диссертационная работа представлена и обсуждена «31» мая 2023 года на заседании проблемной комиссии по проблемам материнства и детства ФГБОУ ВО «Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимал личное участие в выборе темы работы и разработке дизайна исследования. Самостоятельно осуществлял анализ медицинской документации (216 историй болезни беременных с острым пиелонефритом и 420 историй с неосложненным течением беременности и срочными родами). Лично принимал участие в сборе первичного материала на проспективном этапе: обследование 264 беременных женщин (в том числе 204 – с острым пиелонефритом) и их динамическое наблюдение до родоразрешения. Автором проведён анализ отечественных и зарубежных источников литературы с написанием обзора по изучаемой проблеме. Статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, внедрение их в практику, написание статей, подготовка тезисов и докладов для участия в конференциях выполнены лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует заявленной специальности 3.1.4. Акушерство и

гинекология (медицинские науки), конкретно пунктам 2, 4, 5, 6 паспорта специальности.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику урологических и акушерско-гинекологических отделений ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8» и ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» г. Саратов. Материалы диссертации используются в учебном процессе ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России: на лекциях и практических занятиях кафедр акушерства и гинекологии.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, из них 3 работы опубликованы в журналах категории К2, 1 статья – в издании из списка международной базы цитирования SCOPUS и 1 – Web of Science. Получен патент на изобретение RU № 2694514 «Способ профилактики плацентарной дисфункции при остром гестационном пиелонефрите» от 21.03.2018 г.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», 5 разделов главы собственных наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 37 таблицами, 26 рисунками. Список литературы включает 80 отечественных и 70 иностранных источников.

ГЛАВА 1

Острый пиелонефрит при беременности: современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Обзор литературы

Острый пиелонефрит (ОП) является самым распространенным заболеванием органов мочевыделительной системы и характеризуется развитием неспецифического воспалительного процесса верхних мочевых путей, преимущественно бактериальной этиологии, с поражением тубулоинтерстициальной ткани почки [28, 82, 84]. Многие ученые в последние годы отмечают рост заболеваемости ОП, в том числе среди женщин в 3,5-4 раза, что позволило данной патологии занять 2-ое место (после анемии) в структуре экстрагенитальных заболеваний у беременных [44, 45, 55, 92, 126]. Вместе с тем частота ОП, по различным источникам литературы, варьирует в широких пределах от 1,0-3,0 до 18,0-38,8% [19, 28, 84, 124, 126]. При этом все авторы опубликованных работ едины во мнении, что возникновение данного варианта урологической патологии при беременности значительно повышает риск развития различных акушерских осложнений и негативно отражается на исходах гестации.

В настоящее время в практической работе врачей используются следующие классификации пиелонефрита [28, 68].

По клиническому течению заболевания выделяют *острый* и *хронический* пиелонефрит.

В зависимости от области поражения почек ОП может быть – *односторонний* и *двусторонний*.

С учетом условий возникновения различают: *первичный* (неосложненный) ОП – заболевание развивается в интактной почке, при отсутствии аномалий ее развития и видимых нарушений уродинамики верхних отделов мочевых путей, и *вторичный* (осложненный) ОП – при формировании патологии на фоне имеющихся заболеваний почек с

нарушением пассажа мочи (аномалии развития и опухоли почек или мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, стриктуры мочеточника и др.). В течении ОП выделяют стадии серозного и гнойного воспаления, апостематозного пиелонефрита, карбункула и абсцесса почки.

Многочисленными исследованиями установлено преобладание у беременных первичного (неосложненного) ОП в стадии серозного воспаления [13, 36, 120, 149].

В работе А.Т. Токсанбаева с соавт. (2013) первичный острый серозный пиелонефрит был диагностирован у 72% беременных (n=83), обострение хронического пиелонефрита – у 28% (n=32), а деструктивно-гнойные формы пиелонефрита (апостематозный пиелонефрит, карбункул и множественные абсцессы почки) – только у 2,6% (n=3) [46].

М.И. Боташев с соавт. (2019), по результатам ретроспективного анализа историй болезни «Карачаево-Черкесской республиканской клинической больницы» за 6-летний период (2013-2018 гг.) зафиксировали 293 случая диагностики ОП у беременных, при этом гнойно-деструктивные формы были отмечены авторами лишь у 8 пациенток (2,7%), а абсцесс почки – у 3 (1%) [44]. По данным Е.А. Лаухтиной и соавт. (2020) серозная стадия заболевания при использовании магниторезонансной томографии (МРТ) выявлялась у 85,7% беременных с ОП при сроках гестации 18-36 недель [58].

В то же время, по мнению урологов и нефрологов, ОП беременных следует отнести к категории осложненных инфекций верхних мочевых путей, который не только создает определенные сложности в плане диагностики и лечения данной патологии при беременности, но и может стать угрозой для развития тяжелого гнойно-септического процесса, септического шока, повышая риск неблагоприятного исхода как для матери, так и для плода [44, 90, 129, 132, 150].

Этиология, патогенез и диагностика острого пиелонефрита при беременности

В этиологии ОП основная роль принадлежит бактериальной инфекции. В структуре возбудителей урологического заболевания при беременности наиболее частым представителем является *Escherichia coli* (75-95%) [13, 28, 113, 144, 149]. Однако, признанным фактом считают, что при отсутствии беременности в развитии инфекционных заболеваний мочевыводящих путей большее значение имеют такие патогены, как *Proteus* и *Klebsiella* [110]. У беременных с клиническими проявлениями ОП, а также при бактериурии частота встречаемости *Klebsiella spp.*, по данным литературы, варьирует от 3,0 до 8,7%. *Enterobacter spp.* – от 3,0 до 9,2% и *Streptococcus agalactiae* – от 2,0 до 10% [13, 28, 113, 120]. Среди других бактерий, которые могут стать причиной инфекционного заболевания мочевых путей у беременных выделяют *Staphylococcus spp.* (3,4–15%), *Proteus mirabilis* (2,0–20,0%) и более редко встречаемые формы таких патогенов, как *Serratia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia spp.*, *Candida albicans*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis* [13, 64, 103].

Следует отметить, что инфекционная теория развития ОП считается наиболее распространенной и убедительной на сегодняшний день. Особая роль в патогенезе воспалительных заболеваний мочевых путей при беременности отводится наличию очагов хронической инфекции [3, 14, 58, 120] и бессимптомной бактериурии [13, 22, 109, 120, 121].

В то же время, в работе F.M. Smaill с соавт. (2019) указано, что вероятность развития ОП при отсутствии лечения бессимптомной бактериурии во время беременности может достигать всего лишь 30% [134].

Вместе с тем, возникновение ОП и увеличение заболеваемости при беременности некоторые ученые ассоциируют не только с возрастающей ролью условно-патогенных возбудителей и смешанных инфекций на фоне

повышения антибиотикорезистентных форм уропатогенов [36, 65, 108, 127], но и с особенностями физиологических и анатомических изменений мочевыводящих путей, которые проявляются расширением почечной лоханки и мочеточника, механическим пережатием мочеточников и смещением мочевого пузыря к низу увеличенной беременной маткой [58, 127].

С анатомо-физиологическими изменениями органов мочевыделительной системы, наиболее выраженными во II и III триместрах гестации, связывают, так называемую, *механическую теорию* развития ОП при беременности, которая в последние годы все меньше находит своих сторонников. М.И. Коган (2020) в своей публикации высказал гипотезу о том, что дилатацию верхних мочевых путей при беременности стоит расценивать, как физиологическую реакцию приспособления к растущему внутрибрюшинному давлению, связанному с ростом матки, на все органы брюшной и грудной полостей [32]. Автор также предлагает пересмотреть укоренившееся в умах специалистов мнение о том, что ОП во II и III триместрах во всех своих проявлениях является обструктивным [37, 39], комментируя это отсутствием связи появления у беременных той или иной степени дилатации верхних мочевых путей с их обструкцией.

Еще одна из теорий объясняет развитие ОП при беременности с позиции *гормональных изменений*. Согласно этой теории, повышение сывороточной концентрации прогестерона с увеличением сроков гестации способствует расширению чашечно-лоханочной системы, гипотонии мочевого пузыря и, как следствие, нарушениям уродинамики, застою мочи и возникновению воспалительной реакции [55, 58, 91, 119].

Однако, ни механическая, ни гормональная теории, в качестве самостоятельных теорий развития ОП, до сих пор не нашли своего однозначного подтверждения.

В последние годы особая роль в патогенезе ОП отводится пузырно-мочеточниковому рефлюксу – патологическому процессу, при котором

происходит ретроградный (обратный) заброс мочи из мочевого пузыря в мочеточник, что можно визуализировать у беременных при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) [7, 32, 37, 106].

Не менее важное значение в развитии инфекций мочевыводящих путей, в том числе и у беременных, принадлежит изменениям иммунного статуса [5, 20, 26, 61, 64, 90, 102, 140]. Всем известно, что беременность ассоциируется с развитием физиологической иммуносупрессии. С одной стороны, подавлении иммунологических реакций у беременных является благоприятным фоном для активизации условно-патогенной микрофлоры урогенитального тракта. С другой стороны, недостаточный иммунный ответ и диссоциация синтеза про- и противовоспалительных цитокинов при возникновении инфекционного процесса в период гестации способствуют, в большей степени, осложненному течению воспалительного заболевания.

Патогенез ОП при беременности связывают, в большей степени, с нарушениями клеточного иммунитета и недостаточной фагоцитарной активностью нейтрофилов [14, 28]. По мнению урологов, изменения иммунных реакций, возникающие при беременности, делают ткани слизистых верхних мочевых путей менее защищенными от адгезии даже условно-патогенных бактерий [32].

А.Н. Трунов с соавт. (2017), с целью определения активности иммуновоспалительного процесса при хроническом пиелонефрите, обследовали 70 беременных в III триместре гестации, из них 40 – с стадии ремиссии, а 30 – в стадии обострения заболевания [1]. Авторами было доказано, что развитие воспалительного процесса при обеих стадиях хронического пиелонефрита сопровождается активацией Th1-опосредованного иммунного ответа (с повышением γ -ИНФ и увеличением соотношения γ -ИНФ/ИЛ-4) на фоне снижения содержания ИЛ-4 и трофобластического β 1-гликопротеина – индукторов развития Th2-опосредованного иммунного ответа.

В работе Ш.А. Зуфаровой и соавт. (2017), посвященной изучению иммунологического статуса у беременных с хроническим пиелонефритом и гломерулонефритом, установлена прямая зависимость уровня снижения показателей функционального резерва почек от степени угнетения клеточно-гуморального звена иммунитета и повышения токсических циркулирующих иммунных комплексов [20].

Именно с избыточным образованием и накоплением в сыворотке крови беременных провоспалительных цитокинов при возникновении острого воспалительного процесса в почках, а также при ряде других инфекционных и urgentных хирургических заболеваний многие ученые связывают формирование плацентарной недостаточности, повышение вероятности преждевременных родов и риска реализации внутриутробной инфекции у новорожденных [6, 11, 30, 82, 110, 140].

Проведенными ранее исследованиями, при изучении особенностей иммунного статуса и параметров маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с острым аппендицитом, панкреатитом и спаечной кишечной непроходимостью, на основании корреляционного анализа, были обнаружены положительные взаимосвязи уровней провоспалительных цитокинов (γ -ИНФ, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α) с индексом резистентности в маточных артериях, что сопровождалось развитием хронической плацентарной недостаточности более, чем в 70% наблюдений, увеличивая риск, после перенесенных urgentных хирургических заболеваний, самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей, антенатальной гибели плода и преждевременных родов [70, 71, 73, 77].

Кроме того, патогенез ОП при беременности связывают с нарушениями кровообращения и гипоксией в органах и тканях мочевыделительной системы в результате дисфункции центральной и периферической гемодинамики при таких состояниях, как артериальная гипо- или гипертензия, анемия, токсикозы, хронические заболевания легких, печени, которые сами по себе могут

непосредственно влиять на структуру почек, слизистые чашек и лоханок, моторику мочевых путей, снижая их естественную защиту от бактерий в период гестации [32].

Как известно, при урологических заболеваниях распространение инфекции происходит преимущественно восходящим путем. Особое значение при данном варианте инфицирования многие специалисты отводят пузырно-мочеточниковому рефлюксу, при котором на фоне анатомо-функциональных изменений органов мочевыделительной системы при беременности, способствующих застою мочи и колонизации микробных патогенов в нижних отделах (уретра, мочевого пузыря), а также повышению гидростатического давления в мочевом пузыре, мочеточниках, лоханках, что в дальнейшем может приводить к распространению бактерий, за счет существующих рефлюксов (пузырно-мочеточникового, мочеточниково-лоханочного, пиело-тубулярного и пиело-венозного), до уровня мочеточников, затем лоханок почек, вызывая в них острый воспалительный процесс [32, 52, 105, 106, 142, 146].

Кроме того, восходящий путь инфицирования нижних отделов мочевыделительной системы (уретра и мочевого пузыря) возможен при нарушении микроэкологии половых путей у женщин (бактериальный вагиноз) или возникновении воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта (вульвит, вагинит, цервицит) [54, 115].

Значительно реже ОП является результатом распространения инфекции гематогенным и лимфогенным путем при наличии очагов хронической инфекции [28, 32, 105].

Диагностика ОП при беременности основывается на той же классической триаде симптомов, как и у небеременных женщин: появление боли в поясничной области, лихорадки с высокой температурой и характерных изменений анализа мочи [5, 27, 38, 85, 105]. При этом выраженность клинических проявлений заболевания снижается по мере увеличения срока беременности.

Так, например, в публикации А.Ж. Stephens и соавт. (2022) у беременных с ОП болевой синдром был зафиксирован у 80,4%, а лихорадка – лишь у 51,5% [92]. В то же время, в исследовании А.Э. Самигуллиной и соавт. (2018) установлено, что у 75,3% беременных начало заболевания ассоциировалось с повышением температуры тела до 39-40°C и выраженными симптомами интоксикации, а ведущий симптом, в виде боли в поясничной области, был отмечен только в 44,9% наблюдений [54].

К неспецифическим проявлениям ОП относят интоксикационный синдром, проявляющийся мышечной слабостью, общим недомоганием, ознобом, головной и суставной болью, тошнотой, рвотой, учащением пульса и повышенным потоотделением [78, 85, 105].

Учитывая превалирование ОП во II и III триместрах гестации (до 80-90%) диагностика данной патологии представляет определенные трудности. Кроме того, не стоит забывать о «стертых» формах заболевания при беременности, которые могут наслаиваться или имитировать различные гестационные осложнения [38, 64, 102]. В связи с чем, особую значимость в диагностике ОП приобретают лабораторные и инструментальные методы исследования.

Не вызывает сомнений, что для ОП характерными диагностическими критериями являются обнаружение лейкоцитурии и бактериурии – в общем анализе мочи, лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево – в общем анализе крови, положительных результатов бактериологического посева мочи [5, 27, 28, 46, 58, 64, 82, 89, 92, 105, 137].

При интерпретации результатов общего анализа мочи у беременных с ОП, помимо повышения лейкоцитов и бактерий, могут выявляться: незначительная протеинурия, микрогематурия и цилиндрурия (гиалиновые и эпителиальные, реже зернистые), что следует относить к неблагоприятным прогностическим признакам течения заболевания. Бактериурия устанавливается на основании обнаружения роста бактерий с титром колониеобразующих единиц $\geq 10^5$ КОЕ/мл – для большинства уропатогенов, и при титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл – для

стрептококка группы В [13, 28, 29, 67, 68, 82, 95].

Для ранней диагностики и оценки тяжести острого почечного повреждения (ОПП) необходим контроль диуреза [28, 83, 125]. Нормальные показатели суточного диуреза не должны снижаться ниже 500-800 мл.

При анализе параметров общего анализа крови при развитии ОП у беременных, помимо лейкоцитоза и изменения лейкоцитарной формулы, характерно выявление эритропении, снижения уровня гемоглобина, повышение СОЭ [5, 27, 34, 54, 78, 84, 137]. В биохимическом анализе крови важным для оценки тяжести течения заболевания является установление гипопроteinемии, диспротеинемии, повышение уровней креатинина и мочевины [28, 83, 84, 125].

Следует отметить, что в соответствии с клиническими рекомендациями, контроль общего анализа мочи и крови беременным с ОП необходимо осуществлять через 48-72 часов с момента начала проведения антибактериальной терапии [28, 29, 68, 82].

По данным отечественной и зарубежной литературы на современном этапе для диагностики системных бактериальных процессов рекомендуется исследование содержания в крови прокальцитонина [17, 21, 122, 130].

По результатам многоцентрового проспективного обсервационного исследования, представленному S.Y. Huang с соавт. (2022), определение сывороточной концентрации прокальцитонина может стать ценным дополнением к существующим методам дифференциации бессимптомной бактериурии, острого цистита и ОП во время беременности [131]. При этом авторы считают, что определение данного маркера может способствовать ранней диагностике ОП у беременных.

В работе Г.А. Игнатенко и соавт. (2018), по результатам комплексного обследования 152 беременных с ОП, были зафиксированы положительные корреляционные связи содержания в сыворотке крови прокальцитонина с уровнем протеинурии, пиурии, эритроцитурии, а также концентрацией

креатинина и анемией [21]. Кроме того, в ходе выполнения данного исследования ученые констатировали существенное увеличение концентрации С3а компонента комплемента, а также провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α в периферической крови беременных с ОП и пуповинной крови их новорожденных детей, что, по мнению авторов, является проявлением системной воспалительной реакции как у матери, так и у плода. А выявленные корреляционные зависимости С3а, ИЛ-8 и ФНО- α с клиническими показателями течения ОП у беременных позволили коллективу ученых рекомендовать определение этих параметров в качестве дополнительного критерия тяжести урологической патологии.

Необходимо признать, что в последние годы все больше публикаций отражают значение параметров иммунного статуса в дифференциальной диагностике и прогнозировании тяжести течения различных заболеваний, в том числе и при урологической патологии [11, 71, 77, 82, 111, 140].

К примеру, С.П. Серегин и соавт. (2018) предложили определять показатели врожденного иммунитета для прогнозирования течения различных форм пиелонефрита у беременных [56]. Ученые выявили более выраженные изменения по содержанию С3, С4-компонентов комплемента у беременных с впервые выявленным ОП, в сравнении с группой пациенток с обострением хронического пиелонефрита в период гестации.

Интересные данные представлены Т. Immonen и соавт. (2023), которые изучили концентрацию синдекана-1 в плазме у беременных женщин и отметили более высокое его содержание в группе пациенток с ОП [85]. Как известно, синдекан-1 – это мембранный белок, основной компонент гликокаликса, который покрывает просветную поверхность здоровых эндотелиальных клеток, сохраняя и опосредуя многие эндотелиальные функции. В случаях нарушения целостности гликокаликса, происходит выделение синдекана-1 в кровяное русло, что позволило ряду исследователей использовать его определение в качестве маркера повреждения эндотелия при

таких состояниях, как сепсис, травма, сердечно-сосудистые и вирусные заболевания [98, 139, 145].

Несмотря на большое разнообразие различных методов лабораторных исследований, особое место в диагностике ОП у беременных отводится ультразвуковому исследованию (УЗИ), который считается простым, неинвазивным и безопасным методом при всех сроках гестации [2, 33, 38, 58, 97, 119]. При УЗИ не только измеряют размеры правой и левой почек, но и рассчитывают соотношение коркового и мозгового веществ, определяют степень расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), наличие или отсутствие обструкции мочевых путей и конкрементов.

Дополнительное применение ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) позволяет в ряде случаев дифференцировать стадии ОП (переход серозной формы в гнойную) [58, 137]. При выполнении УЗДГ особое внимание уделяется определению степени нарушений кровотока в органе: при гнойном процессе (абсцесс или карбункул почки) в центре патологического очага кровотоков, как правило, отсутствует, а по периферии – прослеживается усиление периферического сосудистого сопротивления капилляров почек.

Многочисленные публикации отечественных и зарубежных авторов наглядно демонстрируют возможность визуализации при УЗИ рефлюкса мочи из мочеточника в чашечно-лоханочную систему, что является одним из факторов риска развития ОП при беременности [32, 52, 105, 106, 143, 146].

В своих публикациях T.Geyer с соавт. (2020) и V. Schwarze с соавт. (2021) предлагают использовать для диагностики неакушерской патологии у беременных ультразвука с контрастным усилением [94, 128]. Авторы считают, что данный метод обладает отличным профилем безопасности, который может стать многообещающим диагностическим инструментом для облегчения принятия клинических решений и улучшения ведения беременных женщин в том числе и с урологическими заболеваниями.

В сложных случаях диагностики ургентной патологии у беременных, в

том числе при подозрении на деструктивный процесс в почках, показано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) [28, 29, 96, 107]. Однако, в виду отрицательного влияния на плод ионизирующего излучения при выполнении КТ, а также контрастных веществ на основе гадолиния (в случае МРТ) эти методы диагностики не нашли широкого применения у беременных. К списку нежелательных методов диагностики при беременности следует отнести радиоизотопные, рентгенологические (обзорная и экскреторная урография) исследования.

Следует подчеркнуть, что обследование беременных с подозрением на урологическую патологию в настоящее время осуществляется в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 г. №1130н. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" и клиническими рекомендациями, с обязательной консультацией уролога [28, 93, 104, 137]. Вместе с тем, несмотря на фундаментальные знания этиологии и патогенеза инфекционных заболеваний мочевыделительной системы, классические проявления ОП, возможности использования различных лабораторных и инструментальных методов исследования, диагностика и ведение беременных с острой урологической патологией представляют определенные сложности, как для урологов, так и для акушеров-гинекологов.

1.2. Влияние инфекции мочевых путей на течение и исходы гестации

В настоящее время в доступной литературе имеется большое количество работ, в которых авторы наглядно демонстрируют влияние ОП на течение беременности и ее исходы.

Так, в исследовании М.Р. Гаитовой и соавт. (2022), на основании изучения параметров доплерометрии, установлены нарушения функционального

состояния плацентарно-маточного кровотока у беременных с клиникой острого серозного пиелонефрита [18].

Г.И. Губина-Вакулик с соавт. (2016), а чуть позже С.Н. Стяжкина с соавт. (2021) по результатам морфологического анализа плацент доказали повреждающее действие бактерий и продуктов эндотоксикоза на структуру и функцию плацентарной ткани, что проявляется различными акушерскими осложнениями [62, 63].

По мнению Т.Е. Белокрыницкой и соавт. (2018) инфекционные заболевания, в том числе и ОП, при беременности являются значимым эпигенетическим фактором риска развития тяжелой преэклампсии (ПЭ) у женщин, имеющих генетическую предрасположенность к гипертензивным осложнениям в период беременности [23]. О связи ОП с развитием ПЭ указывают и иностранные источники литературы [101, 110, 141].

В.В. Левченко и соавт. (2020) на основании анализа исходов беременностей у 119 женщин с ОП зафиксировали частоту преждевременных спонтанных родов в сроки 20–36 недель) в 10,5% случаев, а удельный вес оперативного родоразрешения после перенесенной урологической патологии достигал 33,1% [12].

В то же время по данным М.И. Боташева и соавт. (2019) частота ПР при сочетании беременности и ОП достигала 17%, оперативных родов –14%, а гибель плода имела место в 0,6% наблюдений [44].

А в публикации А.Т. Токсанбаева и соавт. (2013) вероятность ПР при ОП уже достигала 30%, а показатель перинатальной смертности составлял 25-50% [46].

В.К. Чайка с соавт. (2019) в своем исследовании выявили, что у беременных при обструкции мочевыделительных путей в 1,9 раза чаще возникает угроза прерывания беременности и в 2 раза чаще бывает угроза ПР [39].

По результатам 20-летнего популяционного исследования А. Fitzpatrick с

соавт. (2019), на основании анализа 1 392 историй родов у женщин с ОП, пришли к заключению, что у беременных с ОП имеется повышенный риск развития гипертензивных расстройств (в 2,16 раза), индуцированных родов (в 2,10 раза), кесарева сечения (в 1,82 раза), преждевременных родов (в 2,76 раза), рождения детей с низкой массой тела (в 2,43 раза) и госпитализации новорожденных в реанимацию (в 2,64 раза) [143].

Похожие результаты, свидетельствующие об увеличении частоты осложнений гестации и ПР после ОП, представлены и в других публикациях иностранных ученых [84, 91, 92, 112, 149].

Вместе с тем существует немало работ, доказывающих негативное влияние ОП на перинатальные исходы [112, 142, 143]. Согласно опубликованной статье Т. Kedar и соавт. (2022), тяжелую материнскую инфекционную заболеваемость во второй половине беременности следует считать самостоятельным фактором риска неблагоприятного исхода и рождения детей, маловесных к сроку гестации [132]. По мнению авторов, именно с пневмонией и пиелонефритом, перенесенными во второй половине беременности, связан повышенный риск формирования задержки роста плода, что отражается на показателях перинатальной заболеваемости.

Следует также отметить появление публикаций, в которых прослежено частое сочетание ОП с анемией, увеличивающих вероятность неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [24, 34, 99].

Представленные сведения в этом разделе наглядно убеждают нас в правильном выборе темы диссертационного исследования. А учитывая большие диапазоны по определению частоты встречаемости различных осложнений гестации после перенесенного ОП, а отсутствие детальных исследований особенностей функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях острой урологической патологии, один из разделов нашей работы будет посвящен решению именно этой задачи.

1.3. Современные возможности лечения острого пиелонефрита

Не вызывает сомнений, что успех лечения ОП у беременных непосредственно связан с адекватностью и своевременностью проводимой терапии в условиях специализированного стационара, под контролем урологов и акушеров-гинекологов. Основными направлениями в лечении острой урологической патологии следует считать купирование клинических симптомов, воздействие на микробный фактор инфекционного заболевания, восстановление уродинамики [28, 29, 33, 82, 86]. При этом, в соответствии с последними клиническими рекомендациями, действующими на территории России, первостепенная роль в лечении ОП отводится антимикробной терапии [28]. При выборе антибактериального средства для лечения беременных с ОП необходимо учитывать не только чувствительность уропатогена к препарату, но и срок гестации на момент манифестации заболевания для предупреждения негативного влияния антибиотика на плод.

Однако, как правило, в начале заболевания, при госпитализации беременных в стационар назначается эмпирическая терапия. В I триместре в выборе препарата отдается предпочтение группе пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (амокксициллин+клавулановая кислота), а со II триместра – цефалоспорином II-III поколений, в течение 7-10 дней. При отсутствии эффекта эмпирической терапии необходимо своевременно решить вопрос о смене антимикробного препарата.

Интересные данные представлены В.С. Карцевой с соавт. (2018), которые провели анонимное анкетирование врачей по вопросам использования лекарственных препаратов у беременных с ОП [25]. Авторы провели анализ 1066 анкет 734 акушеров-гинекологов и 332 терапевтов из 4 федеральных округов, что позволило сделать неутешительные выводы: при выборе антибактериального препарата для лечения ОП врачи указывают недостаточно эффективные пенициллины (32,9–49,4%), цефазолин (15,6–28,9%), макролиды

(14,0–18,4%), фосфомицин (19,6%), а также противопоказанные фторхинолоны (2,2–5,5%).

Необходимо подчеркнуть, что несмотря на широкий выбор антибактериальных препаратов в арсенале врачей всех специальностей, необходимо помнить о наличии у многих из них противопоказаний для применения при беременности.

В то же время, современные отечественные и зарубежные источники литературы все больше убеждают нас в недостаточной эффективности общепринятой терапии ОП, обусловленной ростом бактерий, резистентных к антибактериальным препаратам, что создает определенные трудности при ведении и лечении беременных с данной урологической патологией [25, 31, 40, 57, 79, 89, 127, 140, 149].

Не менее важное значение при лечении ОП у беременных имеет позиционная дренирующая терапия, которая направлена на восстановление пассажа мочи. При выявлении обструкции верхних мочевыводящих путей у беременных с ОП показано экстренное дренирование почки с установкой мочеточникового стента [8, 12, 28, 37, 38, 39, 86, 88, 108, 138].

Однако, несмотря на повсеместное внедрение в практическую работу врачей стандартов и клинических рекомендаций, за последние десять лет с целью повышения эффективности основной терапии ОП у беременных и профилактики осложнений предложены различные дополнения.

Еще в работе Ю.В. Козак и соавт. (2012) была отмечена высокая частота осложнений лекарственной терапии (до 10-40%) при проведении стандартного лечения у беременных с ОП [51]. С целью ускорения процесса выведения продуктов эндотоксикоза и повышения эффективности терапии ОП у беременных авторы предложили добавить в комплекс общепринятых мероприятий мембранный плазмаферез в сочетании с энтеросорбентной терапией – углеродминеральным энтеросорбентом, что позволило снизить курсовую дозу antimicrobных препаратов и увеличить частоту клинического

выздоровления до 98%.

Чуть позже (2014) этот коллектив ученых применили на фоне традиционного лечения ОП ультрафиолетовое облучение крови, применение которого способствовало сокращению сроков купирования симптомов заболевания и уменьшению лекарственной нагрузки на организм беременных [47]. К сожалению, на сегодняшний день эфферентные методы лечения не находят своего широкого применения при лечении урологической патологии у беременных.

Особая популярность при лечении инфекций мочевыделительной системы при всех сроках гестации принадлежит фитотерапии [117].

В то же время, предлагаемые дополнительные методики лечения ОП у беременных предусматривают лишь повышение эффективности лечения основного инфекционного процесса и не учитывают необходимости воздействия на появление признаков плацентарной дисфункции для профилактики возможных осложнений гестации после перенесенного заболевания.

Т.Г. Романенко (2016) предложила с целью коррекции плацентарной дисфункции у беременных с хроническим пиелонефритом назначать фитопрепарат Цунами [53]. Предложенный способ, основанный на профилактике обострений заболевания, позволил автору в группе пациенток с хроническим пиелонефритом снизить частоту угрозы прерывания беременности в 1,8 раза, а плацентарной дисфункции – в 2,4 раза.

Одним из новых направлений в комплексном лечении беременных с ОП считается использование озонотерапии [11, 18, 40]. По мнению исследователей, применение данного метода позволяет не только улучшить результаты лечения ОП, но и позитивно воздействовать на состояние маточно-плацентарного кровотока.

В публикации М.Р. Гаитовой и соавт. (2022) показано на основании результатов УЗИ с доплерометрией у беременных с ОП, что парентеральное

назначение озоно-кислородной смеси в программе восстановительного лечения обеспечивает существенное улучшение функционального состояния маточно-плацентарного кровотока [18]. В то же время, отдаленные результаты применения данной методики у беременных с ОП по течению и исходам беременности авторы не представили.

Таким образом, на основании данных, представленных в литературном обзоре, можно предположить, что проблема ведения и лечения беременных с ОП не теряет своей актуальности. Многие ученые едины во мнении, что возникновение ОП оказывает непосредственное влияние на течение и исходы беременности, приводит к формированию плацентарной недостаточности. Однако, несмотря на достаточное количество публикаций, посвященных вопросам диагностики и лечения ОП при беременности, мы не нашли работ, посвященных детальному изучению особенностей гормонального гомеостаза у беременных с урологической патологией, что, возможно, позволит расширить имеющиеся представления о патогенезе осложнений гестации и предложить эффективный способ их профилактики.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнялась в период с 2014 по 2021 годы на основной лечебной базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России – ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8» (главный врач – Ю.В. Максимов). Главная особенность этого лечебного учреждения – многопрофильная структура стационара, где помимо Перинатального Центра и гинекологического отделения еще имеются соматические отделения, в том числе и два урологических, которые круглосуточно оказывают специализированную помощь беременным женщинам города и области.

Исследование проведено после получения положительного заключения этического комитета (протокол № 8 от 10.04.2018 г.), с последующей регистрацией научной темы «Плацентарная дисфункция при остром пиелонефрите и способ ее коррекции» в ЦИТИС – номер государственной регистрации АААА-А18-118121090102 (2018-2022 гг.).

Для реализации поставленной цели исследования в настоящей работе выделено несколько этапов (рисунок 1). Первый этап посвящен определению группы женщин высокого риска по развитию ОП в период беременности, анализу осложнений и исходов гестации после перенесенного заболевания. Для решения этой задачи проведен ретроспективный анализ историй болезни, историй родов женщин за 2014 – 2021 гг. (n=216), которые получали на различных сроках гестации общепринятое лечение ОП в урологических отделениях, а в дальнейшем, в случае развития осложнений или для родоразрешения, были госпитализированы либо в гинекологическое отделение, либо в Перинатальный Центр ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8». В каждом случае сочетания беременности и ОП тщательно изучали анамнестические данные, сопутствующие

гинекологические и соматические заболевания, срок гестации на момент манифестации урологической патологии, особенности клинического течения ОП, осложнения при дальнейшем пролонгировании беременности, сроки и варианты родоразрешения.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

На втором этапе проспективного и контролируемого исследования мы провели комплексное обследование беременных с формированием групп для дальнейшего изучения в динамике особенностей функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях развития урологической патологии. Всего на этапе проспективного исследования приняли участие 204 пациентки с диагнозом «Инфекция почек при беременности» (МКБ-10 – O23.0), которые составили 1-ю и 2-ю группы, и 60 относительно здоровых женщин с неосложненным течением гестации на различных сроках, беременность которых закончилась срочными родами (3-я группа К – контрольная).

С учетом варианта используемого лечения все пациентки с ОП были разделены на две группы. В 1-й группе (СТ – n=108) был применен общепринятый объем лечения ОП, в соответствии со стандартами, утвержденными МЗ РФ (приказы № 572н и № 1130н.) и клиническими рекомендациями МЗ РФ (Острый пиелонефрит, 2019 г.; Инфекция мочевых путей при беременности, 2021 г.), включая антибиотики в течение 7-10 дней (цефалоспорины II–III поколений или амоксициллин+клавулановая кислота), спазмолитические средства (дротаверин) – до срока купирования болевого синдрома (от трех до пяти дней), фитотерапию (Canephron® N) и, в случае необходимости – при обструкции верхних мочевыводящих путей, по показаниям – стентирование почки, с установкой мочеточникового стента [28, 29].

Во 2-й группе (СТ+ПП – n=96) на фоне традиционного лечения ОП дополнительно назначали препараты прогестерона (ПП) (микронизированный прогестерон 100 мг или дидрогестерон 10 мг) каждые 12 часов, внутрь, согласно инструкции применения, до срока гестации 34 недели. При этом, на ранних сроках гестации при использовании ПП отдавали предпочтение дидрогестерону, а после 20-й недели – микронизированному прогестерону (патент на изобретение № 2694514 от 21.03.2018 г.) [48].

Необходимо отметить, что при выявлении в результате лабораторного обследования беременных с ОП диагностических критериев анемии, в обеих группах к общепринятой терапии добавлялись препараты железа, использование которых в 1-й и 2-й группах было сопоставимо (25,9% против 26,0%).

Критериями включения в 1-ю и 2-ю группы являлись:

- возраст беременных от 18 до 40 лет,
- одноплодная беременность,
- сроках гестации от 7,0 до 33,0 недель,

- диагностические (клинико-лабораторные) признаки активной фазы серозной формы ОП,
- подписанное информированное согласие беременной на участие в исследовании.

Критерии включения в 3-ю группу:

- возраст беременных от 18 до 40 лет,
- физиологическое течение одноплодной беременности при сроках гестации от 7 до 33 недель,
- отсутствие у беременной выраженной гинекологической и соматической патологии,
- подписанное информированное согласие пациентки.

Критериями невключения во всех группах стали:

- возраст беременных младше 18 и старше 40 лет,
- срок гестации менее 7 и более 33 недель,
- многоплодная беременность,
- сочетание ОП с urgentной акушерской патологией,
- врожденные пороки развития плода,
- выраженные гинекологические и экстрагенитальные заболевания у матери,
- хронический пиелонефрит в анамнезе,
- осложненные формы ОП,
- нарушение функции почек и пиелонефрит единственной почки.

На третьем этапе при динамическом контроле клинических симптомов и лабораторно-инструментальных параметров мы изучили эффективность применения препаратов прогестерона в комплексном лечении беременных с ОП. Особое внимание уделяли срокам купирования симптомов основного заболевания, изучали динамику изменений маркеров эндотоксикоза, показателей гемостазиограммы и гормонального профиля, концентраций гравидарных белков и параметров маточно-плацентарно-плодового кровотока.

Четвертый этап был посвящен оценке эффективности способа коррекции плацентарной дисфункции при ОП по анализу течения и исходов беременностей и родов у женщин, после перенесенного заболевания в зависимости от варианта проводимой терапии.

2.2. Методы исследования

Все беременные были обследованы в соответствии со стандартами, утвержденными МЗ РФ (приказы № 572н и № 1130н.) и клиническими рекомендациями МЗ РФ [28, 29].

При сборе анамнеза обращали внимание на особенности течения настоящей беременности, сопутствующие генитальные и соматические заболевания, характерные клинические симптомы при возникновении почечной патологии. Стандартный объем обследования при ОП, включающий *общий клинический анализ крови и мочи*, а также *бактериологическое исследование мочи* осуществляли на базе лаборатории ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8» по общепринятым методикам.

При получении результатов общего анализа крови при поступлении (до начала лечения), а также на 4-5-е и 8-9-е сутки в каждом случае проводили расчет *лейкоцитарного индекса интоксикации* (ЛИИ) по формуле Я.Я Кальф-Калифа (1941): $ЛИИ = (4Ми + 3Ю + 2П + С) \times (Пл + 1) / (Мо + Л) \times (Э + 1)$, где Э – эозинофилы, Мо – моноциты, Л – лимфоциты, Пл – плазматические клетки Тюрка, Ми – миелоциты, Ю – юные, П – палочкоядерные, С – сегментоядерные нейтрофилы.

Дополнительно для оценки *уровня эндотоксикоза* при ОП изучали в те же сроки динамического наблюдения содержание *молекул средней массы* (МСМ), *циркулирующих иммунных комплексов* (ЦИК) и *общего эндотоксина* в сыворотке крови. Для определения МСМ применяли экстракционно-спектрофотометрический способ (Н.И. Габриелян и соавт., 1985), представляя результаты в единицах, количественно равных показателям экстинкции.

Для исследования содержания ЦИК в венозной крови использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА) Метод основан на преципитации комплексов антиген-антитело в растворе полиэтиленгликоля (4,16%), а фотометрирование плотности полученного преципитата осуществляли на спектрофотометре с длиной волны – 450 нм, при норме – от 0 до 120 условных единиц (у. е.).

Концентрацию общего эндотоксина в сыворотке крови определяли методом активированных частиц, используя стандартные наборы (чувствительность метода – до 4 пг/мл ЛПС *E. Coli* или *Sal. Typhi*).

Особенности **системы гемостаза** изучали по результатам исследования параметров гемостазиограмм – содержания фибриногена, растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), тромбоцитов с их агрегационной способностью, протромбинового индекса (ПИ), времени фибринолиза и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) – при поступлении, на 4-5-е и 8-9-е сутки лечения, с применением общепринятых методик.

Для выявления особенностей функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях развития ОП и для последующей оценки эффективности применения различных методик лечения мы включили в план обследования беременных комплекс гормональных и инструментальных методов диагностики.

Гормональный профиль у беременных в условиях развития урологической патологии определяли по содержанию в сыворотке крови (при поступлении и на 4-5-е сутки лечения) концентраций прогестерона (П), эстрадиола (Э), кортизола (К), дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС) и пролактина (Пр), используя метод иммуноферментного анализа (ИФА) с наборами «Алкор-Био» и «Био-Рад» (Россия).

Содержание гравидарных белков – трофобластического бета-1-гликопротеина (ТБГ) и плацентоспецифического альфа-1-микроглобулина

(ПАМГ-1) определяли параллельно в сроки изучения уровней гормонов, методом ИФА и наборами «Диагностика» (Россия), с учетом результатов на фотометре «Униплан» фирмы «Пикон» (Россия).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерометрией выполняли на цифровом сканере премиум-класса Voluson E8 (GE Healthcare), используя конвексные датчики – C1-5-D с частотой 2-5 МГц и 4D RAB6-D с частотой 2-8 МГц), а также внутриволостной датчик – IC5-9-D с частотой 4-9 МГц.

При проведении первичного УЗИ оценивали общую акушерскую ситуацию, устанавливали срок беременности. С учетом сроков гестации пациентки всех групп были разделены на пять подгрупп: 7,0-11,6; 12,0-15,6; 16,0-21,6; 22,0-26,6 и 27,0-33,0 недель.

При обзорной эхоскопии определяли размеры плодного яйца и эмбриона; положение и предлежание плода в матке, с расчетом параметров фетометрии; расположение плаценты, ее толщину и степень зрелости; объем околоплодных вод. При цервикометрии измеряли длину шейки матки.

Для качественной оценки гемодинамики при визуализации кривых кровотока в маточных артериях и сосудах пуповины использовали индекс резистентности (IR), пульсационный индекс (PI) и систолодиастолическое отношение (S/D).

Морфологическое исследование плацентарной ткани проводили по общепринятой стандартной методике (А.П. Милованов, 1999) в условиях патологоанатомического отделения ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8».

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакетов программ Statistica 7.0, SPSS 17 и статистических функций MS Excel'2013. Проверка исходных данных на соответствие нормальному распределению признака осуществлялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели представляли в виде средних арифметических значений (M) и стандартных

отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Средние величины в нормально распределенных совокупностях количественных данных сравнивали с применением t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Номинальные данные указывали в виде абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Для сравнения номинальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона, статистические различия признавались при получении значения, превышающего критическое. Дополнительно для оценки степени статистических различий между номинальными данными применяли расчет показателей отношения шансов (OR) и относительного риска (RR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Зависимость между отдельными параметрами выявляли с помощью корреляционного анализа. Корреляционные связи оценивали на основе коэффициентов ранговых корреляций Спирмена (r), используя шкалу Чеддока с полуколичественной градацией степени корреляции по уровням: очень слабая (менее 0,3), умеренная (0,3 – 0,5), заметная (0,5 – 0,7), высокая (0,7 – 0,9) и весьма высокая (более 0,9).

2.3. Характеристика групп беременных на этапе проспективного исследования

В проспективное, открытое, контролируемое исследование включены 204 беременные с ОП (диагноз по МКБ-10 – O23.0 Инфекция почек при беременности), которые были госпитализированы и получали лечение в урологических отделениях ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8» в период с 2014 по 2021 гг. В зависимости от применяемых методов лечения беременных с ОП выделено две группы:

1-я группа (СТ – n=108) – общепринятая стандартная терапия (СТ) ОП, в соответствии со стандартами, утвержденными МЗ РФ (приказы № 572н и № 1130н.) и клиническими рекомендациями МЗ РФ (Острый пиелонефрит, 2019 г.; Инфекция мочевых путей при беременности, 2021 г.).

2-я группа (СТ+ПП – n=96) – общепринятая стандартная терапия ОП + препараты прогестерона (ПП – с первых суток ежедневно, каждые 12 часов по 10 мг дидрогестерона или 100 мг микронизированного прогестерона, до срока гестации 34,0 нед).

Контрольную 3-ю группу составили 60 практически здоровых беременных с неосложненным течением гестации на различных сроках (3-я группа КГ – контрольная).

При формировании групп проспективного исследования для равномерного распределения обследуемых и получения объективных результатов определения особенностей гормонального гомеостаза учитывали, помимо анамнестических данных и письменного согласия женщин на участие в эксперименте, сроки беременности на момент диагностики урологической патологии и половую принадлежность вынашиваемого плода (по возможности и при наличии условий для визуализации пола плода при УЗИ).

Возраст всех женщин, принявших участие в исследовании, находился в пределах от 18 до 37 лет. Во всех группах преобладали беременные в возрастном интервале от 21 года до 30 лет (1-я группа – 57,4%; 2-я – 59,4%; 3-

я – 58,3%) (рисунок 2), а средний возраст пациенток не имел значимых межгрупповых отличий (таблица 1).

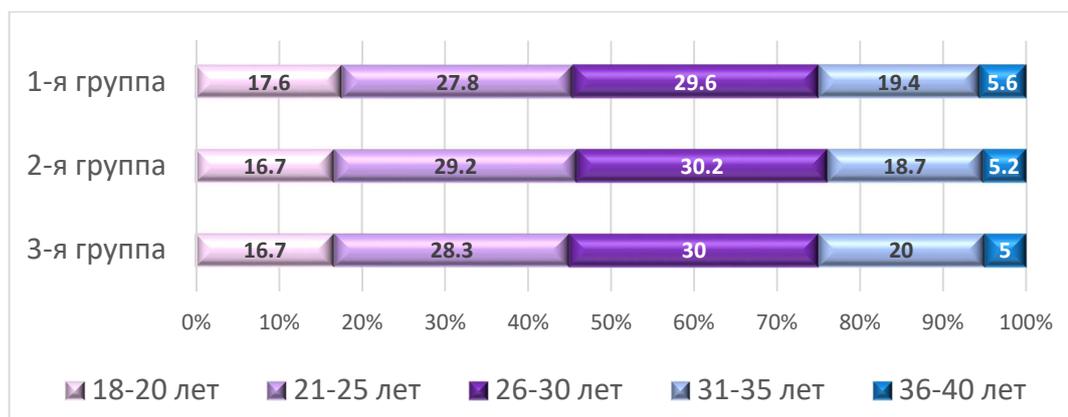


Рисунок 2. Распределение беременных в группах с учетом возраста.

Таблица 1 – Общая характеристика беременных в группах

Показатель	Группы беременных						p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	1-я СТ (n=108)		2-я СТ+ПП (n=96)		3-я КГ (n=60)				
Возраст, лет – М (SD)	26,7 (8,6)		27,5 (9,1)		25,3 (7,7)		0,95	0,90	0,85
Распределение беременных по возрасту									
	n	%	n	%	n	%			
18-20 лет	19	17,6	16	16,7	10	16,7	0,86	0,88	1,0
21-25 лет	30	27,8	28	29,2	17	28,3	0,83	0,94	0,74
26-30 лет	32	29,6	29	30,2	18	30,0	0,93	0,96	0,98
31-35 лет	21	19,4	18	18,7	12	20,0	0,90	0,93	0,85
36-40 лет	6	5,6	5	5,2	3	5,0	0,91	0,88	0,95
Особенности акушерско-гинекологического анамнеза									
Первородящие	80	74,1	70	72,9	39	65,0	0,85	0,22	0,30
Повторнородящие	28	25,9	26	27,1	21	35,0	0,85	0,22	0,30
Аборты/ выкидыши	55	50,9	51	53,1	4	6,7	0,75	<0,001	<0,001
Доброкачественная цервикальная патология	33	30,6	31	32,3	0	0,0	0,79	<0,001	<0,001
Хронический сальпингоофорит, эндометрит	71	65,7	66	68,8	0	0,0	0,65	<0,001	<0,001
Сопутствующие экстрагенитальные заболевания									
Хронический гастрит	63	58,3	55	57,3	3	5,0	0,88	<0,001	<0,001
Хронический тонзиллит	39	36,1	32	33,3	1	1,7	0,68	<0,001	<0,001
Хронический гайморит	6	5,6	5	5,2	0	0	0,91	0,06	0,07
Гиперплазия щитовидной железы	29	26,9	24	20,0	2	3,3	0,76	<0,001	<0,001

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп при использовании критерия χ^2 ; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп.

Учитывая преобладание при ОП первородящих женщин, в 3-ю группу контроля так же были включены в большей степени беременные с предстоящими первыми родами (таблица 1). Как видно из представленных в таблице 1 данных, пациентки 1-й и 2-й групп были сопоставимы по особенностям акушерского анамнеза, сопутствующим гинекологическим и соматическим заболеваниям. Неудачные попытки предыдущих беременностей отмечены в каждом втором случае в группах пациенток с ОП, частота хронического сальпингоофорита и эндометрита превышала 60%, а доброкачественные заболевания шейки матки (в форме эндоцервицита и эктропиона) прослеживались у трети женщин (таблица 1, рисунок 3).

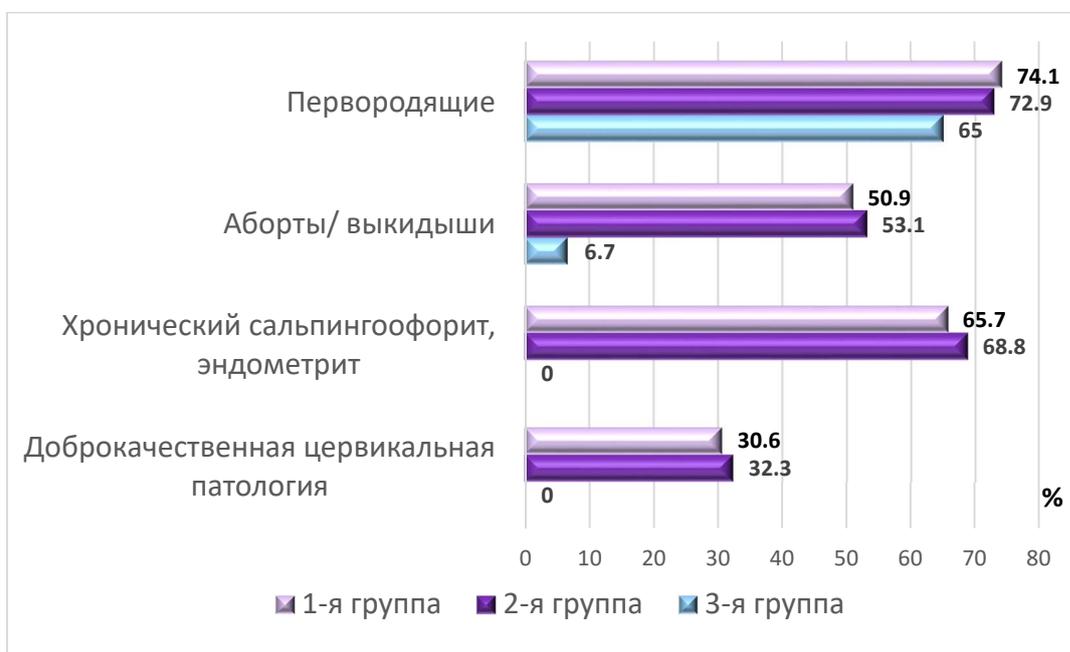


Рисунок 3. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза в группах.

Из соматической патологии в 1-й и 2-й группа преобладали: хронический гастрит – у каждой второй беременной, хронический тонзиллит – у каждой третьей, гиперплазия щитовидной железы без нарушения ее функции – у каждой четвертой в 1-й группе и каждой пятой – во 2-й (рисунок 4). При этом удельный вес перенесенных абортов, самопроизвольных выкидышей, цервикальной патологии (в форме эндоцервицитов и эктропиона шейки матки), воспалительных процессов внутренних гениталий и

экстрагенитальных очагов хронической инфекции в группах пациенток с ОП значительно превышал параметры контрольных значений в 3-й группе (таблица 1, рисунки 3-4).

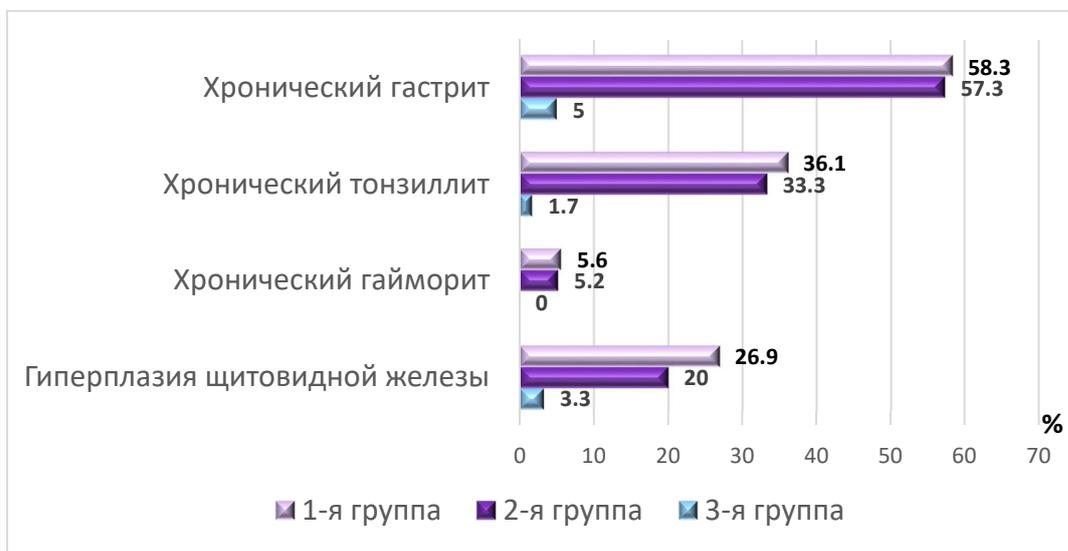


Рисунок 4. Частота сопутствующей соматической патологии в группах.

Пиелонефрит чаще диагностировался во II (1-я группа – n=60; 55,5%; 2-я – n=54; 56,3%) и III (соответственно: n=38; 35,2% и n=34; 35,4%) триместрах гестации (рисунок 5).

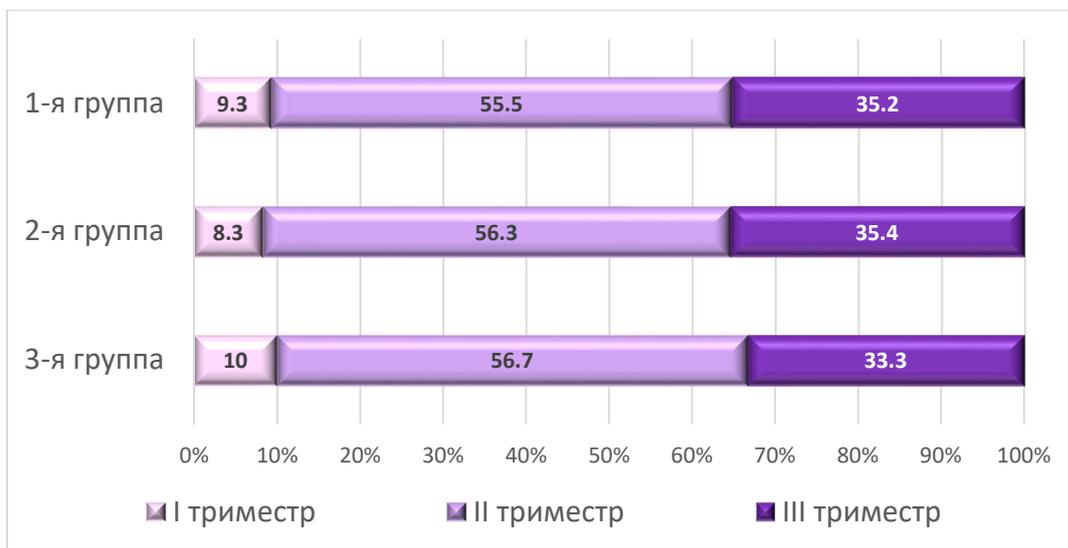


Рисунок 5. Распределение женщин в группах по триместрам беременности.

Для получения корректных и объективных данных при анализе особенностей гормонального гомеостаза при сочетании беременности с ОП в каждой группе женщин было выделено 5 подгрупп, с учетом изменений

синтеза гормонов при увеличении сроков гестации: 7,0-11,6; 12,0-15,6; 16,0-21,6; 22,0-26,6 и 27,0-33,0 недель (таблица 2). При этом распределение пациенток в группах по триместрам и срокам беременности было сопоставимо (рисунок 5, таблица 2).

Таблица 2 – Особенности клинического течения и лечения ОП в группах

Показатель	Группы беременных						p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	1-я СТ (n=108)		2-я СТ+ПП (n=96)		3-я КГ (n=60)				
Распределение беременных по срокам гестации									
	n	%	n	%	n	%			
7,0-11,6 недель	10	9,3	8	8,3	6	10,0	0,82	0,88	0,72
12,0-15,6 недель	8	7,4	6	6,3	4	6,7	0,75	0,86	0,92
16,0-21,6 недель	18	16,6	16	16,7	10	16,7	1,0	1,0	1,0
22,0-26,6 недель	38	35,2	34	35,4	20	33,3	0,97	0,81	0,79
27,0-33,0 недель	34	31,5	32	33,3	20	33,3	0,78	0,81	1,0
Распределение беременных, с учетом пола вынашиваемого плода									
Плод мужского пола	54	50,0	48	50,0	30	50,0	1,0	1,0	1,0
Плод женского пола	54	50,0	48	50,0	30	50,0	1,0	1,0	1,0
Клинические и лабораторно-инструментальные симптомы пиелонефрита									
Боль в поясничной области	108	100,0	96	100,0	–	–	1,0	–	–
Дизурические проявления	35	32,4	32	33,3	–	–	0,89	–	–
Гипертермия	64	59,3	59	61,5	–	–	0,75	–	–
Лейкоцитурия, протеинурия, бактериурия	108	100,0	96	100,0	–	–	1,0	–	–
Лейкоцитоз со сдвигом формулы влево	75	69,4	70	72,9	–	–	0,59	–	–
Анемия легкой степени	28	25,9	25	26,0	–	–	0,98	–	–
Дилатация верхних мочевых путей при сонографии	108	100,0	96	100,0	–	–	1,0	–	–
Варианты лечения пиелонефрита									
Антибактериальная терапия	108	100,0	96	100,0	–	–	0,88	–	–
Стентирование почки	32	29,6	27	28,1	–	–	0,68	–	–

Кроме того, для исключения гендерного влияния плода на результаты исследования секреции стероидных гормонов и гормонального профиля беременных, при окончательном формировании групп, мы старались распределить женщин, вынашивающих мальчиков и девочек (по факту исхода

гестации и рождения детей), в каждой группе и подгруппе равномерно – 50 на 50% (таблица 2).

Клинические симптомы и диагностические критерии ОП в 1-й и 2-й группах были идентичны (таблица 2, рисунок 6).

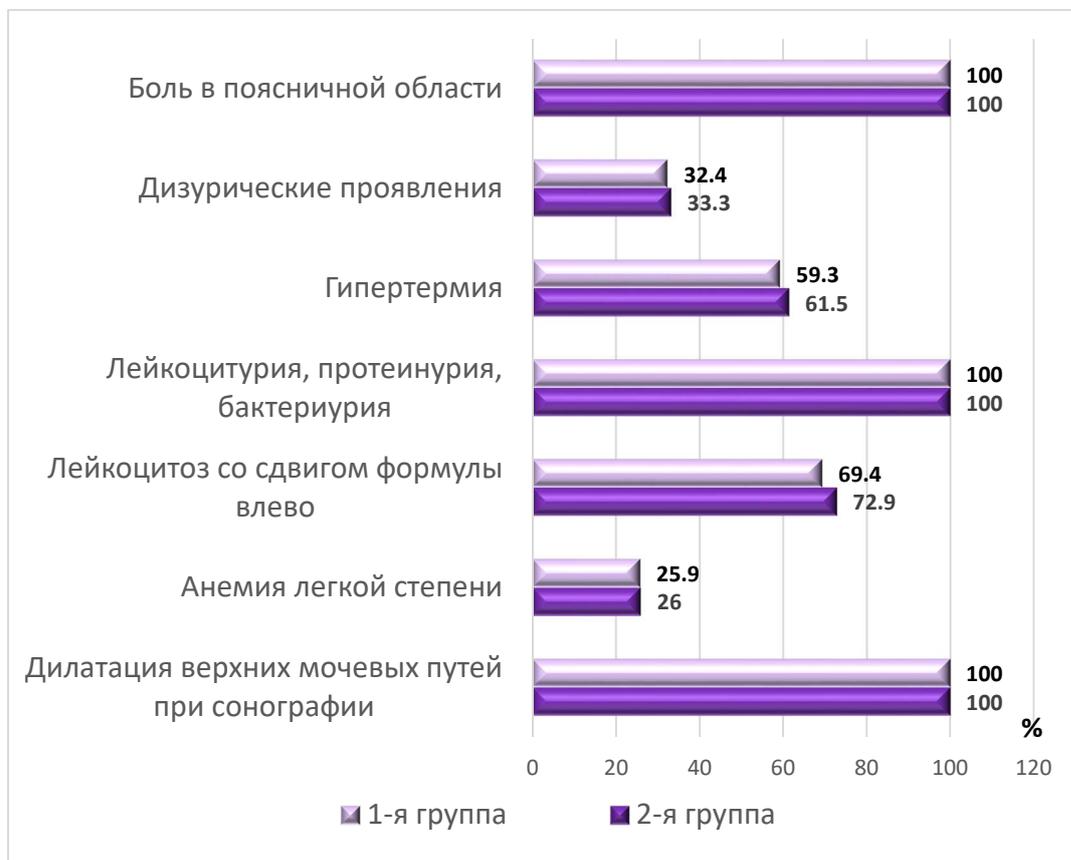


Рисунок 6. Клинические симптомы и диагностические критерии острого пиелонефрита в группах.

Появление боли в поясничной области отмечали все беременные с ОП, гипертермия фиксировалась у большей половины обследуемых, а дизурические проявления – у трети больных. По результатам лабораторно-инструментальных исследований бактериурия, протеинурия и лейкоцитурия выявлены в 100% наблюдений, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево – почти у 70%, анемия легкой степени – в каждом четвертом случае. При сонографии у всех беременных визуализировалась дилатация верхних мочевых путей.

При поступлении всем женщинам с ОП назначалось лечение в соответствии с существующими на момент госпитализации приказами и

клиническими рекомендациями: спазмолитическая терапия (дротаверин 20 мг/мл 2 раза в день внутримышечно – до срока купирования болевого синдрома, от 2-3-х до 5-и дней), эмпирическая антибактериальная терапия (цефалоспорины II–III поколений или амоксициллин+клавулановая кислота, согласно инструкции, в течение 7-10 дней), фитотерапия (Canephron® N в течение 1 месяца). Выбор антибактериальных средств при поступлении больных с ОП был обусловлен сроком гестации на момент заболевания, выраженностью клинических симптомов пиелонефрита и индивидуальной переносимостью каждой женщины к фармакологической группе препаратов. Удельный вес назначения лекарственных средств группы пенициллинов и цефалоспоринов у беременных с ОП был равномерным, при этом препараты цефалоспоринового ряда использовались в 1,5-2 раза чаще (1-я группа – 39/108 (36,1%) и 69/108 (63,9%), $p < 0,001$; 2-я – 39/96 (36,1%) и 69/96 (63,9%), $p = 0,04$; $p^{1-2} = 0,61$) (рисунок 7).

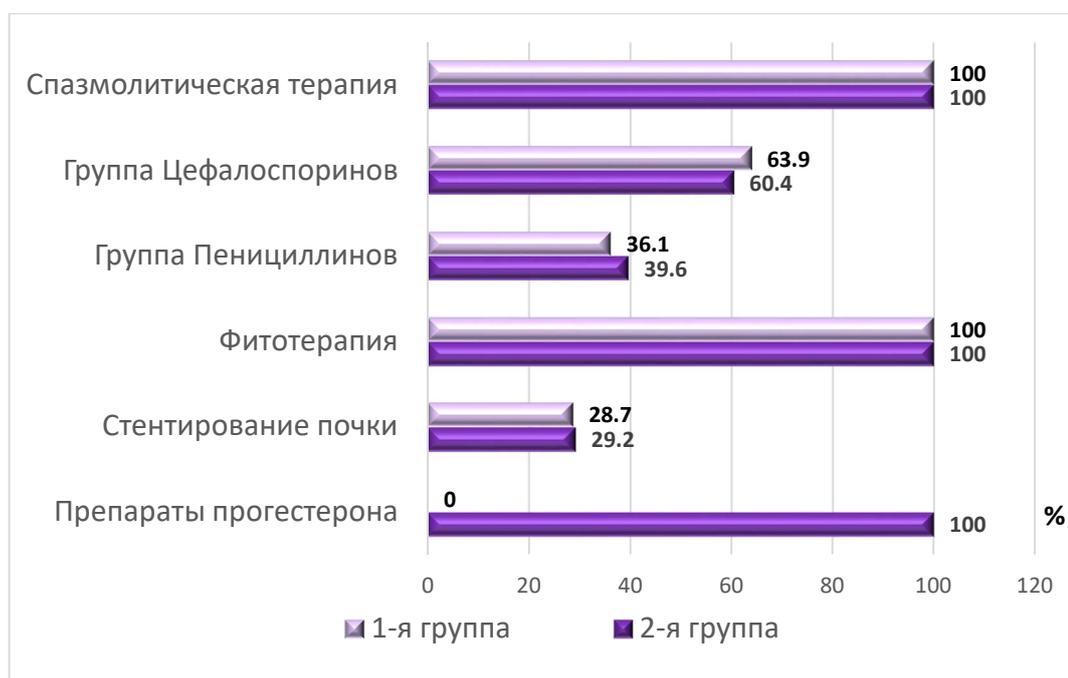


Рисунок 7. Особенности лечения острого пиелонефрита в группах.

Обструкция верхних мочевыводящих путей при госпитализации беременных констатирована у 31 – в 1-й группе (28,7%) и у 28 – во 2-й (29,2%), что потребовало стентирования почки, с установкой мочеточникового стента.

При этом частота выполнения хирургических вмешательств – экстренного дренирования почки в обеих группах не имела межгрупповых различий ($p = 0,94$). Показания для использования стента у беременных с ОП в обеих группах прослеживались при сроках гестации 27,0-33,0 недели. Вопросы необходимости установки мочеточникового стента, сроков функционирования, а также целесообразности его замены во всех случаях решались урологами. Продолжительность работы мочеточникового стента у беременных варьировала от 2-3-х недель до родоразрешения.

Кроме того, пациенткам 2-й группы дополнительно с первого дня лечения ОП назначались препараты прогестерона ежедневно каждые 12 часов, внутрь до срока гестации 34 недели (микронизированный прогестерон 100 мг или дидрогестерон 10 мг, согласно инструкции). На ранних сроках у беременных с ОП при использовании ПП предпочтение отдавали дидрогестерону, а после 20-й недели – микронизированному прогестерону (патент на изобретение № 2694514 от 21.03.2018 г.) [48].

Таким образом, вышеизложенные характеристики групп беременных свидетельствуют о сопоставимости их для дальнейшего исследования.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Ретроспективный анализ течения и исходов беременностей после перенесенного острого пиелонефрита за 2014-2021 гг.

Для решения первой задачи нашего исследования исходно был проведен ретроспективный анализ историй болезни и родов беременных, которые на различных сроках гестации получали стандартное лечение острого пиелонефрита (ОП) (основная группа – n=216) в урологических отделениях, а в последующем госпитализировались либо в гинекологическое отделение, либо в акушерские отделения Перинатального Центра ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8» за 2014 – 2021 гг., с целью выявления особенностей клинического течения урологической патологии при беременности, анализа осложнений и исходов гестации после купирования основных симптомов заболевания, а также выделения женщин группы высокого риска по развитию ОП в период беременности [9]. Параллельно осуществляли анализ историй женщин без выраженной экстрагенитальной патологии и при отсутствии тяжелых осложнений гестации, беременность которых закончилась срочными родами с рождением здоровых новорожденных (группа контроля – n=420). Всего проанализировано 852 медицинских карт стационарного лечения: 216 – в урологических отделениях и 636 – в отделениях акушерско-гинекологического профиля.

Возраст беременных с ОП варьировал от 18 до 42 лет и в большей степени в основной группе преобладали пациентки, практически с одинаковой частотой – 29,6 и 29,2%, в возрастном интервале от 21 до 25 лет и от 26 до 30 лет (рисунок 8). При этом, вероятность возникновения ОП у беременных в возрасте от 21 до 30 лет (суммарно 127/216 (58,8%)) увеличивалась в сравнении с пациентками этой группы до 20 лет в 3,5 раза ($\chi^2 = 81,59$, $p < 0,001$;

RR 3,53 95%ДИ 2,57;4,85), а после 31 года – снижалась в 2,4 раза ($\chi^2 = 52,15$, $p < 0,001$; RR 2,40 95%ДИ 1,85;3,11).

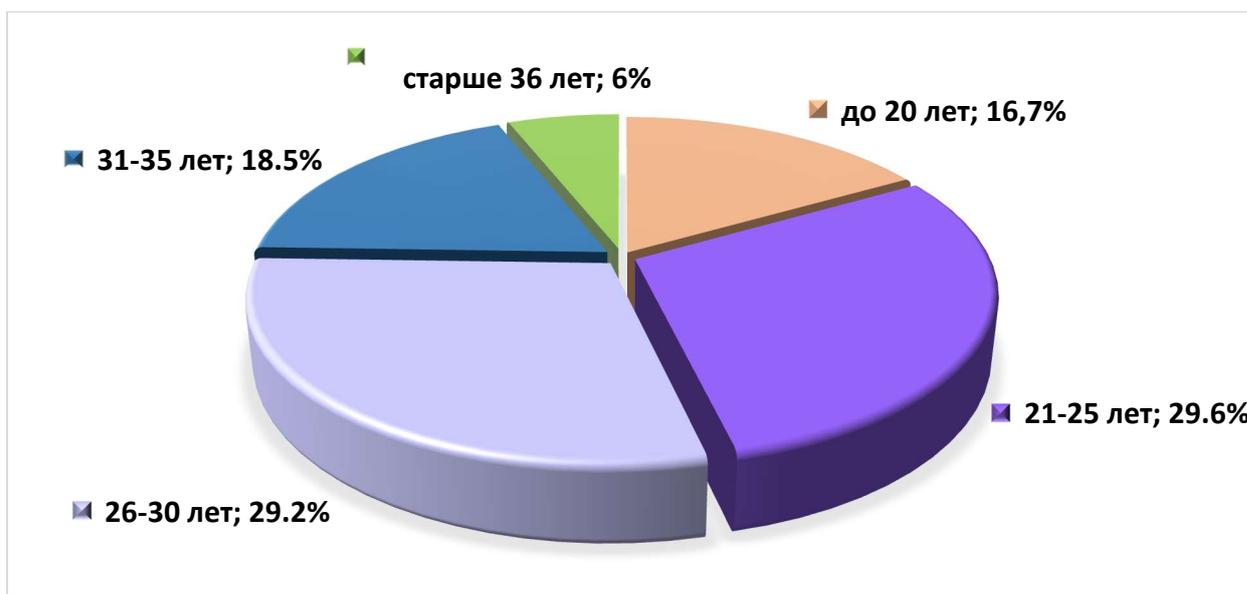


Рисунок 8. Распределение беременных с острым пиелонефритом по возрасту.

В то же время средний возраст в основной группе не имел значимых отличий по отношению к параметрам группы контроля. Но при этом встречаемость беременных с ОП в возрасте до 20 лет превышала значение контрольной группы в 5 раз ($\chi^2 = 35,01$, $p < 0,001$; ОШ 5,80 95%ДИ 3,05;11,02), а в интервале от 26 до 30 лет – была ниже аналогичного показателя в 1,4 раза ($\chi^2 = 8,18$, $p = 0,005$; ОШ 1,67 95%ДИ 1,17;2,37) (таблица 3, рисунок 9).

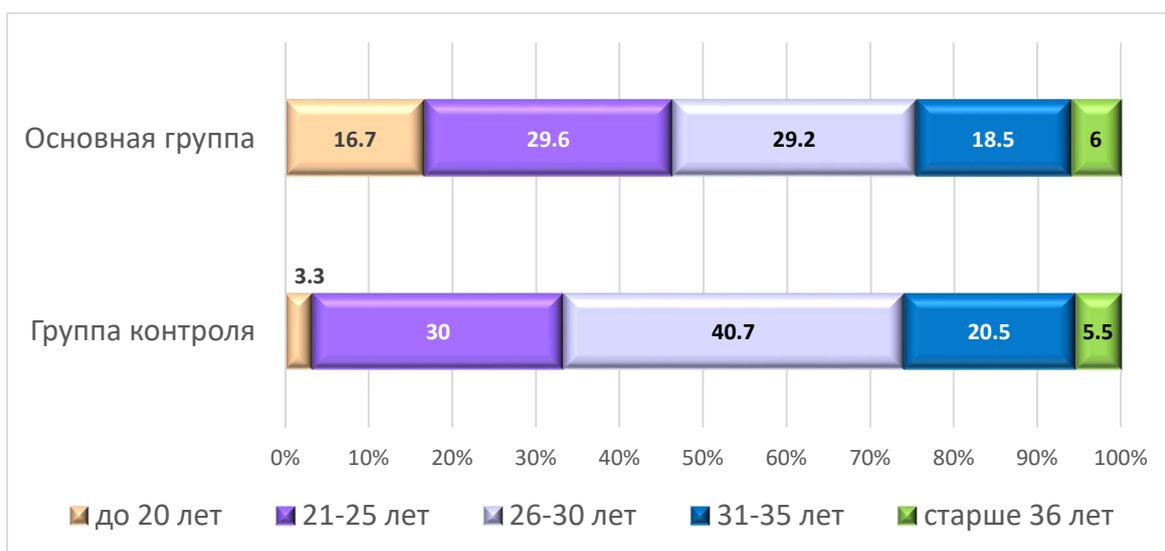


Рисунок 9. Распределение беременных в группах с учетом возраста.

Таблица 3 – Общая характеристика беременных по возрасту

Изучаемые параметры	Группы				<i>p</i>	
	Основная – беременные с ОП (n=216)		Контрольная – беременные без урологической патологии (n=420)			
Средний возраст, лет	28,4 (9,2)		26,8 (7,5)		0,89	
Распределение по возрасту	n	%	n	%	<i>p</i>	χ^2
18-20 лет	36	16,7	14	3,3	<0,001	35,008
21-25 лет	64	29,6	126	30,0	0,93	0,009
26-30 лет	63	29,2	171	40,7	0,005	8,179
31-35 лет	40	18,5	86	20,5	0,56	0,344
36 лет и более	13	6,0	23	5,5	0,78	0,079

Среди беременных с ОП удельный вес первородящих женщин существенно превышал (в 2,6 раза) частоту встречаемости пациенток основной группы, которым предстояли повторные роды ($\chi^2 = 85,33$, $p < 0,001$; RR 2,60 95%ДИ 2,07;3,27). При этом число первородящих основной группы имело статистически значимые различия и в сравнении с показателем группы контроля (таблица 4).

Таблица 4 – Особенности акушерско-гинекологического анамнеза беременных с острым пиелонефритом

Изучаемые характеристики	Группы				χ^2	<i>p</i>	ОШ	95%ДИ
	Основная – беременные с ОП (n=216)		Контрольная (n=420)					
	n	%	n	%				
Первородящие	156	72,2	261	62,1	6,419	0,01	1,58	1,11;2,26
Повторнородящие	60	27,8	159	37,9	6,419	0,01	0,63	0,44;0,90
Аборты/выкидыши	113	52,3	28	6,7	172,56	<0,001	15,36	9,63;24,51
Доброкачественная цервикальная патология	69	31,9	9	2,1	117,74	<0,001	21,44	10,44;44,03
Хронический сальпингофорит, эндометрит	147	68,1	3	0,7	355,64	<0,001	296,13	91,81;955,21
Эндометриоз	7	3,2	0	0,0	13,76	<0,001	-	-
Миома матки	39	18,1	0	0,0	80,79	<0,001	-	-

Однако, детальное изучение анамнеза показало, что практически у каждой второй беременной с ОП в анамнезе прослеживались перенесенные аборт или выкидыши (52,3%). Частота встречаемости хронических воспалительных заболеваний половых органов и доброкачественной цервикальной патологии в основной группе статистически значимо превышала аналогичные параметры группы контроля, а миома матки и генитальный эндометриоз выявлялись только в группе женщин с ОП (таблица 4, рисунок 10).



Рисунок 10. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у беременных с острым пиелонефритом.

Кроме того, обращало на себя внимание снижение индекса соматического здоровья пациенток основной группы (таблица 5, рисунок 11). Отсутствие какой-либо сопутствующей экстрагенитальной патологии зафиксировано лишь у 9 беременных с ОП, что было значительно ниже (в 21 раз) показателя встречаемости соматически здоровых женщин в группе контроля ($\chi^2 = 420,16$, $p < 0,001$; ОШ 174,14 95%ДИ 83,85;361,67). В структуре экстрагенитальных заболеваний в основной группе у большей половины пациенток отмечен хронический гастрит, у трети – хронический тонзиллит, у каждой четвертой – гиперплазия щитовидной железы. Реже у беременных с ОП выявлялись

вегетососудистая дистония – 35/216 (16,2%), хронический гайморит – 12/216 (5,6%) и ожирение – 3/216 (1,4%).

Таблица 5 – Сопутствующие соматические заболевания у беременных с острым пиелонефритом

Соматическая патология	Группы				χ^2	<i>p</i>	ОШ	95%ДИ
	Основная – беременные с ОП (n=216)		Контрольная (n=420)					
	n	%	n	%				
Хронический гастрит	125	57,9	21	5,0	225,44	<0,001	26,10	15,59;43,69
Хронический тонзиллит	80	37,0	8	1,9	147,68	<0,001	30,29	14,48;64,27
Хронический гайморит	12	5,6	0	0,0	23,78	<0,001	-	-
Гиперплазия щитовидной железы	53	24,5	16	3,8	63,36	<0,001	8,21	4,56;14,78
Вегетососудистая дистония	35	16,2	8	1,9	46,26	<0,001	9,96	4,53;21,09
Ожирение	3	1,4	0	0,0	5,861	0,016	-	-
Отсутствие патологии	9	4,2	371	88,3	420,16	<0,001	174,14	83,85;361,67



Рисунок 11. Частота сопутствующей соматической патологии у беременных с острым пиелонефритом.

Суммарно число женщин с экстрагенитальными очагами хронической инфекции в основной группе достигало 203/216 (94,9%) против 26/420 (6,2%) – в контрольной группе ($\chi^2 = 477,12$, $p < 0,001$; ОШ 236,63 95%ДИ 119,05;470,36).

Вероятность развития ОП у беременных во II триместре увеличивалась по отношению к частоте диагностики урологической патологии в I триместре в 6,3 раза – 120/216 (55,6%), ($\chi^2 = 108,20$, $p < 0,001$; RR 6,31 95%ДИ 4,05;9,86), а в III – в 4,0 раза – 77/216 (35,6%), ($\chi^2 = 45,05$, $p < 0,001$; RR 4,05 95%ДИ 2,55;6,45) (рисунок 12).

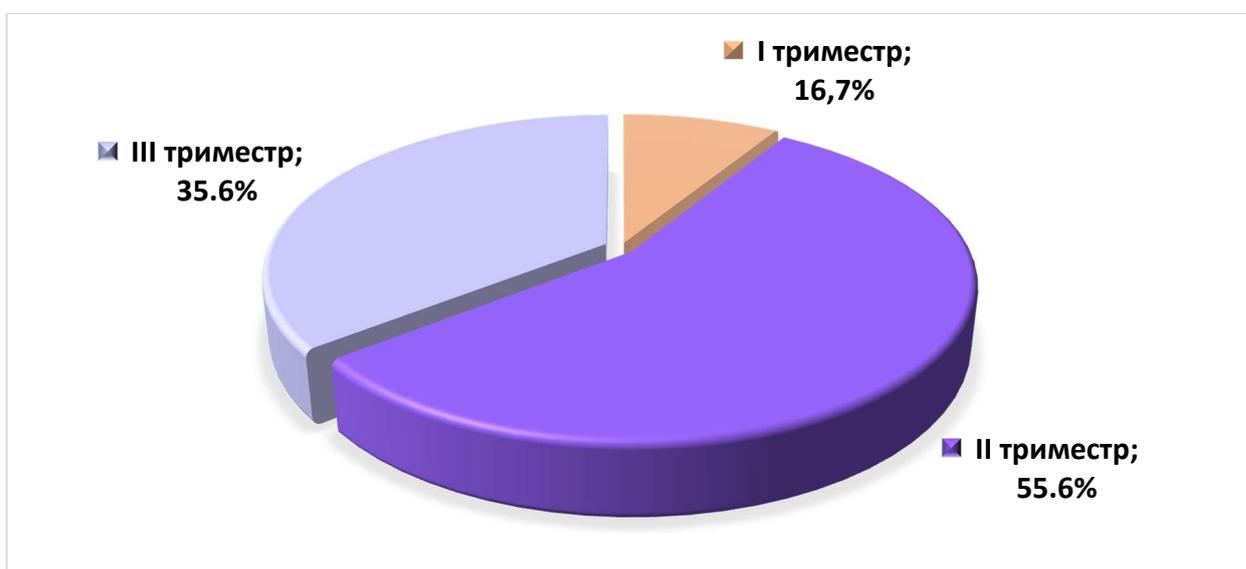


Рисунок 12. Распределение женщин с острым пиелонефритом по триместрам беременности.

Клинические симптомы ОП во всех случаях были представлены болевым синдромом в поясничной области, гипертермией – у большей половины беременных – 130/216 (60,2%), дизурическими расстройствами – у трети обследуемых – 73/216 (33,8%) (рисунок 13).

По результатам лабораторно-инструментального обследования у всех женщин с ОП выявлялись бактериурия, протеинурия, лейкоцитурия и дилатация верхних мочевых путей при сонографии. Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево был отмечен у большей части

беременных – 151/216 (69,9%), анемия легкой степени – в каждом четвертом случае – 52/216 (24,1%) (рисунок 13).

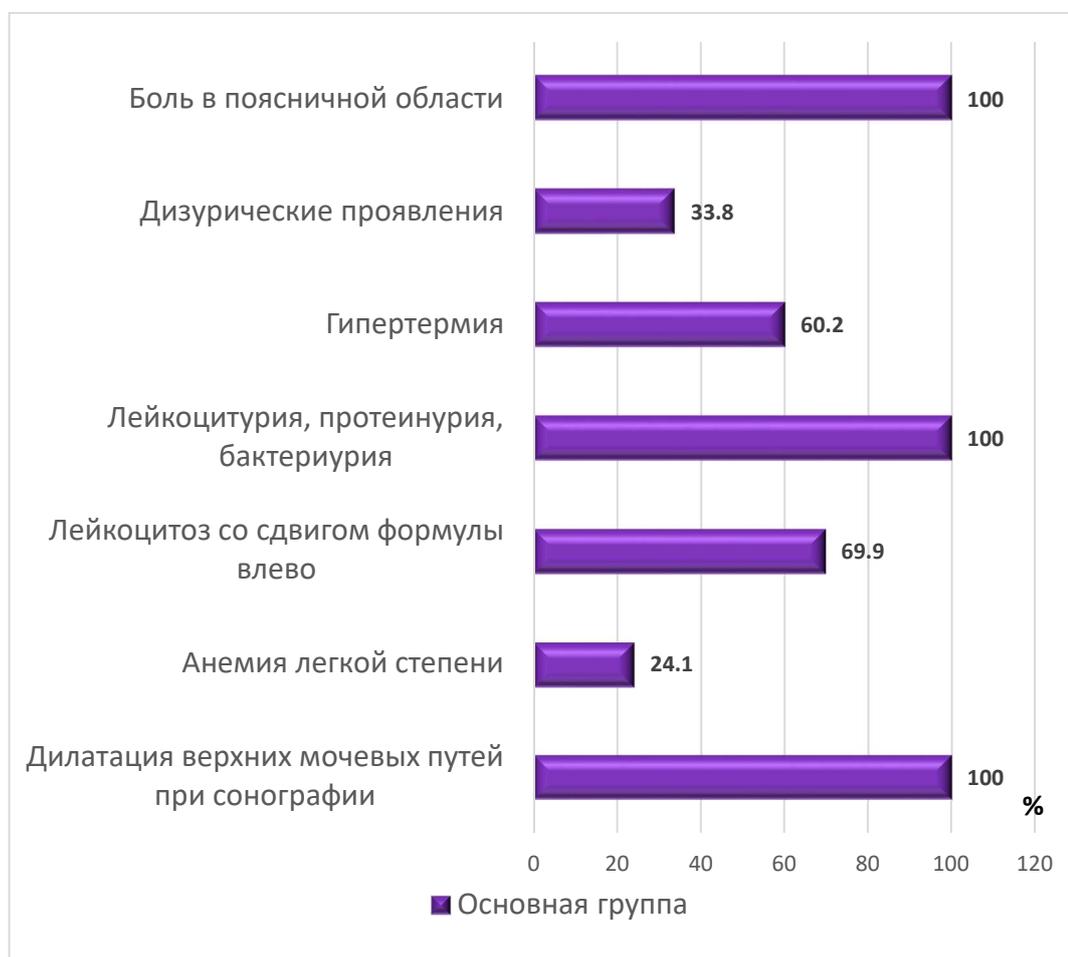


Рисунок 13. Клинические симптомы и диагностические критерии острого пиелонефрита.

Лечение беременных с ОП в условиях урологических отделений осуществлялось в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями, актуальными на момент госпитализации. Антимикробная терапия в 2 раза чаще была представлена препаратами цефалоспоринового ряда – 142/216 (65,7%). Реже назначались лекарственных средств группы пенициллинов. Стентирование почки, с установкой мочеточникового стента, выполнялось практически у каждой третьей беременной с ОП – 66/216 (30,6%).

Следует отметить, что на момент манифестации ОП у беременных, как правило, отсутствовали признаки ургентной акушерской патологии. В то же время при первичном обследовании пациенток в урологическом отделении нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК) Ia были выявлены у 14/216 (6,5%). В интервале от 5-го до 10-го дня лечения ОП практически в каждом 8-м наблюдении – 27/216 (12,5%) – осуществлялся перевод больных в отделения акушерско-гинекологического профиля в связи с появлением клинических симптомов угрожающего прерывания беременности.

При анализе медицинской документации, отражающих дальнейшее течение и исходы беременности после перенесенного ОП (обменная карта, история болезни/родов) прослежена довольно высокая вероятность возникновения различных гестационных осложнений (таблица 6, рисунок 14). Практически в каждом втором случае в течение 2-4 недель после купирования симптомов ОП фиксировались признаки угрожающего выкидыша или преждевременных родов, которые сопровождались госпитализацией беременных для проведения дополнительного лечения. У трети женщин беременность осложнилась развитием гестационной артериальной гипертензией (ГАГ), с ультразвуковыми признаками преждевременного созревания плаценты и НМПК Ia степени. В каждом седьмом наблюдении по протоколам УЗИ с доплерометрией имело место нарушение гемодинамики Ib или II степени, патология объема околоплодных вод (мало- или многоводие) – в каждом шестом, а задержка роста плода – в каждом пятом наблюдении. При этом вероятность развития ГАГ при беременности после перенесенного ОП возрастала по отношению к контрольной группе в 49 раз ($\chi^2 = 150,84$, $p < 0,001$; ОШ 72,44 95%ДИ 22,48;233,37), отеков – в 13,7 раз ($\chi^2 = 149,47$, $p < 0,001$; ОШ 22,49 95%ДИ 11,91;42,46), а диагноз преэклампсии устанавливался только у пациенток основной группы.

Таблица 6 – Особенности течения и исходы беременности при остром пиелонефрите

Соматическая патология	Группы				χ^2	<i>p</i>	ОШ	95%ДИ
	Основная – беременные с ОП (n=216)		Контрольная (n=420)					
	n	%	n	%				
Угрожающий выкидыш / роды	107	49,5	7	1,7	222,19	<0,001	57,92	26,20;128,03
Самопроизвольный / несостоявшийся выкидыш	7	3,2	0	0,0	13,76	<0,001	-	-
Отеки	86	39,8	12	2,9	149,47	<0,001	22,49	11,91;42,46
Гестационная артериальная гипертензия	74	34,3	3	0,7	150,84	<0,001	72,44	22,48;233,37
Умеренная преэклампсия	47	21,6	0	0,0	98,68	<0,001	-	-
Тяжелая преэклампсия	23	10,6	0	0,0	46,40	<0,001	-	-
НМПК Ia степени	74	34,3	4	1,0	147,06	<0,001	54,20	19,47;150,90
НМПК Ib степени	32	14,8	0	0,0	65,52	<0,001	-	-
НМПК II степени	29	13,4	0	0,0	59,08	<0,001	-	-
Преждевременное созревание плаценты	73	33,8	0	0,0	160,35	<0,001	-	-
Задержка роста плода	46	21,3	0	0,0	96,42	<0,001	-	-
Гибель эмбриона / плода	5	2,3	0	0,0	9,80	0,002	-	-
Маловодие	35	16,2	2	0,5	64,40	<0,001	40,41	9,62;169,83
Многоводие	33	15,3	0	0,0	67,68	<0,001	-	-
Преждевременный разрыв плодных оболочек	75	34,7	5	1,2	145,85	<0,001	44,15	17,50;111,36
Преждевременная отслойка плаценты	3	1,4	0	0,0	5,86	0,02	-	-
Срочные роды	166	76,9	420	100,0	105,52	<0,001	-	-
Преждевременные роды	43	19,9	0	0,0	89,67	<0,001	-	-
Кесарево сечение	64	29,6	36	8,6	47,74	<0,001	4,49	2,87;7,04

Вместе с тем у беременных после перенесенного ОП увеличивалась (в 28,9 раз) частота преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при различных сроках гестации (таблица 4, рисунок 7), что имело статистически значимые различия в сравнении с контрольными значениями ($\chi^2 = 145,85$,

$p < 0,001$; ОШ 44,15 95%ДИ 17,50;111,36) и способствовало повышению удельного веса в основной группе преждевременных родов до 19,9% (таблица 6, рисунок 14-15).

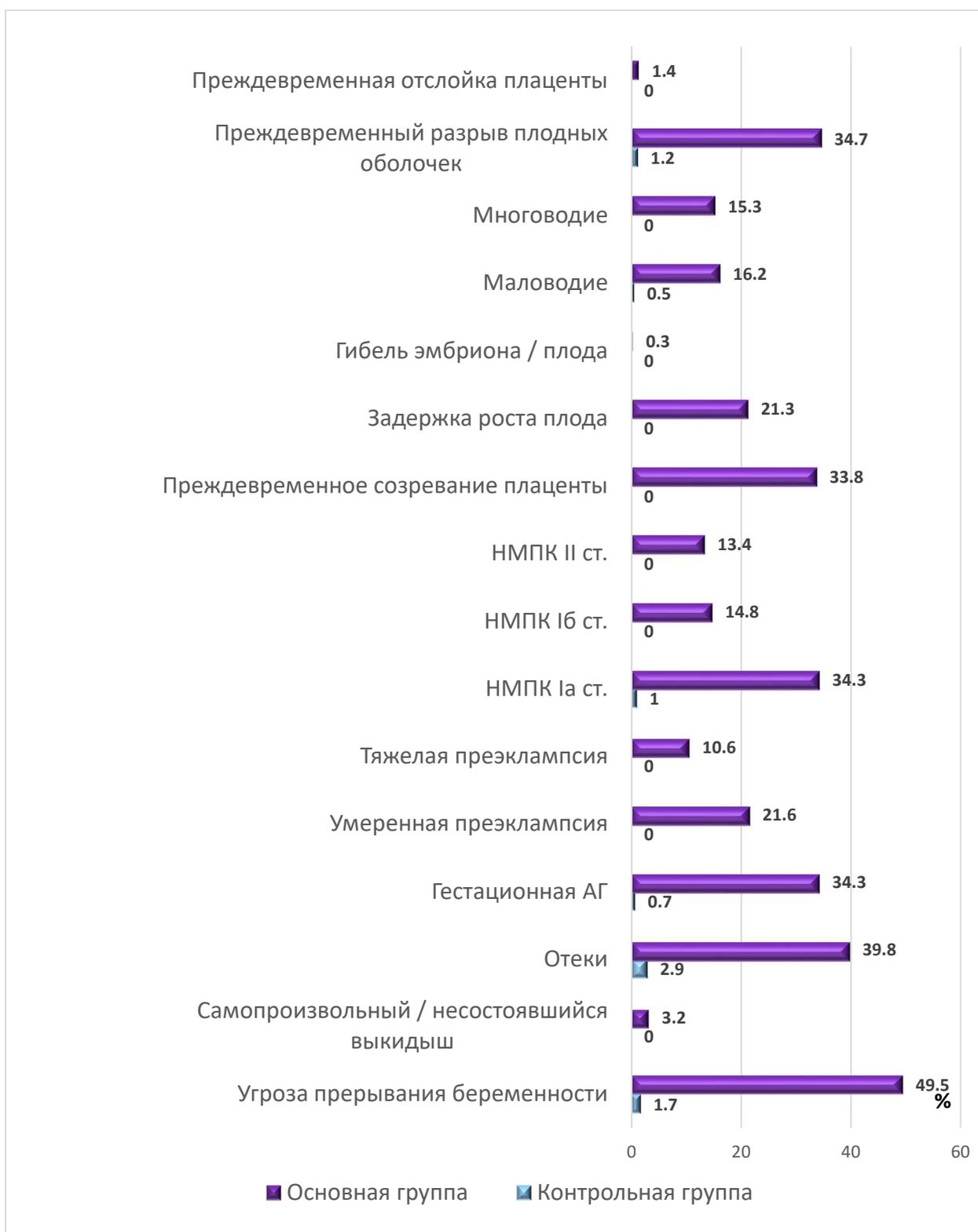


Рисунок 14. Особенности течения беременности после перенесенного острого пиелонефрита.

Кроме того, после перенесенного ОП отмечены случаи антенатальной гибели плода / эмбриона на сроках гестации от 10 до 26 недель – 5/216 (2,3%), что привело к потере беременности суммарно, по типу самопроизвольного и несостоявшегося выкидыша – у 7/216 (3,2%) в основной группе (таблица 6, рисунок 14).

Частота срочных родов в основной группе была статистически значимо ниже (166/216 (76,9%) – в 1,3 раза, $p < 0,001$) показателя группы контроля (таблица 6, рисунок 15). А вероятность родоразрешения путем операции кесарева сечения у беременных после перенесенного ОП существенно возрастала (в 3,4 раза) по отношению к аналогичному параметру контрольной группы ($\chi^2 = 47,74$, $p < 0,001$; ОШ 4,49 95%ДИ 2,87;7,04) (таблица 6, рисунок 15).



Рисунок 15. Исходы беременности после перенесенного острого пиелонефрита.

Из числа пролонгированных беременностей в основной группе 209/216 (96,8%) только в одном наблюдении констатировано мертворождение за счет

антенатальной гибели плода при сроке гестации 26 недель. Остальные случаи в основной группе – 208/209 (96,3%) и все наблюдения контрольной группы – 240/240 (100%) закончились рождением живых детей.

Изучение протоколов гистологического исследования плацент показало значимое возрастание частоты встречаемости заключений, характеризующих наличие признаков хронической плацентарной недостаточности (ПН) у пациенток, перенесших ОП на различных сроках беременности (таблица 7). При этом удельный вес диагностики хронической компенсированной ПН увеличивался в основной группе в 38 раз ($\chi^2 = 191,80$, $p < 0,001$; ОШ 62,76 95%ДИ 24,96;157,79), субкомпенсированная форма ПН встречалась почти у трети пациенток после лечения ОП при беременности – 59/216 (27,3%), декомпенсированная форма – у 40/216 (18,5%), а острая ПН – у 10/216 (4,6%).

Таблица 7 – Заключение морфологического исследования плацент после перенесенного острого пиелонефрита

Соматическая патология	Группы				χ^2	<i>p</i>	ОШ	95%ДИ
	Основная – беременные с ОП (n=216)		Контрольная (n=420)					
	n	%	n	%				
Нормальная гистоструктура плаценты	14	6,5	415	98,8	553,86	<0,001	0,001	0,00;0,002
Хроническая компенсированная плацентарная недостаточность	93	43,1	5	1,2	191,80	<0,001	62,76	24,96;157,79
Хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность	59	27,3	0	0,0	126,45	<0,001	-	-
Хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность	40	18,5	0	0,0	82,99	<0,001	-	-
Острая плацентарная недостаточность	10	4,6	0	0,0	19,76	<0,001	-	-

Таким образом, результаты ретроспективного анализа наглядно демонстрировали высокую вероятность возникновения различных

осложнений гестации после перенесенного ОП, которые обусловлены формированием плацентарной недостаточности в 93,5%, что сопровождалось увеличением частоты потерь беременности до 3,2% и преждевременных родов до 19,9%.

К группе риска по развитию ОП при беременности, по нашим данным, следует отнести:

- ✓ женщин в возрастной группе от 21 до 30 лет – 127/216 (58,8%);
- ✓ первородящих (72,2%) во II – 120/216 (55,6%) и III– 77/216 (35,6%) триместрах беременности;
- ✓ женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом – абортами (52,3%), хроническими воспалительными процессами гениталий (63,1%), цервикальной патологией (31,9%);
- ✓ наличием сопутствующих экстрагенитальных заболеваний (95,8%), в том числе в виде очагов хронической инфекции (хронический гастрит – 57,9%; хронический тонзиллит – 37,0%).

3.2. Влияние острого пиелонефрита на функцию маточно-плацентарно-плодового комплекса

На II этапе проспективного контролируемого открытого исследования мы провели расширенное обследование пациенток по группам, включая стандартные и специальные методы диагностики.

3.2.1. Особенности бактериологического исследования мочи

Параметры общего анализа мочи у беременных 3-й группы контроля соответствовали во всех случаях нормативным значениям, а результаты микробиологического исследования мочи были отрицательными.

При первичном обследовании беременных с ОП в 100% наблюдений в общем анализе мочи фиксировалось увеличение количества лейкоцитов, протеинурия различной степени выраженности и наличие бактерий.

В то же время, при оценке исходных заключений культурального исследования мочи (до начала лечения) положительные результаты, с выделением микробного возбудителя в концентрации более 10^3 КОЕ/мл (от 10^4 до 10^6 КОЕ/мл) отмечены только у 75,9% пациенток в 1-й группе и 77,1% – во 2-й, что имело в сравнении имело значимые различия, как с данными 3-й контрольной группы, так и с частотой встречаемости в группах беременных с ОП стерильных посевов мочи (1-я группа – n=26 (24,1%), p<0,001; 2-я – n=22 (22,9%), p<0,001) (таблица 8).

Изучение особенностей бактериологического пейзажа мочи при сочетании ОП и беременности позволило выявить преобладание в обеих группах разнообразных резидентов вида грамотрицательных микроорганизмов, среди которых лидирующие позиции принадлежали *Escherichia coli* – более 50% (рисунок 16). Реже возбудители ОП у беременных были представлены *Klebsiella pneumoniae* (до 18%), *Enterococcus faecalis* (до 11%) и в единичных случаях – *Proteus spp.*, *Enterobacter* и *Staphilococcus spp.*,

при установлении статистически выраженных отличий по отношению к удельному весу обнаружения *Escherichia coli* и в 1-й, и во 2-й группах (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты культурального исследования мочи в группах

Исследуемый показатель	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
	n (%)	n (%)	n (%)			
Отрицательный результат	26 (24,1)	22 (22,9)	60 (100,0)	0,74	<0,001	<0,001
Положительный результат	82 (75,9)	74 (77,1)	0 (0,0)	0,71	<0,001	<0,001
Представители микроорганизмов при ОП у беременных						
<i>Escherichia coli</i>	46 (56,1)	43 (58,1)	0 (0,0)	0,80	<0,001	<0,001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 (18,3)* p<0,001	13 (17,6)* p<0,001	0 (0,0)	0,91	<0,001	<0,001
<i>Enterococcus faecalis</i>	8 (9,8)* p<0,001	8 (10,8)* p<0,001	0 (0,0)	0,83	0,01	0,01
<i>Proteus spp.</i>	6 (7,3)* p<0,001	5 (6,8)* p<0,001	0 (0,0)	0,89	0,03	0,04
<i>Enterobacter</i>	4 (4,9)* p<0,001	3 (4,0)* p<0,001	0 (0,0)	0,80	0,08	0,12
<i>Staphilococcus spp.</i>	3 (3,6)* p<0,001	2 (2,7)* p<0,001	0 (0,0)	0,74	0,14	0,20
Всего	82 (100)	74 (100)	0 (0,0)			

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп при использовании критерия хи-квадрат; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп; * – статистическая значимость в группе при сравнении показателей с частотой выделения *Escherichia coli*, $p < 0,05$, при использовании критерия хи-квадрат.

Следует также отметить, что частота выделения различных видов уропатогенов у беременных 1-й и 2-й групп не имела существенной межгрупповой разницы, что свидетельствует о сопоставимости полученных данных для осуществления дальнейшей работы (таблица 8).

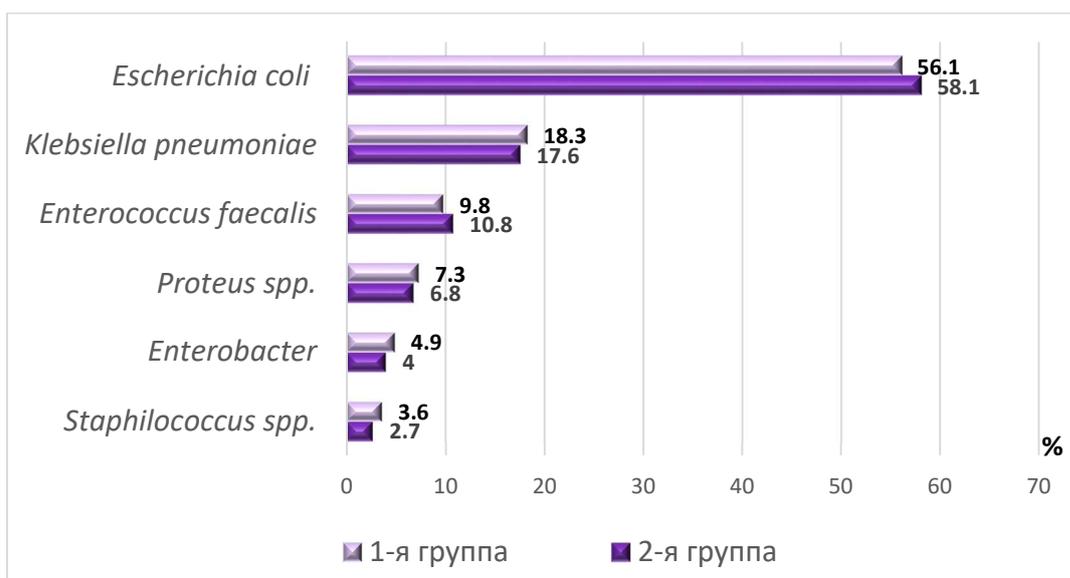


Рисунок 16. Особенности бактериологического пейзажа мочи в группах беременных с острым пиелонефритом.

Все вышеизложенное является подтверждением безусловной роли микробного фактора, в большей степени – *Escherichia coli*, с достаточно высокой контаминацией возбудителей, в развитии ОП при беременности и ценной значимостью результатов проведения культурального исследования мочи не только в плане диагностики патологии, но и дальнейшего контроля при осуществлении лечебных мероприятий.

3.2.2. Исследование маркеров эндотоксикоза у беременных с острым пиелонефритом

При изучении исходных показателей общего анализа крови у беременных с ОП анемия легкой степени констатирована у каждой четвертой пациентки (1-я группа – n=28; 25,9%; 2-я – n=25; 26,0%; $p^{1-2} = 0,98$), нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, соответственно, у 75/108 (69,4%) и 70/96 (72,9%), а при расчете усредненных значений лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) в группах выявлено значимое его увеличение (в 1-й группе – в 1,7 раза; во 2-й – в 1,8 раза) по отношению к данным 3-й группы контроля (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты исследования маркеров эндотоксикоза в группах

Исследуемый показатель	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
	М (SD)	М (SD)	М (SD)			
ЛИИ (усл. ед.)	1,58 (0,11)	1,63 (0,08)	0,91 (0,06)	0,71	<0,001	<0,001
Общий эндотоксин (пг/мл)	20,52 (1,47)	21,24 (1,62)	5,50 (1,0)	0,74	<0,001	<0,001
МСМ (усл. ед.)	0,35 (0,01)	0,37 (0,03)	0,23 (0,02)	0,53	<0,001	<0,001
ЦИК (МЕ/мл)	77,09 (2,49)	79,35 (3,41)	46,25 (1,13)	0,59	<0,001	<0,001

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп.

Более выраженные изменения маркеров эндотоксикоза были получены нами при исследовании общего эндотоксина грамм-отрицательных бактерий в сыворотке крови больных с ОП, уровень которого возрастал в 1-й группе в 3,7 раза, во 2-й – в 3,9 раза в сравнении с контрольными значениями ($p < 0,001$), но при отсутствии значимости межгрупповых значений показателя при сочетании беременности и ОП (таблица 9).

При определении молекул средней массы (МСМ) – ключевого биохимического маркера эндогенной интоксикации, прослежено увеличение

их содержания в сыворотке крови беременных с ОП в 1-й и 2-й группах – в 1,6 раза относительно нормативных данных 3-й группы ($p < 0,001$) (таблица 9).

Схожая ситуация установлена при вычислении усредненных значений циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при сочетании беременности с ОП, сывороточная концентрация которых у пациенток 1-й и 2-й групп превышала контрольный показатель 3-й группы в 1,7 раза (таблица 9).

Полученные данные наглядно демонстрируют, что возникновение ОП у беременных сопровождается формированием синдрома эндотоксиновой агрессии на фоне усиления иммунопатологических реакций, с увеличением всех изучаемых маркеров эндотоксикоза, которые могут негативно отражаться на развитии беременности и функции маточно-плацентарно-плодового комплекса.

3.2.3. Состояние системы гемостаза у беременных с острым пиелонефритом

Сравнительный анализ исходных параметров гемостазиограммы позволил установить тенденцию к развитию у беременных с ОП гиперкоагуляции при статистически значимом, в сравнении с контрольными значениями, повышении содержания фибриногена (Ф), угнетении фибринолиза, увеличения продуктов паракоагуляции (растворимых комплексов мономеров фибрина – РКМФ), а также количества тромбоцитов, при усилении их агрегационной способности (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительный анализ показателей гемостазиограмм

Исследуемый показатель	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
	М (SD)	М (SD)	М (SD)			
Концентрация фибриногена – Ф (г/л)	4,33 (0,45)	4,49 (0,51)	3,05 (0,63)	0,81	0,01	0,01
Фибринолиз (мин)	18,78 (1,64)	19,24 (1,89)	12,56 (1,17)	0,85	0,002	0,003
Протромбиновый индекс – ПТИ (%)	97,7 (2,12)	98,3 (2,37)	95,7 (1,58)	0,80	0,45	0,34
Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	336,5 (5,7)	340,7 (6,5)	255,9 (4,1)	0,63	<0,001	<0,001
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ 1×10^{-3} М Тма (%)	55,3 (2,4)	57,3 (3,2)	46,8 (2,3)	0,62	0,01	0,01
Активированное парциальное тромбопластиновое время – АПТВ (сек)	28,8 (1,9)	27,4 (1,8)	30,4 (1,6)	0,59	0,52	0,21
Растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ $\times 10^{-2}$ г/л)	9,44 (1,13)	9,83 (1,17)	3,69 (0,25)	0,82	<0,001	<0,001

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп.

При поступлении (до начала лечебных мероприятий) в крови беременных с ОП уровень Ф возрастал в 1,4 раза относительно показателя 3-й группы

($p=0,01$), а время фибринолиза удлинялось и в 1-й, и во 2-й группах в 1,5 раза (таблица 10).

Количество тромбоцитов у пациенток с ОП увеличивалось в 1,3 раза, в сравнении с аналогичным параметром 3-й группы ($p<0,001$), при повышении их агрегационной способности почти на 20% ($p=0,01$) (таблица 10).

Более выраженные изменения при изучении параметров гемостазиограммы были зафиксированы при расчете средних значений концентрации РКМФ, которая у беременных с ОП превышала данные 3-й контрольной группы в 2,6 раза ($p<0,001$).

В то же время, в группах беременных с ОП мы не обнаружили статистически значимых изменений, по отношению к показателям 3-й группы контроля, протромбинового индекса (ПТИ) и продолжительности активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) (таблица 10).

Следует также отметить, что во всех случаях у беременных с ОП основные параметры гемостазиограммы, за исключением содержания продуктов паракоагуляции, находились в пределах референсных значений нормативных данных. При этом полученные результаты в 1-й и 2-й группах по всем изучаемым параметрам системы гемостаза не имели между собой значимых различий, что свидетельствует о сопоставимости их для дальнейшей работы (таблица 10).

Однако, выявленная тенденция к нарушениям гемокоагуляционных свойств крови при возникновении ОП, при сравнении усредненных показателей 1-й и 2-й групп с данными 3-й группой контроля, может создать неблагоприятные условия при дальнейшем пролонгировании беременности, повышая риск различных осложнений гестации.

3.2.4. Синтез стероидных гормонов, пролактина и плацентоспецифических протеинов при остром пиелонефрите в период гестации

Результаты исследования гормонального профиля крови всех беременных по группам отражены в таблице 11.

Таблица 11 – Особенности гормонального гомеостаза у беременных с ОП

Исследуемый показатель	Подгруппы по срокам гестации (нед)	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
Прогестерон (нг/мл)	7,0-11,6	n=10 27,3 (2,4)	n=8 25,6 (2,7)	n=6 29,2 (1,1)	0,85	0,48	0,24
	12,0-15,6	n=8 30,1 (4,5)	n=6 28,3 (5,1)	n=4 37,6 (2,3)*	0,91	0,17	0,14
	16,0-21,6	n=18 47,9 (5,7)*	n=16 49,1 (5,4)*	n=10 54,4 (5,3)*	0,88	0,41	0,49
	22,0-26,6	n=38 76,4 (6,1)*	n=34 74,6 (5,9)*	n=20 83,3 (6,5)*	0,83	0,44	0,33
	27,0-33,0	n=34 105,8 (10,4)*	n=32 108,2 (9,3)*	n=20 115,9 (4,6)*	0,86	0,38	0,46
Эстрадиол (нг/мл)	7,0-11,6	1,79 (0,07)	1,77 (0,06)	1,85 (0,03)	0,75	0,31	0,13
	12,0-15,6	5,90 (0,23)*	5,95 (0,17)*	6,21 (0,05)*	0,86	0,22	0,19
	16,0-21,6	8,79 (0,32)*	8,84 (0,38)*	9,55 (1,22)*	0,92	0,55	0,58
	22,0-26,6	10,13 (0,56)*	10,04 (0,61)	11,73 (1,36)	0,91	0,28	0,26
	27,0-33,0	11,34 (0,58)	11,62 (0,74)	13,17 (1,10)	0,77	0,15	0,25
Кортизол (нг/мл)	7,0-11,6	125,3 (5,1)	128,5 (4,5)	80,3 (3,1)	0,64	<0,001	<0,001
	12,0-15,6	180,3 (7,2)*	175,8 (6,3)*	112,7 (6,4)*	0,65	<0,001	<0,001
	16,0-21,6	285,6 (10,5)*	278,5 (10,1)*	177,4 (8,2)*	0,63	<0,001	<0,001
	22,0-26,6	296,7 (10,8)	305,9 (10,4)	185,8 (8,9)	0,54	<0,001	<0,001
	27,0-33,0	308,0 (11,3)	315,9 (11,0)	196,2 (9,3)	0,62	<0,001	<0,001
ДЭАС (мкг/мл)	7,0-11,6	1,31 (0,03)	1,35 (0,04)	0,84 (0,02)	0,44	<0,001	<0,001
	12,0-15,6	1,29 (0,02)	1,26 (0,03)	0,81 (0,05)	0,42	<0,001	<0,001
	16,0-21,6	1,22 (0,03)	1,19 (0,02)	0,76 (0,03)	0,41	<0,001	<0,001
	22,0-26,6	1,12 (0,03)	1,15 (0,02)	0,72 (0,03)	0,41	<0,001	<0,001
	27,0-33,0	1,03 (0,04)	1,07 (0,03)	0,66 (0,02)	0,43	<0,001	<0,001
Пролактин (нг/мл)	7,0-11,6	31,9 (2,5)	32,5 (2,7)	22,9 (2,1)	0,87	0,02	0,02
	12,0-15,6	70,3 (4,7)*	65,4 (3,2)*	47,4 (2,8)*	0,41	0,002	0,003
	16,0-21,6	97,0 (3,3)*	94,3 (4,1)*	68,3 (3,5)*	0,61	<0,001	<0,001
	22,0-26,6	142,1 (9,9)*	147,3 (11,9)*	103,7 (5,2)*	0,74	0,001	0,001
	27,0-33,0	188,4 (10,8)*	190,1 (11,7)*	139,5 (6,7)*	0,92	<0,001	<0,001

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость в группе при сравнении показателей с предыдущим сроком гестации, $p < 0,05$.

Принимая во внимание известный факт о динамическом изменении синтеза стероидных гормонов и пролактина (Пр) с увеличением сроков

гестации, для получения объективных данных каждая группа беременных была разделена на 5 подгрупп: 7,0-11,6; 12,0-15,6; 16,0-21,6; 22,0-26,6 и 27,0-33,0 недель. Кроме того, для исключения гендерного влияния плода при расчете усредненных значений уровня гормонов в сыворотке крови пациенток, на завершающем этапе работы, после получения всех сведений об исходе беременности, в каждую группу и подгруппу проспективного исследования мы включили равнозначное количество женщин, вынашивающих плодов мужского и женского пола (50 на 50%).

При неосложненном течении беременности в 3-й группе контроля мы наблюдали прогрессирующее увеличение прогестерона (П), эстрадиола (Э), кортизола (К) и Пр, при установлении статистической разницы изучаемых показателей по отношению к диапазону предыдущих сроков гестации во всех подгруппах только при сравнении концентраций П и Пр (таблица 11). Концентрации Э и К по подгруппам, не смотря на повышение усредненных значений гормонов, соответственно, с большим гестационным периодом исследования, имели значимы различия лишь в первой половине беременности – до 21,6 недель. В то же время, уровень дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭАС) в 3-й группе с увеличением срока гестации несколько снижался, при отсутствии статистически значимых отличий полученных значений по подгруппам (таблица 11).

У беременных с ОП при оценке исходного содержания гормонов по подгруппам прослежена схожая ситуация: и в 1-й, и во 2-й группах с ростом гестационного интервала, при первичном обследовании пациенток, сывороточная концентрация П, Э, К и Пр – возрастала, а ДЭАС – незначительно понижалась (таблица 11). Однако, сравнительный анализ исходных данных гормонального профиля крови при возникновении ОП у беременных по отношению к 3-й группе контроля позволил выявить существенное повышение концентраций стрессорных гормонов (К, ДЭАС и Пр) на фоне незначительного снижения П и Э во все изучаемые периоды

гестации (таблица 11). Содержание К и ДЭАС в сыворотке крови женщин с ОП во всех подгруппах увеличивалось в 1,6 раза (на 36-39%), Пр – в 1,4 раза (на 29-30%) в сравнении с аналогичными показателями 3-й группы контроля. При этом уровень П уменьшался в первой половине беременности в 1-й и 2-й группах не более, чем на 10%, после 22-й недели гестации – не более, чем на 4-6% по отношению к нормативным значениям 3-й группы. Снижение концентрации Э при возникновении ОП до 22 недели не превышало 7-8%, а в более поздние сроки беременности – 10-12%, что не имело существенных различий с данными 3-й группы контроля (таблица 11).

Таблица 12 – Особенности синтеза плацентоспецифических протеинов у беременных с ОП

Исследуемый показатель	Подгруппы по срокам гестации (нед)	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
ПАМГ-1 (нГ/мл)	7,0-11,6	n=10 52,9 (2,3)	n=8 54,5 (2,7)	n=6 36,3 (2,1)	0,66	<0,001	<0,001
	12,0-15,6	n=8 91,7 (4,8)* p<0,001	n=6 93,3 (4,6)* p<0,001	n=4 62,4 (5,3)* p=0,003	0,81	0,003	0,003
	16,0-21,6	n=18 107,5 (6,5) p=0,06	n=16 109,7 (6,2) p=0,05	n=10 73,1 (5,8) p=0,20	0,81	<0,001	<0,001
	22,0-26,6	n=38 118,4 (5,7) p=0,21	n=34 116,1 (6,8) p=0,49	n=20 79,0 (6,2) p=0,50	0,80	<0,001	<0,001
	27,0-33,0	n=34 125,8 (6,9) p=0,41	n=32 122,6 (7,3) p=0,52	n=20 83,4 (6,5) p=0,63	0,75	<0,001	<0,001
ТБГ (мкг/мл)	7,0-11,6	24,9 (1,3)	24,6 (1,5)	28,4 (2,3)	0,88	0,21	0,19
	12,0-15,6	72,8 (6,4)* p<0,001	71,9 (6,8)* p<0,001	82,8 (6,6)* p<0,001	0,92	0,30	0,29
	16,0-21,6	109,1 (8,6)* p=0,003	107,8 (8,3)* p=0,003	124,2 (7,1)* p=0,001	0,91	0,19	0,15
	22,0-26,6	137,2 (9,5)* p=0,03	139,1 (8,9)* p=0,01	158,0 (8,4)* p=0,01	0,88	0,11	0,13
	27,0-33,0	170,4 (10,3)* p=0,02	168,2 (10,4)* p=0,04	193,9 (10,5)* p=0,01	0,88	0,12	0,09

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп; * – статистическая значимость в группе при сравнении показателей с предыдущим сроком гестации, $p < 0,05$.

При определении плацентоспецифических протеинов в подгруппах

женщин с неосложненным течением гестации констатировано постепенное возрастание плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1 – специфического маркера материнской части плаценты) и трофобластического бета-1-гликопротеина (ТБГ – маркера плодовой части плаценты) в сыворотке крови (таблица 12).

Но значимые различия усредненных значений изучаемых белков по отношению к предыдущему периоду гестации получены во всех подгруппах только при сравнении уровней ТБГ. Статистически значимое повышение ПАМГ-1 в 3-й группе контроля получено лишь во второй подгруппе с гестационным интервалом 12,0-15,6 недель (таблица 12).

Аналогичная ситуация динамического изменения синтеза гравидарных белков по подгруппам с увеличением сроков гестации прослежена при сочетании беременности с ОП. При этом исходные концентрации ПАМГ-1 в 1-й и 2-й группах превышали данные 3-й группы контроля в 1,5 раза (на 32-34%), а содержание ТБГ незначительно снижалось (не более 12-13%) по отношению к контрольным показателям (таблица 12).

Следует также отметить, что при сравнении усредненных значений результатов исследования содержания стероидных гормонов, ПР и гравидарных белков статистической разницы полученных данных в 1-й и 2-й группах при всех сроках гестации не установлено (таблицы 11-12).

В то же время, выявленные изменения продукции стероидных гормонов и Пр у беременных при возникновении ОП (повышение уровней стрессорных гормонов Пр, К и ДЭАС в ответ на развитие болевого синдрома и стресса, связанных с урологической патологией, на фоне четкой тенденции к снижению П и Э) наглядно отражают формирование плацентарной дисфункции, что подтверждается и десинхронизацией биосинтеза плацентоспецифических протеинов (увеличение ПАМГ-1 при незначительном снижении ТБГ).

3.2.5. Результаты ультразвукового исследования и доплерометрии

Расширенное ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерометрией проводилось всем беременным с ОП при поступлении в стационар для получения исходных показателей.

Выполнение двухмерной эхографии при первичном обследовании пациенток позволяло оценить акушерскую ситуацию в целом: установить срок беременности и соответствие размеров эмбриона и плода сроку гестации; диагностировать или исключить маркеры хромосомных аномалий развития плода и urgentные состояния; измерить длину шейки матки; определить локализацию, толщину и степень зрелости плаценты; количество околоплодных вод.

В каждой группе женщин, для объективной оценки параметров эхографии и доплерометрии, с учетом их динамических изменений при увеличении сроков беременности, были выделены 5 подгрупп: 7,0-11,6; 12,0-15,6; 16,0-21,6; 22,0-26,6 и 27,0-33,0 недель.

Сравнительный анализ исходных усредненных показателей фетометрии у беременных с неосложненным течением и при сочетании с ОП при всех гестационных интервалах не показал существование статистически значимых межгрупповых различий исследуемых параметров (таблица 13).

В каждом наблюдении у пациенток с ОП размеры эмбриона или плода соответствовали гестационному сроку, задержки роста плода (ЗРП) не зафиксировано ни в одном случае.

Кроме того, у всех беременных с ОП, в связи с наличием болевого синдрома, при первичном ультразвуковом обследовании была исключена urgentная акушерская патология (отслойка плодного яйца/ плаценты, несостоятельность рубца на матке) и острые хирургические заболевания (аппендицит, холецистит, панкреатит), требующие оказания экстренной

медицинской помощи, с привлечением специалистов акушерско-гинекологического или хирургического профилей.

Таблица 13 – Результаты двухмерной сонографии: эмбрио- и фетометрии у беременных в группах

Исследуемый показатель	Подгруппы по срокам гестации (нед)	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
Копчико-теменной размер (мм)	7,0-11,6	n=10 24,2 (12,5)	n=8 22,6 (15,3)	n=6 27,8 (14,2)	0,94	0,85	0,81
Бипариетальный размер (мм)	12,0-15,6	n=8 25,5 (4,2)	n=6 26,0 (4,7)	n=4 27,1 (3,8)	0,94	0,78	0,86
	16,0-21,6	n=18 40,9 (4,9)	n=16 42,4 (5,1)	n=10 44,5 (4,6)	0,83	0,60	0,76
	22,0-26,6	n=38 61,8 (5,0)	n=34 60,3 (5,4)	n=20 61,6 (5,3)	0,84	0,98	0,86
	27,0-33,0	n=34 78,3 (5,1)	n=32 77,8 (5,8)	n=20 79,2 (5,7)	0,95	0,91	0,86
Лобно-затылочный размер (мм)	12,0-15,6	33,6 (1,4)	34,5 (1,7)	35,3 (3,2)	0,69	0,64	0,83
	16,0-21,6	52,9 (5,3)	53,1 (4,2)	55,7 (4,5)	0,98	0,69	0,68
	22,0-26,6	76,2 (5,7)	75,7 (6,0)	77,0 (5,9)	0,95	0,92	0,88
	27,0-33,0	94,3 (4,6)	93,8 (5,4)	96,4 (5,1)	0,94	0,76	0,73
Окружность головы (мм)	12,0-15,6	100,8 (6,1)	103,2 (7,7)	107,5 (8,3)	0,81	0,53	0,72
	16,0-21,6	152,7 (16,2)	156,3 (15,9)	162,6 (14,7)	0,88	0,65	0,77
	22,0-26,6	220,2 (11,8)	215,6 (11,5)	229,3 (13,2)	0,78	0,61	0,44
	27,0-33,0	270,5 (16,3)	263,7 (16,6)	287,7 (15,6)	0,77	0,45	0,30
Окружность живота (мм)	12,0-15,6	72,9 (6,9)	75,3 (7,2)	78,4 (6,9)	0,81	0,59	0,76
	16,0-21,6	118,6 (11,7)	121,1 (11,0)	126,6 (10,3)	0,88	0,61	0,72
	22,0-26,6	175,1 (12,6)	169,5 (14,3)	186,2 (13,7)	0,77	0,55	0,40
	27,0-33,0	229,3 (19,4)	233,4 (18,7)	241,9 (17,2)	0,88	0,63	0,74
Плечевая кость (мм)	12,0-15,6	11,9 (2,5)	12,5 (2,3)	13,8 (2,1)	0,86	0,57	0,69
	16,0-21,6	24,7 (3,6)	25,6 (4,2)	26,4 (4,5)	0,87	0,77	0,90
	22,0-26,6	38,5 (4,2)	37,9 (3,9)	40,7 (3,8)	0,92	0,70	0,61
	27,0-33,0	49,4 (3,6)	50,1 (3,2)	51,5 (4,0)	0,89	0,70	0,79
Бедренная кость (мм)	12,0-15,6	13,0 (2,3)	13,6 (2,1)	14,9 (2,4)	0,85	0,58	0,70
	16,0-21,6	26,8 (5,7)	27,4 (5,3)	28,6 (4,7)	0,94	0,81	0,87
	22,0-26,6	43,6 (3,8)	42,7 (3,4)	44,2 (2,1)	0,86	0,89	0,71
	27,0-33,0	53,9 (3,3)	55,2 (4,0)	57,3 (4,5)	0,80	0,55	0,73

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп.

При изучении особенностей локализации трофобласта/ плаценты при сочетании ОП и беременности прослежено некоторое увеличение частоты локализации по задней стенке матки в 1-й и 2-й группах, в сравнении с удельным весом его/ ее расположения по передней стенке, и значимое (1-я

группа – в 1,6-1,7 раза; 2-я – 1,6-1,9 раза) – по отношению к другим вариантам визуализации трофобласта/ плаценты внутри этих групп (рисунок 17, таблица 14). При этом статистической разницы полученных значений этого параметра между всеми группами не выявлено (таблица 14).

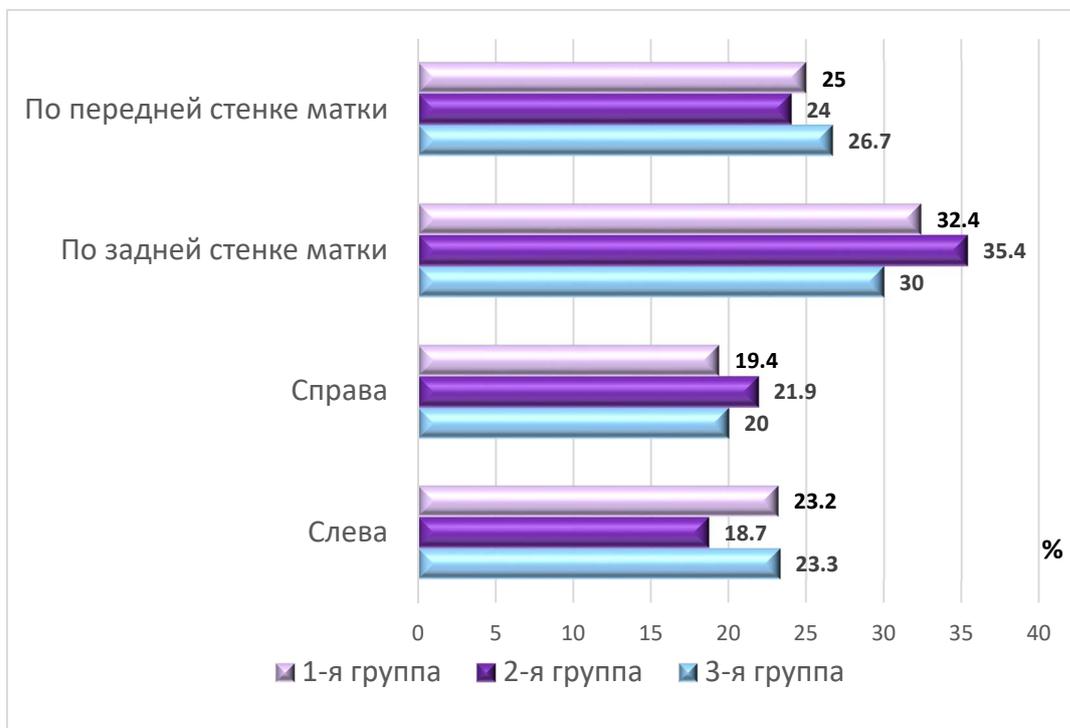


Рисунок 17. Особенности локализации трофобласта/ плаценты в группах.

Ультразвуковые признаки визуализации низкого прикрепления или предлежания плаценты после 16-й недели гестации, а также преждевременного созревания плаценты (ПСП) при первичном осмотре не зафиксированы ни у одной беременной из групп проспективного исследования. Во всех случаях структура и толщина плаценты в группах соответствовали нормативным данным, с учетом гестационного срока.

В то же время, при сравнении усредненных значений результатов расчета толщины плаценты в подгруппах мы обнаружили тенденцию к незначительному повышению показателя в группах пациенток с ОП, при отсутствии существенных отличий от контрольных величин 3-й группы (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты плацентометрии, расчета индекса амниотической жидкости и цервикометрии у беременных в группах

Исследуемые показатели		Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		n (%)	n (%)	n (%)			
Локализация трофобласта/ плаценты	передняя стенка	29 (26,9) $p=0,30$	23 (24,0) $p=0,06$	16 (26,7) $p=0,69$	0,52	0,98	0,60
	задняя стенка	36 (33,3)	34 (35,4)	18 (30,0)	0,76	0,66	0,49
	справа	21 (19,4)* $p=0,02$	21 (21,9)* $p=0,04$	12 (20,0) $p=0,21$	0,67	0,93	0,78
	слева	22 (20,4)* $p=0,03$	18 (18,7)* $p=0,01$	14 (23,3) $p=0,41$	0,77	0,65	0,49
	Подгруппы по срокам гестации (нед)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
Толщина плаценты (мм)	16,0-21,6	n=18 19,3 (2,2)	n=16 19,9 (2,8)	n=10 17,2 (2,5)	0,87	0,54	0,50
	22,0-26,6	n=38 25,8 (2,6)	n=34 26,4 (2,2)	n=20 24,5 (2,7)	0,86	0,73	0,59
	27,0-33,0	n=34 30,6 (1,5)	n=32 31,5 (1,4)	n=20 29,8 (2,3)	0,66	0,77	0,53
Индекс амниотической жидкости, см	16,0-21,6	15,7 (2,9)	16,2 (3,1)	13,2 (3,7)	0,91	0,61	0,55
	22,0-26,6	16,4 (3,0)	17,6 (3,7)	14,9 (4,2)	0,80	0,77	0,63
	27,0-33,0	17,5 (4,8)	18,3 (4,2)	15,1 (4,4)	0,90	0,71	0,60
Длина шейки матки (мм)		36,6 (2,4)	35,4 (2,1)	38,4 (1,8)	0,71	0,55	0,28

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;
* – статистическая значимость в группе при сравнении показателей с частотой локализации трофобласта/ плаценты по задней стенке матки, $p < 0,05$.

Схожая ситуация наблюдалась при сравнительном анализе среднего индекса амниотической жидкости (ИАЖ) в группах (таблица 14). Некоторое увеличение данного параметра при всех сроках гестации по отношению к контрольным величинам 3-й группы можно объяснить адаптивной реакцией маточно-плодово-плацентарного комплекса в ответ на развитие воспалительного процесса мочевыделительной системы. Однако, следует признать, что при оценке объема околоплодных вод ни в одной из групп беременных с ОП исходно мы не диагностировали явных случаев маловодия или многоводия.

Расчет усредненных значений длины шейки матки (при цервикометрии) в группах пациенток с ОП также не показал наличие существенных различий данного параметра ни между 1-й и 2-й группами, ни с нормативным показателем 3-й группы, что свидетельствовало об исходном отсутствии ультразвуковых маркеров угрозы прерывания беременности при госпитализации женщин с ОП в урологические отделения стационара (таблица 14).

При изучении исходных параметров доплерометрии по протоколам УЗИ в артериях пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода у всех беременных, начиная с 20 недели гестации, мы не выявили отклонений от референсных интервалов физиологической нормы.

Нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК) Ia степени (в маточных артериях) при первичном осмотре в группах беременных с ОП установлены в единичных наблюдениях ($p^{1-2}=0,85$), что не имело статистической разницы с 3-й группой контроля: 1-я группа – 5/108 (4,6%) ($p^{1-3}=0,09$); 2-я – 5/96 (5,2%) ($p^{2-3}=0,07$). Учитывая отсутствие выраженных нарушений маточной гемодинамики у большинства беременных с ОП, для дальнейшей статистической обработки нами были использовали усредненные параметры систоло-диастолического отношения (C/D), пульсационного индекса (PI) и индекса резистентности (IR) между правой и левой маточными артериями.

Сравнительный анализ полученных результатов позволил установить значительное повышение (в 1,3 раза) всех изучаемых индексов периферического сопротивления маточных сосудов при первичном обследовании беременных с ОП – C/D, PI, и IR возрастали, в среднем, на 18-22% по всем подгруппам, с учетом гестационных сроков, по отношению к аналогичным показателям 3-й контрольной группы (таблица 15).

При этом усредненные параметры гемодинамики маточных артерий в 1-й и 2-й группах при всех гестационных периодах между собой не имели

существенной разницы и не выходили за пределы диапазона нормативных значений, характерных для физиологического течения беременности.

Таблица 15 – Параметры доплерометрии в маточных артериях в группах

Исследуемый показатель	Подгруппы по срокам гестации (нед)	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
C/D	7,0-11,6	n=10 6,32 (0,45)	n=8 6,07 (0,35)	n=6 5,10 (0,04)	0,67	0,02	0,02
	12,0-15,6	n=8 3,95 (0,11)	n=6 4,01 (0,15)	n=4 3,21 (0,03)	0,75	<0,001	0,001
	16,0-21,6	n=18 2,55 (0,06)	n=16 2,57 (0,08)	n=10 2,04 (0,05)	0,84	<0,001	<0,001
	22,0-26,6	n=38 2,13 (0,05)	n=34 2,24 (0,06)	n=20 1,82 (0,04)	0,16	<0,001	<0,001
	27,0-33,0	n=34 2,09 (0,04)	n=32 2,16 (0,05)	n=20 1,73 (0,02)	0,28	<0,001	<0,001
PI	7,0-11,6	3,51 (0,20)	3,43 (0,16)	2,75 (0,13)	0,76	0,01	0,01
	12,0-15,6	1,93 (0,04)	1,96 (0,06)	1,56 (0,10)	0,69	0,01	0,01
	16,0-21,6	1,66 (0,03)	1,68 (0,05)	1,33 (0,08)	0,73	0,001	0,001
	22,0-26,6	1,45 (0,04)	1,48 (0,06)	1,18 (0,12)	0,68	0,04	0,03
	27,0-33,0	1,30 (0,05)	1,35 (0,04)	1,07 (0,05)	0,44	0,003	<0,001
IR	7,0-11,6	0,91 (0,05)	0,87 (0,03)	0,73 (0,04)	0,50	0,01	0,02
	12,0-15,6	0,74 (0,03)	0,78 (0,04)	0,61 (0,03)	0,44	0,01	0,01
	16,0-21,6	0,64 (0,04)	0,66 (0,05)	0,52 (0,02)	0,76	0,01	0,02
	22,0-26,6	0,59 (0,02)	0,61 (0,03)	0,48 (0,03)	0,58	0,004	0,003
	27,0-33,0	0,52 (0,02)	0,56 (0,04)	0,45 (0,02)	0,38	0,02	0,02

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп.

Таким образом, выявленные особенности двухмерной сонографии и доплерометрии маточно-плодово-плацентарного комплекса при возникновении ОП при беременности свидетельствуют о появлении характерной тенденции к нарушениям гемодинамики в маточных артериях (при статистически значимом увеличении качественных параметров C/D, PI, и IR – в 1,3 раза), что может, в дальнейшем, оказать отрицательное влияние на течение и исход гестационного процесса.

3.3. Корреляционный анализ маркеров эндотоксикоза, параметров гемостазиограммы, гормонов и индекса резистентности маточных артерий

После получения результатов первичного обследования беременных мы провели корреляционный анализ (для непараметрических методов), с расчетом рангового критерия корреляции Спирмена (R), с целью изучения особенностей взаимоотношений между изучаемыми параметрами, получения конкретных математических зависимостей, установления направленности и силы связи, которые позволили бы нам доказать степень влияния гормональной дисфункции, коагуляционных расстройств и избыточного накопления маркеров эндотоксикоза на интенсивность развития гемодинамических нарушений в маточных артериях при возникновении ОП у беременных.

Принимая во внимание монологичность констатированных изменений качественных параметров доплерометрии маточной гемодинамики у беременных с ОП, для осуществления статистической обработки данных на этом этапе, помимо полученных при первичном обследовании величин ЛИИ, общего эндотоксина, МСМ, ЦИК, параметров гемостазиограммы, стероидных гормонов и ПР, мы взяли средние величины IR между правой и левой маточными артериями.

При оценке особенностей взаимоотношений уровней маркеров эндогенной интоксикации с параметром доплерометрии (таблица 16) при неосложненном течении гестации в 3-й группе мы зафиксировали наличие лишь слабых и ненадежных коррелятивных связей (коэффициенты не превышали 0,196), что, по нашему мнению, обусловлено возможностью здорового организма беременной сохранить широкий диапазон различных ответных реакций на возникновение любого воспалительного процесса.

В группах пациенток с ОП прослежено возрастание коэффициентов корреляции: прямая зависимость средней силы (заметная сила связи) имела

место между IR маточных артерий с ЛИИ, содержанием МСМ и ЦИК ($p < 0,02$), усиление корреляционной связи отмечено между параметром доплерометрии и концентрацией общего эндотоксина (высокая сила связи по шкале Чеддока; $p < 0,001$) (таблица 16).

Таблица 16 – Результаты корреляционного анализа между маркерами эндотоксикоза и индексом резистентности маточных артерий в группах

Исследуемые параметры	1-я СТ (n=108)		2-я СТ+ПП (n=96)		3-я КГ (n=60)	
	r	критерий достоверности	r	критерий достоверности	r	критерий достоверности
IR → ЛИИ	0,521	3,126	0,523	3,129	0,173	0,841
IR → Эндотоксин	0,745	4,213	0,747	4,216	0,196	0,966
IR → МСМ	0,510	2,578	0,514	2,610	0,142	0,527
IR → ЦИК	0,496	2,344	0,452	2,351	0,151	0,632

Данные корреляционного анализа IR с параметрами гемостазиограмм показали отсутствие сильных и средних зависимостей в 3-й группе контроля (таблица 17).

Таблица 17 – Результаты корреляционного анализа между параметрами гемостазиограммы и индексом резистентности маточных артерий в группах

Исследуемые параметры	1-я СТ (n=108)		2-я СТ+ПП (n=96)		3-я КГ (n=60)	
	r	критерий достоверности	r	критерий достоверности	r	критерий достоверности
IR → Фибриноген	0,512	3,216	0,520	3,221	0,126	0,405
IR → Фибринолиз	0,545	3,564	0,562	3,594	0,179	0,848
IR → ПТИ	0,233	0,642	0,236	0,653	0,156	0,624
IR → Тромбоциты	0,509	3,198	0,511	3,205	0,165	0,827
IR → Агрегация тромбоцитов	0,416	2,273	0,419	2,279	0,132	0,527
IR → АПТВ	-0,235	0,683	-0,240	0,688	0,203	0,972
IR → РКМФ	0,739	4,152	0,742	4,161	0,138	0,573

При сочетании беременности и ОП слабые взаимоотношения определялись только между IR и значением ПТИ, а также величиной АПТВ с изменением направления корреляции. В то же время и в 1-й, и во 2-й группах обнаружено значимое усиление связи параметра маточной гемодинамики с уровнем Φ ($p < 0,02$), продолжительностью фибринолиза ($p < 0,02$), количеством тромбоцитов ($p < 0,02$) и их способностью к агрегации ($p < 0,05$). Самые тесные прямые зависимости IR в группах беременных с ОП выявлены с содержанием РКМФ (высокая сила связи по шкале Чеддока; $p < 0,001$) (таблица 17).

Расчет коэффициентов корреляции между параметром доплерометрии и сывороточными концентрациями гормонов в группах беременных с ОП позволил установить невыраженную обратную зависимость IR и Э (слабой силы), с незначительным усилением отрицательной связи IR с содержанием П (умеренная сила связи) (таблица 18). Увеличение силы прямой связи IR фиксировано с уровнями стрессорных гормонов (с К и ДЭАС – заметная, $p < 0,02$; с Пр – умеренная по шкале Чеддока, $p < 0,05$). В 3-й группе контроля между стероидными гормонами, Пр и IR были зафиксированы лишь низкие значения коэффициентов, отражающие слабую силу связи между признаками.

Таблица 18 – Результаты корреляционного анализа между содержанием гормонов и индексом резистентности маточных артерий в группах

Исследуемые параметры	1-я СТ (n=108)		2-я СТ+ПП (n=96)		3-я КГ (n=60)	
	r	критерий достоверности	r	критерий достоверности	r	критерий достоверности
IR → Прогестерон	-0,369	2,106	-0,371	2,112	-0,103	0,319
IR → Эстрадиол	-0,253	1,523	-0,253	1,523	0,156	0,624
IR → Кортизол	0,564	3,681	0,559	3,677	0,207	0,975
IR → ДЭАС	0,542	3,528	0,546	3,530	0,184	0,853
IR → Пролактин	0,495	3,245	0,495	3,245	0,258	1,612

Результаты корреляционного анализа и выявленный характер взаимоотношений между изучаемыми параметрами при сочетании

беременности с ОП наглядно демонстрируют значимое влияние избыточного накопления маркеров эндотоксикоза, гиперкоагуляции и стрессорных гормонов на интенсивность изменений показателя сопротивления в маточных артериях, с установлением прямых средних и сильных зависимостей, что может способствовать прогрессированию плацентарной дисфункции. В то же время, обнаружение умеренной обратной связи IR с уровнем П позволило нам предположить, что одним из возможных патогенетических механизмов коррекции гемодинамических НМПК, помимо устранения основного источника воспалительной реакции – купирования ОП при проведении стандартной терапии у беременных, может стать дополнительное назначение ПП.

3.4. Научное обоснование использования препаратов прогестерона для коррекции плацентарной дисфункции при остром пиелонефрите

Бесспорным фактом при лечении беременных с ОП является купирование клинических проявлений урологической патологии путем назначения эмпирической антибактериальной терапии и проведения мероприятий по восстановлению адекватного оттока мочи из почки, детально представленных в клинических рекомендациях МЗ РФ, с целью устранения микробного возбудителя – основной причины воспалительной реакции в почках, приводящих к патологическим изменениям гомеостаза и нарушениям уродинамики. В то же время, полученные результаты изучения особенностей функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях ОП и данные корреляционного анализа между исследуемыми параметрами предоставили нам возможность обосновать необходимость и целесообразность дополнительного назначения препаратов прогестерона (ПП) для коррекции гормональной дисфункции и гемодинамических нарушений в маточных артериях, оценке эффективности применения которых, в комплексе общепринятого лечения ОП, мы посвятили III этап исследования.

3.4.1. Динамика клинических симптомов и контроль бактериурии при лечении беременных с острым пиелонефритом

Оценку клинических симптомов ОП у пациенток 1-й и 2-й групп осуществляли по срокам нормализации температуры тела и купирования болевого синдрома, длительности стационарного лечения в урологическом отделении и частоте перевода в отделения акушерско-гинекологического профиля, в связи с диагностикой осложнений гестации.

При контроле за состоянием беременных при лечении ОП было установлено, что динамика сохранения температурной реакции организма в 1-

й и 2-й группах не имела существенных различий (таблица 19). На 2-е сутки субфебрильная температура тела зафиксирована лишь у семи пациенток в 1-й группе и двух – во 2-й ($p=0,13$).

Таблица 19 – Динамика купирования клинических симптомов в зависимости от способа лечения беременных с ОП

Исследуемый показатель	Период наблюдения и контроля	Группы беременных		χ^2	p^{1-2}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)		
		n (%)	n (%)		
Гипертермия	исходно	64 (59,3)	59 (61,5)*	0,10	0,75
	2-е сутки лечения	7 (6,5)* $p<0,001$	2 (2,1)* $p<0,001$	2,33	0,13
	3-и сутки лечения	0 (0,0)* $p<0,001$	0 (0,0)* $p<0,001$	NaN	1,0
Болевой синдром	исходно	108 (100,0)	96 (100,0)	NaN	1,0
	2-е сутки лечения	89 (82,4)* $p<0,001$	41 (42,7)* $p<0,001$	34,65	<0,001
	3-и сутки лечения	68 (63,0)* $p<0,001$	30 (31,3)* $p<0,001$	20,48	<0,001
	5-е сутки лечения	34 (31,5)* $p<0,001$	0 (0,0)* $p<0,001$	36,27	<0,001
	7-10-е сутки лечения	12 (11,1)* $p<0,001$	0 (0,0)* $p<0,001$	11,33	0,002
Дизурические проявления	исходно	35 (32,4)	32 (33,3)	0,02	0,89
	2-е сутки лечения	5 (4,6)* $p<0,001$	0 (0,0)* $p<0,001$	4,56	0,03
	3-и сутки лечения	0 (0,0)* $p<0,001$	0 (0,0)* $p<0,001$	NaN	1,0

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп при использовании критерия хи-квадрат; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп; * – статистическая значимость при сравнении показателей в группе в динамике лечения ОП с исходными данными, при использовании критерия хи-квадрат, NaN – Нечисло (от англ. Not-a-Number) — одно из особых состояний числа с плавающей запятой.

В то же время, дизурические проявления на 2-е сутки лечения ОП сохранялись только в 1-й группе, что имело значимые различия по отношению к показателю 2-й группы (таблица 19).

Похожая ситуация наблюдалась при сравнительной оценке сроков купирования болевого синдрома. Во 2-й группе удельный вес женщин, которые отметили сохранение боли в поясничной области, был значительно ниже значений 1-й группы и на 2-е, и на 3-и сутки проведения лечебных мероприятий практически в 2-3 раза (рисунок 18, таблица 19). При этом к 5-м

суткам стационарного лечения ни одна из беременных 2-й группы не предъявляла жалобы на сохранение болевого синдрома какой-либо локализации, а в 1-й группе к этому моменту почти у трети больных зафиксировано появление боли в низу живота, что потребовало дополнительного обследования, назначения лекарственных препаратов (спазмолитиков, препаратов прогестерона или токолитиков, в зависимости от сроков гестации и акушерской ситуации) и, в некоторых случаях – по показаниям, в период от 7-х до 10-х суток от начала лечения ОП, перевода в отделения акушерско-гинекологического профиля, в связи с клиникой угрожающего выкидыша или преждевременных родов (11,1%).

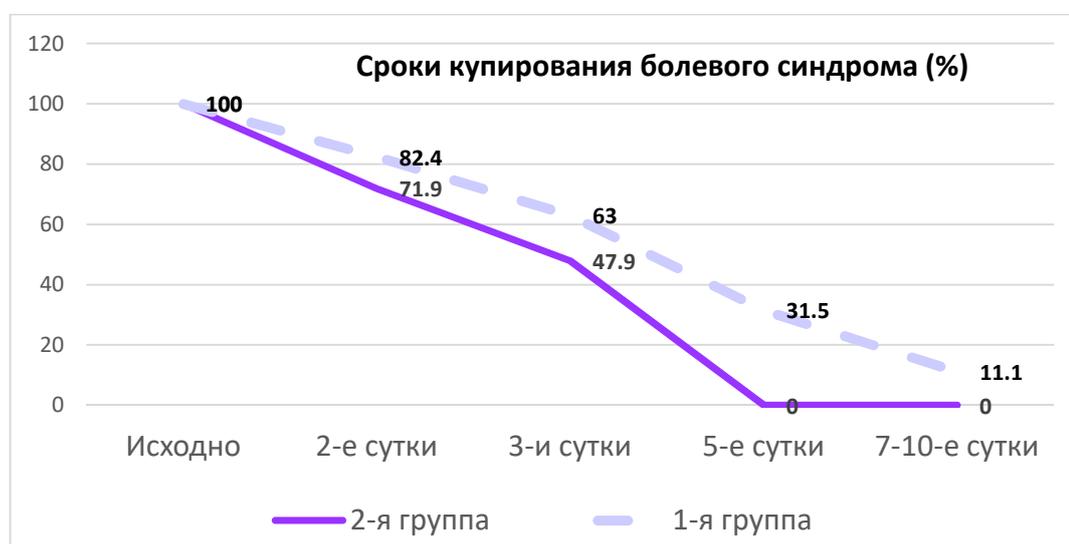


Рисунок 18. Динамика купирования болевого синдрома в группах беременных с острым пиелонефритом.

Результаты лабораторного контроля в динамике стационарного и амбулаторного (после выписки) этапов лечения беременных с ОП (на 2-3-и сутки и спустя 1-2 недели) были сопоставимы: на 2-3-и сутки в обеих группах прослеживалось снижение лейкоцитурии и протеинурии в общем анализе мочи, элиминирование бактериурии, как в общем клиническом анализе (спустя 48-72 часа, 1-2 недели от начала эмпирической антибактериальной терапии), так и по заключениям микробиологического исследования мочи (через 7-10 дней, по завершении курса приема антибактериальных препаратов) (таблица 20).

Таблица 20 – Динамика контроля бактериурии в зависимости от способа лечения беременных с ОП

Исследуемый показатель	Период наблюдения и контроля	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		n (%)	n (%)	n (%)			
Отрицательный результат	исходно	26 (24,1)	22 (22,9)	60 (100,0)	0,74	<0,001	<0,001
	7-10-е сутки лечения	108 (100,0)* p<0,001	96 (100,0)* p<0,001		1,0	1,0	1,0
	через 2-4 недели	98 (90,7)* p<0,001	96 (100,0)* p<0,001		0,003	0,02	1,0
	спустя 1 месяц и более	80 (74,1)* p<0,001	91 (94,8)* p<0,001		<0,001	<0,001	0,07
Положительный результат	исходно	82 (75,9)	74 (77,1)	0 (0,0)	0,71	<0,001	<0,001
	7-10-е сутки лечения	0 (0,0)* p<0,001	0 (0,0)* p<0,001		1,0	1,0	1,0
	через 2-4 недели	10 (9,3)* p<0,001	0 (0,0)* p<0,001		0,003	0,02	1,0
	спустя 1 месяц и более	28 (25,9)* p<0,001	5 (5,2)* p<0,001		<0,001	<0,001	0,07
Динамика выделения уропатогенов при лечении ОП у беременных							
<i>Escherichia coli</i>	исходно	46 (56,1)	43 (58,1)	0 (0,0)	0,80	<0,001	<0,001
	после лечения	17 (60,7)* p<0,001	3 (60,0)* p<0,001		0,003	0,002	0,26
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	исходно	15 (18,3)	13 (17,6)	0 (0,0)	0,91	<0,001	<0,001
	после лечения	6 (21,4)* p=0,04	1 (20,0)* p<0,001		0,08	0,06	0,43
<i>Enterococcus faecalis</i>	исходно	8 (9,8)	8 (10,8)	0 (0,0)	0,83	0,01	0,01
	после лечения	1 (3,6)* p=0,02	1 (20,0)* p=0,02		0,93	0,46	0,43
<i>Proteus spp.</i>	исходно	6 (7,3)	5 (6,8)	0 (0,0)	0,89	0,03	0,04
	после лечения	2 (7,1) p=0,15	0 (0,0)* p=0,004		0,18	0,29	1,0
<i>Enterobacter</i>	исходно	4 (4,9)	3 (4,0)	0 (0,0)	0,80	0,08	0,12
	после лечения	1 (3,6) p=0,18	0 (0,0) p=0,08		0,35	0,46	1,0
<i>Staphilococcus spp.</i>	исходно	3 (3,6)	2 (2,7)	0 (0,0)	0,74	0,14	0,20
	после лечения	1 (3,6) p=0,31	0 (0,0) p=0,16		0,35	0,46	1,0
Всего выявлено уропатогенов	исходно	82 (75,9)	74 (77,1)	0 (0,0)			
	после лечения	28 (25,9) p<0,001	5 (5,2) p<0,001				

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп при использовании критерия хи-квадрат; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп; * – статистическая значимость при сравнении показателей в группе в динамике лечения ОП с исходными данными, при использовании критерия хи-квадрат.

Вместе с тем, при повторном обследовании беременных спустя 2-4 недели после купирования симптомов ОП, положительные результаты посевов мочи, без клинических проявлений рецидива заболевания почек, констатированы у 10 женщин, а спустя 1 месяц и более (до момента родоразрешения), по заключениям культурального исследования мочи, суммарно, частота диагностики бессимптомной бактериурии в 1-й группе достигала уже 25,9% (против 5,2% – во 2-й группе, $p < 0,001$) (таблица 20). Наиболее частым представителем положительных результатов бактериологического исследования мочи после лечения ОП у беременных и в 1-й, и во 2-й группах оставалась *Escherichia coli* – более 60% по отношению к частоте выявления в динамике других уропатогенов (*Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*). Необходимо отметить, что сравнительный анализ удельного веса обнаружения этих бактерий в динамике и в 1-й, и во 2-й группах, при контроле после купирования первого эпизода ОП у беременных, с исходными данными показал существенные различия (таблица 20). В то время, как частота выделения редко встречаемых микроорганизмов (*Proteus spp.*, *Enterobacter* и *Staphilococcus spp.*) при положительных посевах мочи оставался практически неизменным.

При контроле уросонорафии нарушения уродинамики у пациенток 1-й и 2-й групп в период лечения ОП и перед выпиской из стационара не визуализировались. Мочеточниковые стенты у беременных обеих групп, установленные по показаниям в конце 1-х или на 2-е сутки от начала лечения ОП, функционировали удовлетворительно. Какого-либо негативного влияния препаратов прогестерона на структуру и функцию органов мочевыделительной системы у беременных 2-й группы мы не зафиксировали. Детальный анализ параметров УЗИ почек, мочеточников и мочевого пузыря в процессе лечения беременных с ОП не был включен в задачи настоящей работы, но это направление может стать перспективным для дальнейших исследований.

Сроки пребывания беременных в условиях урологических отделений варьировали от 5 до 11 дней, средняя продолжительность в 1-й группе составила 9,7 (1,3) дней, во 2-й – 6,3 (0,7) дней ($p=0,02$). При этом 12 женщин из 1-й группы (11,1%) на 7-10-е сутки были переведены для дальнейшего лечения в отделения акушерско-гинекологического профиля, в связи с клиникой угрожающего выкидыша или преждевременных родов. Во 2-й группе все пациентки выписывались домой под наблюдение уролога и акушера-гинеколога.

При дальнейшем наблюдении за беременными после выписки из стационара до родоразрешения, рецидив ОП с повторной госпитализацией в урологическое отделение зафиксирован у 22 женщин из 1-й группы (20,4%) и четырех – из 2-й (4,2%), что имело статистически значимую разницу полученных величин ($\chi^2 = 11,99$, $p<0,001$; RR 4,89 95%ДИ 1,75;13,68) по частоте возникновения повторных симптомов заболевания (в 5 раз).

Представленные в этом разделе данные наглядно убеждают нас в том, что длительное применение ПП после купирования клинико-лабораторных симптомов ОП не повышает вероятность развития рецидива заболевания почек, несмотря на существующее мнение о влиянии гестагенов на перистальтику и тонус мочевыводящих путей, дополнительно создающих риск реинфекции. Кроме того, раннее назначение ПП в комплексе лечения ОП способствует более быстрому купированию болевого синдрома и дизурических расстройств, за счет добавочного спазмолитического эффекта, предотвращает появление клинической картины угрожающего прерывания беременности, что значительно сокращает (в 1,5 раза) сроки стационарного пребывания больных.

3.4.2. Динамика исследования маркеров эндотоксикоза на фоне лечения острого пиелонефрита у беременных

Динамический контроль общего анализа крови, с расчетом ЛИИ и изучение показателей эндогенной интоксикации выполняли на 4-5-е и 8-9-е сутки лечения ОП. При определении в динамике лабораторных критериев анемии мы обнаружили стабильное уменьшение частоты встречаемости данной патологии у беременных с ОП во все сроки обследования на фоне проводимых лечебных мероприятий: на 4-5-е сутки удельный вес анемии легкой степени снижался в 1-й группе до 21,3% (n=23), во 2-й – до 19,8% (n=19) ($p^{1-2}=0,79$), а на 8-9-е сутки – соответственно, до 13,9% (n=15) и 7,3% (n=7) (рисунок 19).

Несмотря на превышение данного параметра на 8-9-е сутки в 1-й группе в 1,9 раза по отношению к аналогичному значению во 2-й группе, статистически значимой межгрупповой разницы мы не выявили ($p^{1-2}=0,13$).

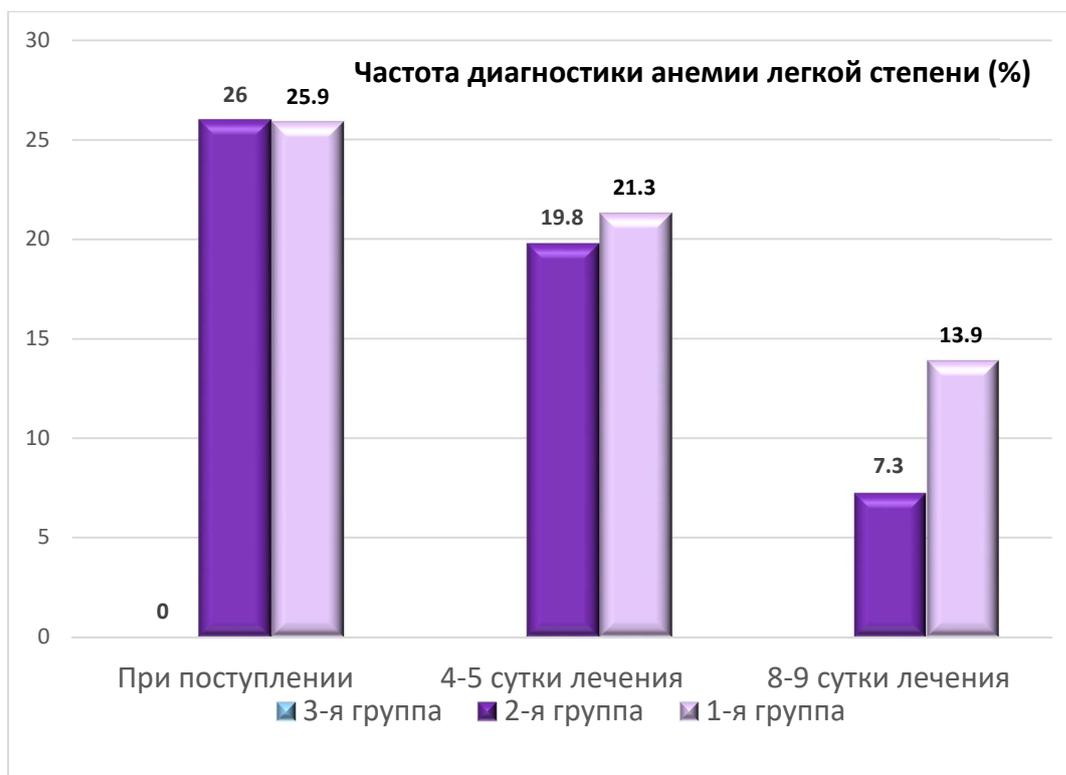


Рисунок 19. Динамика частоты диагностики анемии при лечении ОП в группах.

При сравнении средних значений ЛИИ в процессе проведения лечебных мероприятий у беременных с ОП уже на 4-5-е в обеих группах констатировано выраженное снижение индекса (в 1,4 раза – почти на 30%) по отношению к исходным данным, при отсутствии межгрупповых различий (таблица 21). В то же время, полученные усредненные величины ЛИИ в 1-й и 2-й группах статистически значимо превышали показатель 3-й группы контроля. Дальнейшее уменьшение параметра до нормальных значений индекса у пациенток с ОП зафиксировано лишь к 8-9-м суткам (таблица 21).

Таблица 21 – Результаты исследования маркеров эндотоксикоза при лечении беременных с ОП в динамике

Исследуемый показатель	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
ЛИИ (усл. ед.)	при поступлении	1,58 (0,11)	1,63 (0,08)	0,91 (0,06)	0,71	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	1,11 (0,03)* p<0,001	1,14 (0,04)* p<0,001		0,55	0,003	0,002
	8-9-е сутки лечения	0,95 (0,02)* p<0,001	0,97 (0,03)* p<0,001		0,58	0,53	0,37
Общий эндотоксин (пг/мл)	при поступлении	20,52 (1,47)	21,24 (1,62)	5,50 (1,0)	0,74	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	10,91 (1,12)* p<0,001	10,70 (1,15)* p<0,001		0,90	0,001	0,001
	8-9-е сутки лечения	7,24 (0,43)* p<0,001	7,11 (0,57)* p<0,001		0,54	0,09	0,11
МСМ (усл. ед.)	при поступлении	0,35 (0,01)	0,37 (0,03)	0,23 (0,02)	0,53	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	0,28 (0,01)* p<0,001	0,30 (0,01)* p=0,03		0,16	0,03	0,002
	8-9-е сутки лечения	0,24 (0,01)* p<0,001	0,25 (0,01)* p<0,001		0,66	0,72	0,37
ЦИК (МЕ/мл)	при поступлении	77,09 (2,49)	79,35 (3,41)	46,25 (1,13)	0,59	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	61,67 (1,22)* p<0,001	62,69 (1,18)* p<0,001		0,01	<0,001	<0,001
	8-9-е сутки лечения	47,05 (1,10)* p<0,001	47,21 (1,15)* p<0,001		0,92	0,61	0,55

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе в динамике лечения ОП с исходными данными.

Похожая ситуация прослежена при определении в динамике уровней других маркеров эндотоксикоза. Концентрация общего эндотоксина в сыворотке крови беременных с ОП на 4-5-е сутки снижалась и в 1-й, и во 2-й группах на 47-50%, а на 8-9-е сутки – до 65-67%, в сравнении с показателями до начала лечения, оставаясь при этом выше контрольного параметра 3-й группы в 1,3 раза, но при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий к этому сроку исследования (таблица 21).

Содержание МСМ в динамике на 4-5-е сутки уменьшалось в 1-й группе на 20%, во 2-й – на 19%, а ЦИК – соответственно, на 20 и 21% от исходных данных, сохраняя значительные статистические различия с аналогичными контрольными показателями 3-й группы (таблица 21). Максимальное снижение МСМ и ЦИК у беременных с ОП до физиологического уровня 3-й группы выявлено только на 8-9-е сутки, независимо от используемого варианта лечения.

Установленные результаты динамического контроля ЛИИ, общего эндотоксина, МСМ и ЦИК наглядно демонстрируют, что элиминация продуктов эндотоксиновой агрессии при стандартном лечении ОП у беременных происходит очень медленно, лишь к 8-9-м суткам. При этом, дополнительное назначение ПП не оказывает существенного влияния на сроки снижения в сыворотке крови пациенток с ОП интегральных показателей токсичности, что можно объяснить нарушением детоксицирующей функции организма и угнетением антиэндотоксинового иммунитета при беременности. В то же время, сохранение высоких концентраций маркеров эндотоксикоза (до 4-5-х суток) может непосредственно отразиться на функции маточно-плацентарно-плодового комплекса и дальнейшем течении беременности.

3.4.3. Динамика параметров гемостазиограммы на фоне лечения острого пиелонефрита у беременных

Анализ основных параметров системы гемостаза в динамике у беременных с ОП проводили на 4-5-е и 8-9-е сутки лечения.

В процессе лечения урологической патологии мы наблюдали постепенное восстановление измененных при первичном обследовании беременных показателей гемостазиограмм.

Содержание Ф на 4-5-е сутки снижалось в 1-й группе на 15%, во 2-й – на 17%, а на 8-9-е – соответственно, на 19 и 26%, по отношению к исходным данным, с установлением статистически значимой разницы усредненных значений Ф в динамике только во 2-й группе на 8-9-е сутки (таблица 22).

Продолжительность фибринолиза в группах пациенток с ОП на 4-5-е сутки лечения сокращалась не более, чем на 10-14%, что не имело существенных отличий от исходных величин в группах, но при этом сохранялись статистические различия с показателем 3-й группы контроля. Дальнейшее значимое укорочение времени фибринолиза до нормативных значений прослежено лишь на 8-9-е сутки (таблица 22).

Похожая ситуация отмечена нами при изучении динамики тромбоцитов, количество которых уменьшалось на 4-5-е сутки лечения ОП только на 6%, а физиологической нормы данный показатель в 1-й и 2-й группах достигал лишь к 8-9-м суткам, независимо от варианта проводимой терапии (таблица 22).

Уровень агрегации тромбоцитов статистически приближался к контрольной величине 3-й группы уже на 4-5-е сутки снижаясь от исходных усредненных цифр не более 7% (таблица 22).

Значимых динамических изменений при сравнении средних величин ПТИ и АПТВ ни в 1-й, ни во 2-й группах мы не обнаружили (таблица 22). Данные параметры гемостазиограмм во все периоды обследования женщин с ОП были сопоставимы с аналогичными показателями 3-й группы контроля.

Таблица 22 – Результаты динамического контроля параметров гемостазиограммы при лечении беременных с ОП

Исследуемый показатель	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
Концентрация фибриногена – Ф (г/л)	исходно	4,33 (0,45)	4,49 (0,51)	3,05 (0,63)	0,81	0,01	0,01
	4-5-е сутки лечения	3,68 (0,12) p=0,16	3,73 (0,17) p=0,16		0,81	0,33	0,30
	8-9-е сутки лечения	3,51 (0,09) p=0,08	3,31 (0,06)* p=0,02		0,07	0,47	0,68
Фибринолиз (мин)	исходно	18,78 (1,64)	19,24 (1,89)	12,56 (1,17)	0,85	0,002	0,003
	4-5-е сутки лечения	16,90 (1,2) p=0,36	16,55 (1,1) p=0,22		0,83	0,01	0,01
	8-9-е сутки лечения	13,3 (1,3)* p=0,01	13,19 (1,2)* p=0,01		0,95	0,67	0,71
Протромбиновый индекс – ПТИ (%)	исходно	97,7 (2,12)	98,3 (2,37)	95,7 (1,58)	0,80	0,45	0,34
	4-5-е сутки лечения	97,2 (1,8) p=0,86	97,4 (1,5) p=0,75		0,93	0,53	0,44
	8-9-е сутки лечения	96,4 (2,1) p=0,66	96,1 (1,9) p=0,47		0,92	0,79	0,87
Количество тромбоцитов (x 10 ⁹ /л)	исходно	336,5 (5,7)	340,7 (6,5)	255,9 (4,1)	0,63	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	316,2 (10,6) p=0,09	319,1 (10,2) p=0,08		0,84	<0,001	<0,001
	8-9-е сутки лечения	271,3 (9,5)* p<0,001	269,2 (9,1)* p<0,001		0,87	0,14	0,18
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ 1x10 ⁻³ М Тма (%)	исходно	55,3 (2,4)	57,3 (3,2)	46,8 (2,3)	0,62	0,01	0,01
	4-5-е сутки лечения	50,2 (1,2) p=0,06	52,4(1,8) p=0,18		0,31	0,19	0,06
	8-9-е сутки лечения	48,6 (1,1)* p=0,01	47,7 (0,9)* p=0,004		0,40	0,48	0,72
Активированное парциальное тромбопластиновое время – АПТВ (сек)	исходно	28,8 (1,9)	27,4 (1,8)	30,4 (1,6)	0,59	0,52	0,21
	4-5-е сутки лечения	29,2 (1,7) p=0,88	28,6 (1,5) p=0,61		0,79	0,61	0,43
	8-9-е сутки лечения	29,7 (1,3) p=0,70	29,9 (1,9) p=0,34		0,93	0,73	0,84
Растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ x 10 ⁻² г/л)	исходно	9,44 (1,13)	9,83 (1,17)	3,69 (0,25)	0,82	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	7,13 (0,16)* p=0,04	7,34 (0,21)* p=0,04		0,43	<0,001	<0,001
	8-9-е сутки лечения	4,58 (0,04)* p<0,001	4,39 (0,09)* p<0,001		0,06	0,001	0,01

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе до и после начала лечения острого пиелонефрита.

Исключением из общей тенденции к нормализации коагуляционных свойств крови стало сохранение высокого содержания РКМФ, уровень

которых, несмотря на выраженное их снижение и в 1-й, и во 2-й группах во все сроки динамического контроля, оставались выше показателя 3-й группы даже на 8-9-е сутки – соответственно, на 19,4 и 15,9%, при сохранении статистической разницы (таблица 22).

Полученные результаты отражают позитивное влияние общепринятой терапии ОП в плане коррекции и восстановления гемостатического потенциала крови, нарушения которого были констатированы при первичном обследовании беременных с изучаемой урологической патологией. Кроме того, на этом этапе работы мы не обнаружили какого-либо влияния дополнительного применения ПП на показатели свертывающей системы крови у беременных на фоне стандартного лечения ОП. В то же время, доказано сохранение в крови достаточно высокого уровня продуктов паракоагуляции (до 8-9-х суток), что будет оказывать повреждающее действие на становление и функцию маточно-плацентарно-плодового комплекса при пролонгировании беременности после перенесенного ОП.

3.4.4. Изменения синтеза стероидных гормонов, пролактина и плацентоспецифических протеинов у беременных на фоне лечения острого пиелонефрита в динамике

Мы впервые в сравнительном аспекте изучили динамические изменения гормонального гомеостаза у беременных с ОП в зависимости от варианта проводимой терапии (таблица 23).

На фоне осуществления общепринятых лечебных мероприятий при ОП у беременных (1-я группа) на 4-5-е сутки зафиксировано дальнейшее прогрессирующее падение П (в 1,3 раза) с установлением статистически значимых различий с исходными данными (до начала лечения) в первом триместре (7,0-11,6 недель: уровень П снижался в динамике на 26,4%; $p=0,02$) и после 22,0 недель в трех подгруппах (на 25-30%; $p<0,05$). Исключения составили две подгруппы во втором триместре (12,0-15,6 и 16,0-21,6 недель),

где, несмотря на уменьшение усредненных значений сывороточных концентраций П (на 21,9%), в динамике статистической значимости полученных показателей мы не выявили.

Таблица 23 – Результаты динамического исследования содержания прогестерона у беременных с ОП

Динамика прогестерона (нг/мл) с учетом срока беременности							
Подгруппы по срокам гестации (нед)	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
7,0-11,6	при поступлении	n=10 27,3 (2,4)	n=8 25,6 (2,7)	n=6 29,2 (1,1)	0,85	0,48	0,24
	4-5-е сутки лечения	20,1 (1,3) * p=0,02	30,4 (2,5) p=0,26		0,002	<0,001	0,67
12,0-15,6	при поступлении	n=8 30,1 (4,5)	n=6 28,3 (5,1)	n=4 37,6 (2,3)	0,91	0,17	0,14
	4-5-е сутки лечения	23,5 (1,4) p=0,18	36,5 (3,7) p=0,23		0,01	<0,001	0,81
16,0-21,6	при поступлении	n=18 47,9 (5,7)	n=16 49,1 (5,4)	n=10 54,4 (5,3)	0,88	0,41	0,49
	4-5-е сутки лечения	37,4 (2,6) p=0,10	55,2 (5,6) p=0,44		0,01	0,01	0,92
22,0-26,6	при поступлении	n=38 76,4 (6,1)	n=34 74,6 (5,9)	n=20 83,3 (6,5)	0,83	0,44	0,33
	4-5-е сутки лечения	57,2 (4,1) * p=0,01	82,8 (5,7) p=0,32		<0,001	0,001	0,95
27,0-33,0	при поступлении	n=34 105,8 (10,4)	n=32 108,2 (9,3)	n=20 115,9 (4,6)	0,86	0,59	0,46
	4-5-е сутки лечения	78,3 (6,3) * p=0,03	113,5 (5,9) p=0,63		<0,001	<0,001	0,75

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе до и после начала лечения острого пиелонефрита.

Однако у пациенток 1-й группы при всех сроках гестации на 4-5-е сутки стандартного лечения содержание П было ниже контрольных данных 3-й группы в 1,5 раза (на 30-32%; $p<0,001$), что имело существенные различия (таблица 23). Совершенно противоположные динамические изменения П прослежены во 2-й группе. Дополнительным назначением ПП удалось достичь восстановления его уровня до нормативных величин на 4-5 сутки комплексной терапии, при отсутствии статистической разницы с исходными значениями и

показателями группы контроля ($p > 0,05$), но появлением значимых различий с данными 1-й группы.

Содержание Э в сыворотке крови больных на 4-5-е сутки лечения ОП увеличивалось в обеих группах, но более выраженные изменения по отношению к исходным показателям отмечены только в 1-й группе, где уровень гормона при всех сроках гестации в среднем повышался в 1,4 раза (на 28-36%), а полученные значения существенно превышали аналогичные показатели 2-й и 3-й групп (в 1,3 раза) (таблица 24).

Таблица 24 – Результаты динамического исследования содержания эстрадиола у беременных с ОП

Динамика эстрадиола (нг/мл) с учетом срока беременности							
Подгруппы по срокам гестации (нед)	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
7,0-11,6	при поступлении	n=10 1,79 (0,07)	n=8 1,77 (0,06)	n=6 1,85 (0,03)	0,75	0,31	0,13
	4-5-е сутки лечения	2,47 (0,03) * $p < 0,001$	1,83 (0,05) $p = 0,45$		<0,001	<0,001	0,74
12,0-15,6	при поступлении	n=8 5,90 (0,23)	n=6 5,95 (0,17)	n=4 6,21 (0,05)	0,86	0,22	0,19
	4-5-е сутки лечения	8,08 (0,16) * $p < 0,001$	6,32 (0,09) $p = 0,09$		<0,001	<0,001	0,32
16,0-21,6	при поступлении	n=18 8,79 (0,32)	n=16 8,84 (0,38)	n=10 9,55 (1,22)	0,92	0,55	0,58
	4-5-е сутки лечения	12,61 (0,40) * $p < 0,001$	9,39 (1,16) $p = 0,66$		0,01	0,03	0,93
22,0-26,6	при поступлении	n=38 10,13 (0,56)	n=34 10,04 (0,61)	n=20 11,73 (1,36)	0,91	0,28	0,26
	4-5-е сутки лечения	14,66 (0,79) * $p < 0,001$	11,56 (1,17) $p = 0,25$		0,02	0,03	0,92
27,0-33,0	при поступлении	n=34 11,34 (0,58)	n=32 11,62 (0,74)	n=20 13,17 (1,10)	0,77	0,20	0,25
	4-5-е сутки лечения	16,51 (1,04) * $p < 0,001$	13,05 (1,13) $p = 0,30$		0,03	0,03	0,94

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе до и после начала лечения острого пиелонефрита.

Во 2-й группе сывороточная концентрация Э в динамике возрастала незначительно, достигая в подгруппах лишь физиологического уровня 3-й группы контроля.

Несколько иная ситуация наблюдалась при изучении в динамике стрессорных гормонов (таблицы 25-27).

Таблица 25 – Результаты динамического исследования содержания кортизола у беременных с ОП

Динамика кортизола (нг/мл) с учетом срока беременности							
Подгруппы по срокам гестации (нед)	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
7,0-11,6	при поступлении	n=10 125,3 (5,1)	n=8 128,5 (4,5)	n=6 80,3 (3,1)	0,64	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	133,4 (4,6) p=0,25	94,3 (3,7) * p<0,001		<0,001	<0,001	0,06
12,0-15,6	при поступлении	n=8 180,3 (7,2)	n=6 175,8 (6,3)	n=4 112,7 (6,4)	0,65	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	189,4 (6,5) p=0,37	124,3 (5,1) * p<0,001		<0,001	<0,001	0,20
16,0-21,6	при поступлении	n=18 285,6 (10,5)	n=16 278,5 (10,1)	n=10 177,4 (8,2)	0,63	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	294,5 (10,8) p=0,56	200,8 (9,4) * p<0,001		<0,001	<0,001	0,08
22,0-26,6	при поступлении	n=38 296,7 (10,8)	n=34 305,9 (10,4)	n=20 185,8 (8,9)	0,54	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	308,4 (11,3) p=0,46	216,3 (9,8) * p<0,001		<0,001	<0,001	0,09
27,0-33,0	при поступлении	n=34 308,0 (11,3)	n=32 315,9 (11,0)	n=20 196,2 (9,3)	0,62	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	325,7 (12,5) p=0,30	225,6 (10,8) * p<0,001		<0,001	<0,001	0,08

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе до и после начала лечения острого пиелонефрита.

При исследовании К и ДЭАС в сыровотке крови беременных с ОП на 4-5-е сутки лечения установлено дальнейшее их незначительное увеличение в 1-й группе, в то время, как во 2-й – содержание К уменьшалось в 1,4 раза (на 26-30%; $p<0,001$), а ДЭАС – в 1,5 раза (на 33-34%; $p<0,001$) в сравнении с исходными данными (таблицы 25-26).

Повышение ДЭАС и общего К при стандартном лечении ОП, по нашему мнению, можно объяснить увеличением фетальных кортикостероидов за счет гипоксии плода в условиях формирования дисфункции плаценты при возникновении урологической патологии.

Вместе с тем, сывороточная концентрация другого стрессорного гормона – Пр в динамике снижалась в обеих группах, но значимое падение гормона на 4-5-е сутки (в 2 раза – на 47-50% по отношению к параметрам до начала лечения) констатировано только в 1-й группе (таблица 27). При дополнительном приеме ПП с 1-х суток стандартного лечения ОП у беременных 2-й группы колебания Пр были менее выраженные (не более 13-18% от исходных данных).

Таблица 26 – Результаты динамического исследования содержания ДЭАС у беременных с ОП

Динамика ДЭАС (мкг/мл) с учетом срока беременности							
Подгруппы по срокам гестации (нед)	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
7,0-11,6	при поступлении	n=10 1,31 (0,03)	n=8 1,35 (0,04)	n=6 0,84 (0,02)	0,44	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	1,38 (0,04) p=0,18	0,90 (0,03) * p<0,001		<0,001	<0,001	0,12
12,0-15,6	при поступлении	n=8 1,29 (0,02)	n=6 1,26 (0,03)	n=4 0,81 (0,05)	0,42	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	1,33 (0,02) p=0,18	0,84 (0,02) * p<0,001		<0,001	<0,001	0,59
16,0-21,6	при поступлении	n=18 1,22 (0,03)	n=16 1,19 (0,02)	n=10 0,76 (0,03)	0,41	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	1,25 (0,01) p=0,35	0,79 (0,02) * p<0,001				0,41
22,0-26,6	при поступлении	n=38 1,12 (0,03)	n=34 1,15 (0,02)	n=20 0,72 (0,03)	0,41	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	1,18 (0,02) p=0,10	0,77 (0,03) * p<0,001		<0,001	<0,001	0,24
27,0-33,0	при поступлении	n=34 1,03 (0,04)	n=32 1,07 (0,03)	n=20 0,66 (0,02)	0,43	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	1,08 (0,03) p=0,32	0,70 (0,02) * p<0,001		<0,001	<0,001	0,17

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе до и после начала лечения острого пиелонефрита.

Следует также отметить, что полученные результаты определения К, ДЭАС и Пр на 4-5-е сутки лечения ОП во 2-й группе существенно не отличались от изучаемых параметров 3-й группы контроля, но имели статистически значимую разницу с данными 1-й группы, соответствующих тем же срокам (таблицы 25-27).

Таблица 27 – Результаты динамического исследования содержания пролактина у беременных с ОП

Динамика пролактина (нг/мл) с учетом срока беременности							
Подгруппы по срокам гестации (нед)	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
7,0-11,6	при поступлении	n=10 31,9 (2,5)	n=8 32,5 (2,7)	n=6 22,9 (2,1)	0,87	0,02	0,02
	4-5-е сутки лечения	16,2 (1,4) * p<0,001	27,5 (1,8) p=0,15		<0,001	0,02	0,12
12,0-15,6	при поступлении	n=8 70,3 (4,7)	n=6 65,4 (3,2)	n=4 47,4 (2,8)	0,41	0,002	0,003
	4-5-е сутки лечения	39,1 (1,8) * p<0,001	56,9 (3,1) p=0,06		<0,001	0,03	0,06
16,0-21,6	при поступлении	n=18 97,0 (3,3)	n=16 94,3 (4,1)	n=10 68,3 (3,5)	0,61	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	49,8 (1,7) * p<0,001	81,7 (5,8) p=0,09		<0,001	<0,001	0,06
22,0-26,6	при поступлении	n=38 142,1 (9,9)	n=34 147,3 (11,9)	n=20 103,7 (5,2)	0,74	0,001	0,001
	4-5-е сутки лечения	74,0 (2,3) * p<0,001	120,4 (7,8) p=0,06		<0,001	<0,001	0,08
27,0-33,0	при поступлении	n=34 188,4 (10,8)	n=32 190,1 (11,7)	n=20 139,5 (6,7)	0,92	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	99,6 (5,1) * p<0,001	161,4 (8,9) p=0,06		<0,001	<0,001	0,06

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе до и после начала лечения острого пиелонефрита.

Контроль биосинтеза плацентарных протеинов в динамике у беременных 1-й группы показал дальнейшее незначительное возрастание ПАМГ-1 и повышение ТБГ при всех гестационных интервалах, при отсутствии статистически значимых отличий с исходными параметрами, но появлении существенных различий изучаемых показателей с 3-й и 2-й группами (таблицы

28-29). Уровень ПАМГ-1 в сыворотке крови беременных 1-й группы на 4-5-е сутки при использовании общепринятых лечебных мероприятий превышал контрольные значения 3-й группы в 1,6 раза (на 37-39%), а содержание ТБГ было ниже нормативных данных 3-й группы в 1,4 раза (на 26-27%).

Таблица 28 – Результаты динамического контроля содержания ПАМГ-1 у беременных с ОП

Динамика ПАМГ-1 (нг/мл) с учетом срока беременности							
Подгруппы по срокам гестации (нед)	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
7,0-11,6	при поступлении	n=10 52,9 (2,3)	n=8 54,5 (2,7)	n=6 36,3 (2,1)	0,66	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	57,7 (2,5) p=0,18	39,2 (1,6)* p<0,001		<0,001	<0,001	0,29
12,0-15,6	при поступлении	n=8 91,7 (4,8)	n=6 93,3 (4,6)	n=4 62,4 (5,3)	0,81	0,003	0,003
	4-5-е сутки лечения	98,9 (4,4) p=0,29	67,1 (3,8)* p=0,002		<0,001	<0,001	0,49
16,0-21,6	при поступлении	n=18 107,5 (6,5)	n=16 109,7 (6,2)	n=10 73,1 (5,8)	0,81	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	116,2 (7,1) p=0,37	79,4 (4,5)* p<0,001		<0,001	<0,001	0,40
22,0-26,6	при поступлении	n=38 118,4 (5,7)	n=34 116,1 (6,8)	n=20 79,0 (6,2)	0,80	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	129,1 (7,5) p=0,26	84,2 (5,4)* p<0,001		<0,001	<0,001	0,53
27,0-33,0	при поступлении	n=34 125,8 (6,9)	n=32 122,6 (7,3)	n=20 83,4 (6,5)	0,75	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	137,1 (7,7) p=0,28	88,2 (6,1)* p=0,001		<0,001	<0,001	0,59

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе до и после начала лечения острого пиелонефрита.

Во 2-й группе концентрация ПАМГ-1, при дополнительном приеме ПП, на 4-5-е сутки снижалась в 1,4 раза (до 30%), приближаясь при сравнении усредненных значений к данным контрольной группы (таблица 28). А уровень ТБГ во 2-й группе при всех сроках гестации увеличивался до физиологических параметров 3-й группы (таблица 29). При этом содержание гравидарных белков в сыворотке крови беременных 2-й группы на 4-5-е сутки комплексного

лечения статистически значимо отличалось от аналогичных показателей 1-й группы, полученных в те же сроки.

Таблица 29 – Результаты динамического контроля содержания ТБГ у беременных с ОП

Динамика ТБГ (мкг/мл) с учетом срока беременности							
Подгруппы по срокам гестации (нед)	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
7,0-11,6	при поступлении	n=10 24,9 (1,3)	n=8 24,6 (1,5)	n=6 28,4 (2,3)	0,88	0,21	0,19
	4-5-е сутки лечения	20,8 (2,1) p=0,12	27,9 (2,3) p=0,25		0,04	0,03	0,88
12,0-15,6	при поступлении	n=8 72,8 (6,4)	n=6 71,9 (6,8)	n=4 82,8 (6,6)	0,92	0,30	0,29
	4-5-е сутки лечения	60,7 (5,6) p=0,18	81,9 (6,9) p=0,33		0,04	0,03	0,93
16,0-21,6	при поступлении	n=18 109,1 (8,6)	n=16 107,8 (8,3)	n=10 124,2 (7,1)	0,91	0,19	0,15
	4-5-е сутки лечения	90,9 (7,1) p=0,11	122,8 (8,5) p=0,24		0,01	0,003	0,90
22,0-26,6	при поступлении	n=38 137,2 (9,5)	n=34 139,1 (8,9)	n=20 158,0 (8,4)	0,88	0,11	0,13
	4-5-е сутки лечения	114,3 (8,2) p=0,07	156,9 (8,6) p=0,16		<0,001	<0,001	0,93
27,0-33,0	при поступлении	n=34 170,4 (10,3)	n=32 168,2 (10,4)	n=20 193,9 (10,5)	0,88	0,12	0,09
	4-5-е сутки лечения	143,8 (9,4) p=0,06	191,7 (10,2) p=0,11		0,001	0,001	0,88

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе до и после начала лечения острого пиелонефрита.

Таким образом, полученные результаты динамического исследования гормонального гомеостаза и белков «зоны беременности» свидетельствуют о сохранении высоких концентраций стрессорных гормонов К и ДЭАС до 4-5-х суток общепринятого лечения ОП, на фоне выраженного снижения Пр, повышения Э и дефицита эндогенного П, которые отражают прогрессирование нарушений маточно-плодово-плацентарного комплекса и формирование недостаточности плаценты, что подтверждается

разнонаправленными изменениями в синтезе плацентоспецифических протеинов (содержание ПАМГ-1 – возрастало, а ТБГ – уменьшалось).

Снижение П в сыворотке крови беременных с ОП, по нашему мнению, в большей степени ассоциировано с нарушением его синтеза и секреции в трофобласте/плаценте, в результате развития плацентарной дисфункции.

Кроме того, появление дефицита эндогенного П может быть связано с повышенным потреблением его надпочечниками плода и матери для выработки К, содержание которого при возникновении острой урологической патологии у беременных и при использовании стандартных подходов в лечении ОП до 4-5-х суток стабильно возрастало.

Раннее назначение ПП беременным с ОП позволяет восстановить продукцию стрессорных гормонов и гравидарных белков уже к 4-5-м суткам комплексного лечения, восполнить эндогенный дефицит П и предотвратить его снижение, создавая благоприятные условия для дальнейшего развития беременности.

3.4.5. Динамика ультразвукового исследования и доплерометрии у беременных на фоне лечения острого пиелонефрита в динамике

Контроль УЗИ с доплерометрией у беременных 1-й и 2-й групп осуществляли на 4-5-е сутки лечения ОП, а также спустя 2-4 недели, после выписки пациенток из стационара и в случае появления жалоб и клинических симптомов угрожающего выкидыша или преждевременных родов.

При повторном выполнении сонографии у больных с ОП во всех случаях на 4-5-е сутки, не зависимо от варианта проводимой терапии, констатировано пролонгирование беременности, размеры эмбриона/ плода соответствовали гестационному сроку, ЗРП не зафиксирована ни в одном наблюдении, что позволило нам не перегружать работу вычислением и представлением средних фетометрических параметров в динамике.

Сравнительный анализ результатов плацентометрии показал увеличение толщины плаценты у беременных на 4-5-е сутки лечения ОП в обеих группах (рисунок 20, таблица 30).

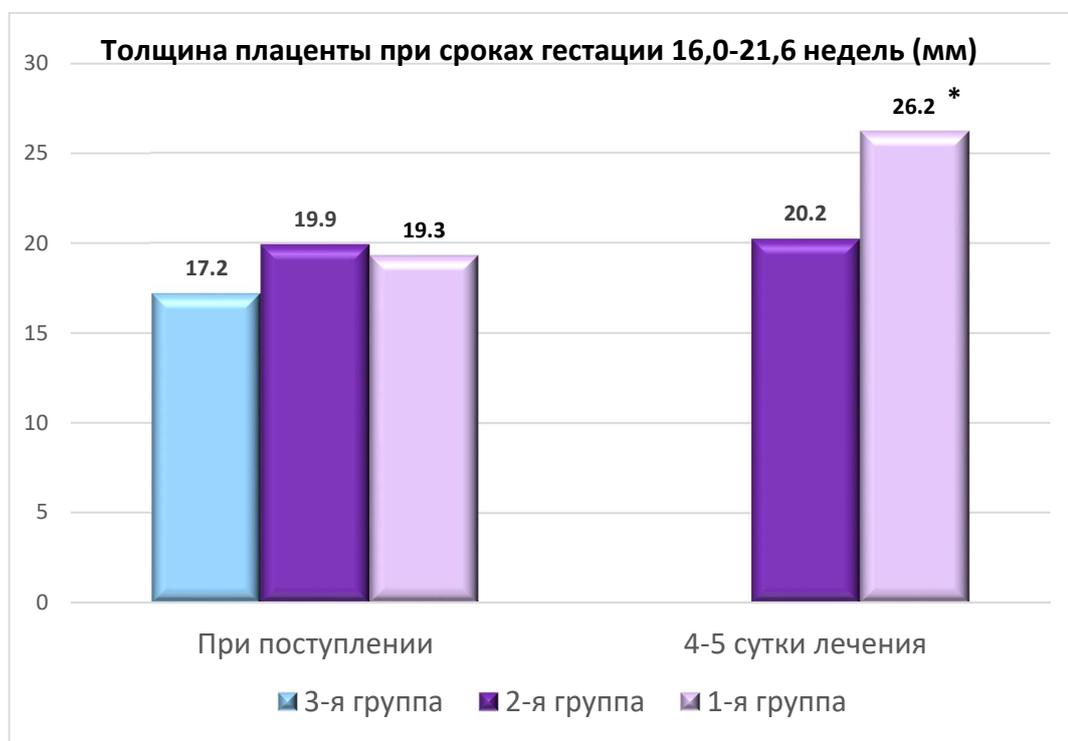


Рисунок 20. Динамика результатов плацентометрии у беременных с ОП в подгруппах при сроках гестации 16,0-21,6 недель.

Однако статистически значимые изменения в динамике установлены только в 1-й группе после 22-й недели гестации (таблица 30).

При проведении общепринятой терапии, в сроки беременности 16-21,6 недель максимальный размер плаценты увеличивался на 14,6%, а в подгруппах при сроках 22-26,6 и 27-33,0 недель – среднее значение параметра возрастало почти на 20%, что имело существенные различия, как с контрольными данными 3-й группы, так и с аналогичными показателями 2-й группы, где в динамике при всех диапазонах гестационных сроков утолщение плаценты не превышало 1,5-2% (таблица 30).

Таблица 30 – Результаты плацентометрии, расчета индекса амниотической жидкости и цервикометрии у беременных с ОП в динамике

Динамика прогестерона (нг/мл) с учетом срока беременности							
Подгруппы по срокам гестации (нед)	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
Толщина плаценты (мм)							
16,0-21,6	при поступлении	n=18 19,3 (2,2)	n=16 19,9 (2,8)	n=10 17,2 (2,5)	0,87	0,54	0,50
	4-5-е сутки лечения	22,6 (0,2) p=0,14	20,2 (0,7) p=0,92		0,002	0,04	0,26
22,0-26,6	при поступлении	n=38 25,8 (2,6)	n=34 26,4 (2,2)	n=20 24,5 (2,7)	0,86	0,73	0,59
	4-5-е сутки лечения	32,1 (1,1) * p=0,03	26,6 (1,5) p=0,94		0,004	0,01	0,59
27,0-33,0	при поступлении	n=34 30,6 (1,5)	n=32 31,5 (1,4)	n=20 29,8 (2,3)	0,66	0,77	0,53
	4-5-е сутки лечения	38,0 (1,3) * p=0,004	32,1 (1,6) p=0,78		0,01	0,004	0,44
Индекс амниотической жидкости, см							
16,0-21,6	при поступлении	15,7 (2,9)	16,2 (3,1)	13,2 (3,7)	0,91	0,61	0,55
	4-5-е сутки лечения	16,6 (1,3) p=0,77	14,7 (1,5) p=0,67		0,31	0,39	0,71
22,0-26,6	при поступлении	16,4 (3,0)	17,6 (3,7)	14,9 (4,2)	0,80	0,77	0,63
	4-5-е сутки лечения	17,5 (1,8) p=0,75	16,0 (2,4) p=0,72		0,62	0,57	0,82
27,0-33,0	при поступлении	17,5 (4,8)	18,3 (4,2)	15,1 (4,4)	0,90	0,71	0,60
	4-5-е сутки лечения	18,7 (1,5) p=0,81	16,5 (1,6) p=0,69		0,32	0,44	0,77
Длина шейки матки (мм)	при поступлении	36,6 (2,4)	35,4 (2,1)	38,4 (1,8)	0,71	0,55	0,28
	4-5-е сутки лечения	31,1 (1,2)* p=0,04	36,7 (1,3) p=0,60		0,002	<0,001	0,45

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе до и после начала лечения острого пиелонефрита.

Несколько другая ситуация наблюдалась при оценке количества околоплодных вод в динамике лечения ОП при беременности (таблица 30). На 4-5-е сутки в 1-й группе ИАЖ незначительно повышался (не более 6-7%), в то время, как во 2-й – увеличивался (не более 10%). При этом отсутствовала

статистическая разница полученных величин и с исходными данными, и параметрами других групп.

При повторном проведении цервикометрии у пациенток 1-й группы отмечено прогрессирующее укорочение длины шейки матки на 4-5-е сутки лечения ОП по отношению к средней исходной ее величине (до 15%; $p=0,04$), при установлении статистически значимых различий в сравнении с параметрами 2-й (в те же сроки исследования) и 3-й групп (таблица 30, рисунок 21). Во 2-й группе беременных дополнительное назначение ПП способствовало восстановлению длины шейки матки к 4-5-м суткам, приближаясь к значению 3-й группы контроля.

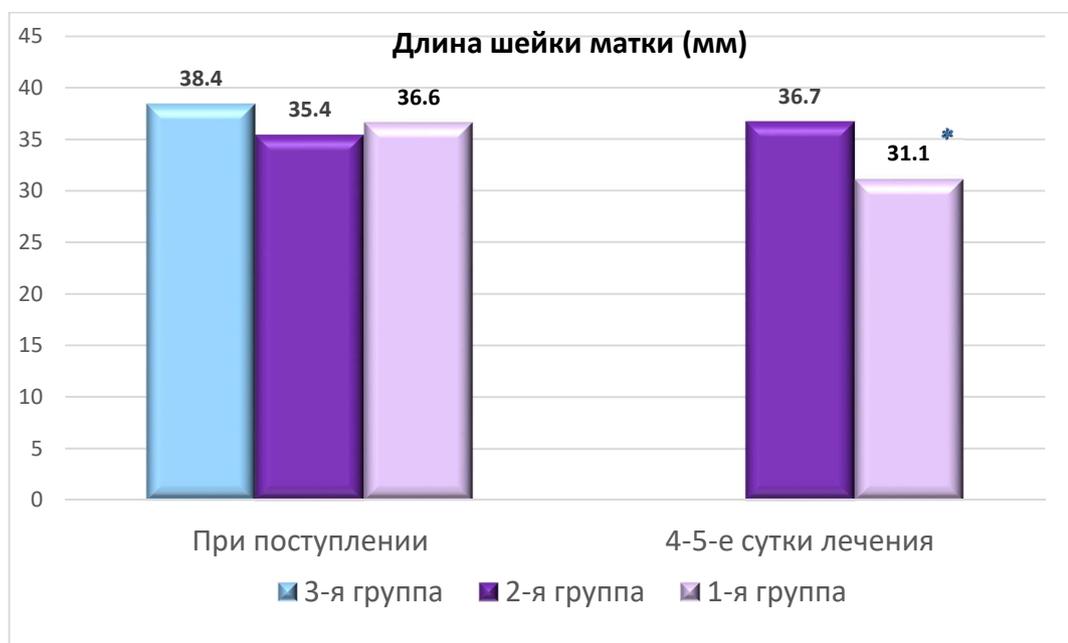


Рисунок 21. Динамика результатов цервикометрии у беременных с ОП.

Динамический контроль параметров маточной гемодинамики демонстрировал сохранение выраженных изменений C/D, PI, и IR в 1-й группе, с тенденцией к незначительному повышению средних величин индексов периферического сопротивления сосудов и увеличением статистической разницы с аналогичными параметрами 3-й группы контроля при всех гестационных сроках (таблицы 31-33).

Таблица 31 – Результаты динамического контроля С/D в маточных артериях при лечении беременных с ОП

С/D в маточных артериях с учетом срока беременности							
Подгруппы по срокам гестации (нед)	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
7,0-11,6	при поступлении	n=10 6,32 (0,45)	n=8 6,07 (0,35)	n=6 5,10 (0,04)	0,67	0,02	0,02
	4-5-е сутки лечения	6,57 (0,12) p=0,60	5,51 (0,26) p=0,23		0,002	<0,001	0,15
12,0-15,6	при поступлении	n=8 3,95 (0,11)	n=6 4,01 (0,15)	n=4 3,21 (0,03)	0,75	<0,001	0,001
	4-5-е сутки лечения	4,12 (0,07) p=0,21	3,43 (0,16)* p=0,03		0,002	<0,001	0,22
16,0-21,6	при поступлении	n=18 2,55 (0,06)	n=16 2,57 (0,08)	n=10 2,04 (0,05)	0,84	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	2,63 (0,05) p=0,31	2,20 (0,09)* p=0,004		<0,001	<0,001	0,13
22,0-26,6	при поступлении	n=38 2,13 (0,05)	n=34 2,24 (0,06)	n=20 1,82 (0,04)	0,16	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	2,22 (0,04) p=0,16	1,94 (0,05)* p=0,004		0,003	<0,001	0,19
27,0-33,0	при поступлении	n=34 2,09 (0,04)	n=32 2,16 (0,05)	n=20 1,73 (0,02)	0,28	<0,001	<0,001
	4-5-е сутки лечения	2,15 (0,06) p=0,41	1,85 (0,06)* p=0,004		0,01	<0,001	0,20

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе до и после начала лечения острого пиелонефрита.

В 1-й группе женщин на 4-5-е сутки стандартной терапии ОП полученные значения С/D, PI, и IR превышали исходные данные не более, чем на 2-4% ($p>0,05$), но оставались выше контрольных показателей 3-й группы в 1,3 раза (таблицы 31-33).

При дополнительном приеме ПП с первого дня лечения ОП удалось достичь нормализации гемодинамики в маточных артериях у беременных 2-й группы при всех гестационных интервалах уже к 4-5-м суткам (таблицы 31-33).

Таблица 32 – Результаты динамического контроля PI в маточных артериях при лечении беременных с ОП

PI в маточных артериях с учетом срока беременности							
Подгруппы по срокам гестации (нед)	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
7,0-11,6	при поступлении	n=10 3,51 (0,20)	n=8 3,43 (0,16)	n=6 2,75 (0,13)	0,76	0,01	0,01
	4-5-е сутки лечения	3,65 (0,11) p=0,56	2,96 (0,12)* p=0,04				
12,0-15,6	при поступлении	n=8 1,93 (0,04)	n=6 1,96 (0,06)	n=4 1,56 (0,10)	0,69	0,01	0,01
	4-5-е сутки лечения	1,99 (0,06) p=0,42	1,67 (0,07)* p=0,02				
16,0-21,6	при поступлении	n=18 1,66 (0,03)	n=16 1,68 (0,05)	n=10 1,33 (0,08)	0,73	0,001	0,001
	4-5-е сутки лечения	1,71 (0,05) p=0,40	1,44 (0,10)* p=0,04				
22,0-26,6	при поступлении	n=38 1,45 (0,04)	n=34 1,48 (0,06)	n=20 1,18 (0,12)	0,68	0,04	0,03
	4-5-е сутки лечения	1,51 (0,06) p=0,41	1,27 (0,07)* p=0,03				
27,0-33,0	при поступлении	n=34 1,30 (0,05)	n=32 1,35 (0,04)	n=20 1,07 (0,05)	0,44	0,003	< 0,001
	4-5-е сутки лечения	1,35 (0,04) p=0,32	1,14 (0,03)* p<0,001				

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе до и после начала лечения острого пиелонефрита.

При этом усредненные значения индексов периферического сопротивления маточных сосудов в этот период исследования во 2-й группе незначительно превышали контрольные параметры доплерометрии 3-й группы (не более 7-8%) и были существенно ниже средних величин C/D, PI, и IR в 1-й группе при всех сроках беременности (таблицы 31-33).

Таблица 33 – Результаты динамического контроля ИР в маточных артериях при лечении беременных с ОП

ИР в маточных артериях с учетом срока беременности							
Подгруппы по срокам гестации (нед)	Период исследования	Группы беременных			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
		1-я СТ (n=108)	2-я СТ+ПП (n=96)	3-я КГ (n=60)			
		М (SD)	М (SD)	М (SD)			
7,0-11,6	при поступлении	n=10 0,91 (0,05)	n=8 0,87 (0,03)	n=6 0,73 (0,04)	0,50	0,01	0,02
	4-5-е сутки лечения	0,95 (0,03) p=0,50	0,79 (0,04) p=0,09		0,01	0,001	0,40
12,0-15,6	при поступлении	n=8 0,74 (0,03)	n=6 0,78 (0,04)	n=4 0,61 (0,03)	0,44	0,01	0,01
	4-5-е сутки лечения	0,77 (0,02) p=0,42	0,65 (0,02)* p=0,02		0,001	0,002	0,30
16,0-21,6	при поступлении	n=18 0,64 (0,04)	n=16 0,66 (0,05)	n=10 0,52 (0,02)	0,76	0,01	0,02
	4-5-е сутки лечения	0,66 (0,02) p=0,66	0,55 (0,01)* p=0,04		<0,001	<0,001	0,19
22,0-26,6	при поступлении	n=38 0,59 (0,02)	n=34 0,61 (0,03)	n=20 0,48 (0,03)	0,58	0,004	0,003
	4-5-е сутки лечения	0,62 (0,01) p=0,18	0,51 (0,02)* p=0,01		<0,001	<0,001	0,41
27,0-33,0	при поступлении	n=34 0,52 (0,02)	n=32 0,56 (0,04)	n=20 0,45 (0,02)	0,38	0,02	0,02
	4-5-е сутки лечения	0,54 (0,01) p=0,38	0,47 (0,01)* p=0,03		<0,001	<0,001	0,38

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп по t-критерию Стьюдента; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп;

* – статистическая значимость при сравнении показателей в группе до и после начала лечения острого пиелонефрита.

Суммарно, по протоколам УЗИ, НМПК Ia степени на 4-5-е лечения ОП зафиксированы уже у 12 беременных в 1-й группе (11,1%), что почти в 2 раза, но при отсутствии статистической разницы ($p^{1-2}=0,13$), превышало частоту данного варианта нарушений гемодинамики во 2-й группе, где диагностика ее оставалась на прежнем уровне (n=5; 5,2%).

При выполнении контрольных УЗИ с доплерометрией при дальнейшем наблюдении за беременными, в период от двух до четырех недель после купирования симптомов ОП, завершения курса терапии и выписки из стационара, отмечено увеличение общего числа случаев визуализации различных НМПК у пациенток 1-й группы (рисунок 22): Ia степень выявлена

у 36 женщин (33,3% против 7,3% (n=7) – во 2-й группе); Iб и II степени нарушений были установлены только в 1-й группе, соответственно, у 14,8% (n=16) и 13,9% (n=15), что имело существенные различия с аналогичными показателями 2-й и 3-й групп ($p^{1-2}<0,001$; $p^{1-3}<0,001$).



Рисунок 22. Частота и варианты нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных на 4-5-е сутки и спустя 2-4 недели после лечения ОП.

Вместе с тем, спустя 1 месяц после лечения ОП при ультразвуковой оценке структуры плацентарной ткани констатировано появление признаков преждевременного созревания плаценты (ПСП) у 31 беременной из 1-й группы (28,7%) и двух – из 2-й (2,1%) ($p^{1-2}<0,001$). Сонографические критерии ЗРП имели место только в 1-й группе (n=22; 20,4%; $p^{1-2}<0,001$), а частота обнаружения патологии объема околоплодных вод почти в 10 раз возрастала в 1-й группе (n=33; 30,6% против n=3; 3,1% – во 2-й группе; $p^{1-2}<0,001$).

Кроме того, в этот период динамического ультразвукового контроля у двух женщин из 1-й группы, перенесших ОП в I триместре гестации, диагностирована гибель эмбриона (1,9%; $p^{1-2}<0,19$), а у 28 – при различных сроках по результатам цервикометрии были выявлены маркеры угрозы прерывания беременности (25,9%; $p^{1-2}<0,001$). В 3-й группе по данным УЗИ с доплерометрией на протяжении всей беременности патологические критерии осложненного течения гестации отсутствовали.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что применение общепринятого лечения ОП сопровождается статистически значимым увеличением толщины плаценты, укорочением шейки матки, при сохранении гемодинамических нарушений в маточных сосудах до 4-5 суток. Выявленные особенности структурных и функциональных изменений маточно-плацентарно-плодового комплекса, при контроле УЗИ в процессе стандартного лечения ОП, по нашему мнению, стали непосредственной причиной повышения, в течение последующих 2-4 недель, частоты выявления симптомов угрожающего прерывания беременности (до 25,9%), формирования различных вариантов НМПК (до 62%), ПСП (до 28,7%), ЗРП (до 20,4%), патологии объема околоплодных вод (до 30,6%).

В то же время, использование способа коррекции плацентарной дисфункции, который основан на раннем включении ПП при лечении беременных с ОП, способствует быстрому восстановлению гемодинамики в маточных артериях, предотвращая дальнейшее прогрессирование нарушений маточно-плацентарного кровотока и, связанные с ними, различные осложнения гестации.

3.5. Оценка эффективности использования способа коррекции плацентарной дисфункции при лечении острого пиелонефрита по анализу течения, исходов беременности и родов

На заключительном IV этапе нашей работы мы провели сравнительный анализ течения и исходов беременностей и родов у женщин, которым применялись разные подходы при лечении ОП на различных сроках гестации.

Следует отметить, что 12 женщин из 1-й группы (11,1%) на 7-10-е сутки лечения ОП, в связи с появлением клинической картины угрожающего выкидыша или преждевременных родов, были переведены в отделения акушерско-гинекологического профиля, где проводилась специфическая терапия, направленная на пролонгирование беременности. При дальнейшем наблюдении за беременными, включенными в группы проспективного исследования, до сроков родоразрешения мы зафиксировали, в период от 2-х до 4-х недель после купирования симптомов ОП, существенное увеличение частоты различных гестационных осложнений в 1-й группе (рисунок 23, таблица 34).

Признаки угрожающего прерывания беременности пациентки из 1-й группы отмечали в 7,6 раза чаще в сравнении с женщинами из 2-й группы ($\chi^2 = 43,85$, $p^{1-2} < 0,001$; RR 7,70 95%ДИ 3,47;17,13). Частота развития отеочного синдрома после перенесенного ОП в 1-й группе в 1,6 раза превышала показатель 2-й группы ($\chi^2 = 4,48$, $p^{1-2} = 0,04$; RR 1,56 95%ДИ 1,02;2,37), гестационной артериальной гипертензии – в 3,7 раза ($\chi^2 = 18,02$, $p^{1-2} < 0,001$; RR 3,65 95%ДИ 1,86;7,17), а диагностические критерии умеренной и тяжелой преэклампсии были установлены только у беременных 1-й группы.

Контроль УЗИ с доплерометрией, при пролонгировании беременности после различных вариантов лечения ОП, показал статистически значимое повышение удельного веса различных вариантов НМПК в 1-й группе (суммарно превышая показатели 2-й группы – в 7,5 раз): НМПК Ia степени отмечены в 33,3% наблюдений в 1-й группе против 7,3% – во 2-й ($\chi^2 = 20,72$,

$p^{1-2} < 0,001$; RR 4,57 95%ДИ 2,14;9,79); Iб степени – соответственно, в 14,8% против 1,0% ($\chi^2 = 12,62$, $p^{1-2} < 0,001$; RR 14,22 95%ДИ 1,92;105,3), II степени – 13,9% против 0,0% (таблица 34).

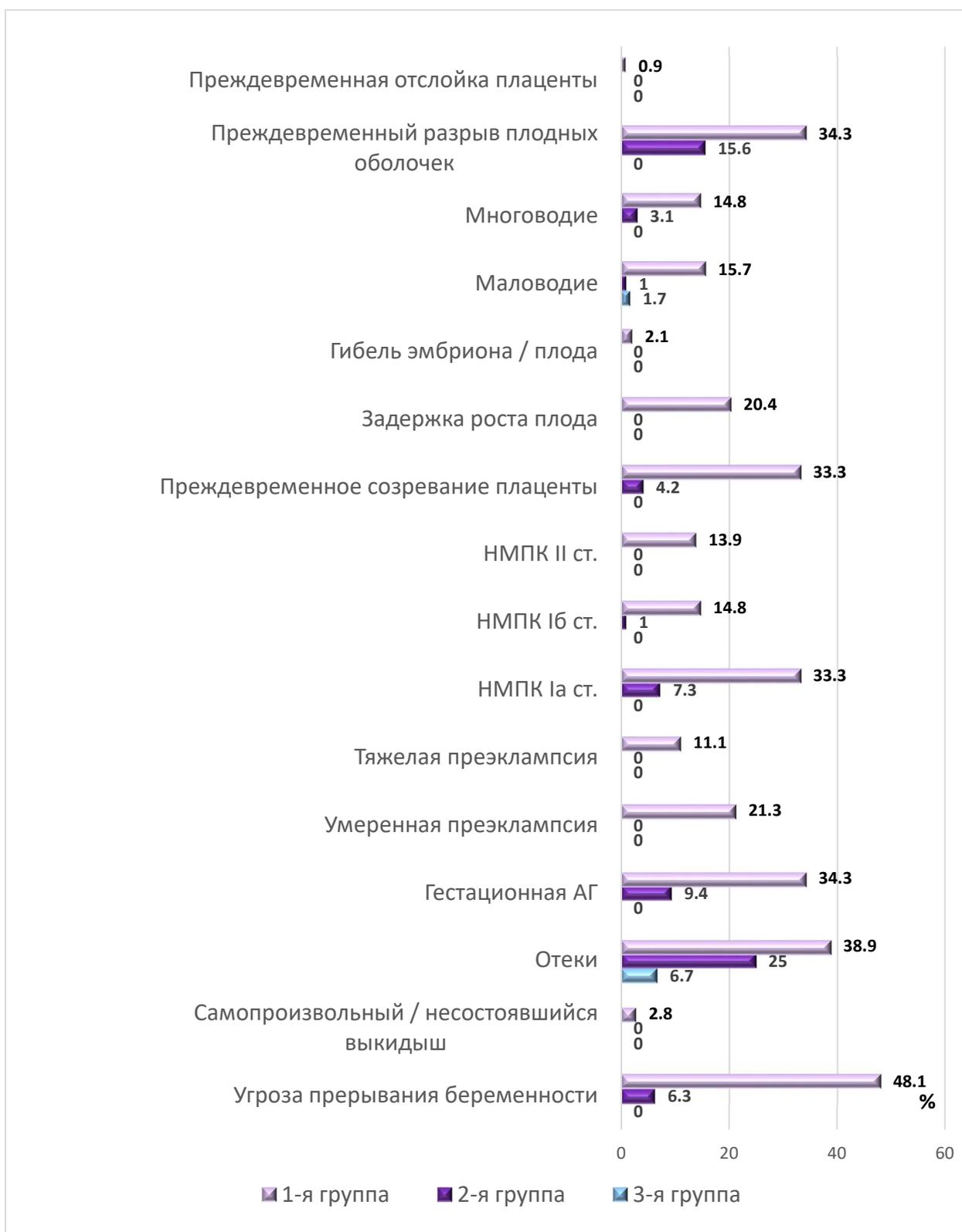


Рисунок 23. Особенности течения беременности после лечения острого пиелонефрита.

Таблица 34 – Результаты сравнительного анализа особенностей течения, осложнений и исходов беременностей в группах

Показатель	Группы беременных						p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	1-я СТ (n=108)		2-я СТ+ПП (n=96)		3-я КГ (n=60)				
	n	%	n	%	n	%			
Угрожающий выкидыш / роды	52	48,1	6	6,3	0	0,0	<0,001	<0,001	0,05
Самопроизвольный / несостоявшийся выкидыш	3	2,8	0	0,0	0	0,0	0,10	0,19	1,0
Отеки	42	38,9	24	25,0	4	6,7	0,04	<0,001	0,004
Гестационная артериальная гипертензия	37	34,3	9	9,4	0	0,0	<0,001	<0,001	0,02
Умеренная преэклампсия	23	21,3	0	0,0	0	0,0	<0,001	<0,001	1,0
Тяжелая преэклампсия	12	11,1	0	0,0	0	0,0	<0,001	<0,001	1,0
НМПК Ia степени	36	33,3	7	7,3	0	0,0	<0,001	<0,001	0,03
НМПК Ib степени	16	14,8	1	1,0	0	0,0	<0,001	0,002	0,43
НМПК II степени	15	13,9	0	0,0	0	0,0	<0,001	0,003	1,0
Преждевременное созревание плаценты	36	33,3	4	4,2	0	0,0	<0,001	<0,001	0,11
Задержка роста плода	22	20,4	0	0,0	0	0,0	<0,001	<0,001	1,0
Гибель плода	2	2,1	0	0,0	0	0,0	0,18	0,29	1,0
Маловодие	17	15,7	1	1,0	1	1,7	<0,001	0,01	0,74
Многоводие	16	14,8	3	3,1	0	0,0	0,005	0,002	0,17
Преждевременный разрыв плодных оболочек	37	34,3	15	15,6	0	0,0	0,003	<0,001	0,002
Преждевременная отслойка плаценты	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0,35	0,46	1,0
Срочные роды	84	77,8	91	94,8	60	100,0	<0,001	<0,001	0,07
Преждевременные роды	21	19,4	5	5,2	0	0,0	0,003	<0,001	0,07
Кесарево сечение	31	28,7	10	10,4	5	8,3	0,002	0,003	0,67
Показания к операции кесарева сечения									
Тяжелая преэклампсия	11	35,5	0	0,0	0	0,0	0,03	0,11	1,0
Аномалии родовой деятельности	12	38,7	3	30,0	0	0,0	0,62	0,09	0,17
Острый дистресс плода	10	32,3	0	0,0	0	0,0	0,04	0,14	1,0
Отслойка плаценты, кровотечение	1	3,2	0	0,0	0	0,0	0,57	0,68	1,0
Рубец на матке	8	25,8	7	70,0	5	100,0	0,01	0,002	0,17

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп при использовании критерия χ^2 ; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп.

Кроме того, у женщин 1-й группы при сонографии значительно чаще визуализировались признаки преждевременного созревания плаценты – почти в 8 раз: 33,3% – в 1-й группе против 4,2% – во 2-й; ($\chi^2 = 18,02$, $p^{1-2} < 0,001$; RR 8,00 95%ДИ 2,96;21,65), патология объема околоплодных вод (суммарно – в 7,3 раза): маловодие – у 15,7% против 1,0% ($\chi^2 = 18,02$, $p^{1-2} < 0,001$; RR 15,11 95%ДИ 2,05;111,4); многоводие – у 14,8% против 3,1% ($\chi^2 = 8,22$, $p^{1-2} = 0,01$; RR 4,74 95%ДИ 1,43;15,77).

Задержка роста плода при динамической оценке параметров фетометрии устанавливалась у каждой пятой беременной из 1-й группы (20,4%), а в двух случаях в этой группе, после перенесенного ОП, была констатирована гибель эмбриона / плода при сроках 11 и 26 недель (2,1%).

Необходимо подчеркнуть, что частота выявления патологических маркеров осложнений гестации при ультразвуковом скрининге во 2-й группе была существенно ниже по отношению к аналогичным сравниваемым параметрам УЗИ в 1-й группе (за исключением случаев антенатальной гибели плода/ эмбриона), при этом полученные данные во 2-й группе практически по всем показателям (кроме частоты НМПК Ia степени) не имели статистической разницы с контрольными значениями 3-й группы (таблица 34).

Кроме того, у пациенток 1-й группы беременность в 2,2 раза чаще в сравнении с показателем 2-й группы осложнялась преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) ($\chi^2 = 9,29$, $p^{1-2} = 0,003$; RR 2,19 95%ДИ 1,29;3,74), а в одном случае – преждевременной отслойкой плаценты (таблица 34).

В 3-й группе удельный вес срочных родов соответствовал 100%, из них оперативным путем родоразрешены лишь 5 женщин (8,3%).

В 1-й группе в трех наблюдениях беременность завершилась самопроизвольным выкидышем в сроки от 10 до 16 недель (2,8%), из них в одном случае – с гибелью эмбриона при сроке 11 недель. Частота преждевременных родов (ПР) в 1-й группе суммарно достигала 19,4%, что в

3,7 раза превысило показатель 2-й группы ($\chi^2 = 9,26$, $p^{1-2}=0,003$; RR 3,73 95%ДИ 1,47;9,52) (таблица 34).

Следует признать, что ни в 1-й, ни во 2-й группах нами не были зафиксированы экстремально ранние ПР (в сроки 22-27,6 недель). Ранние ПР (28-31,6 недель – 4/21 (19,1%); $p^{1-2}=0,29$) и родоразрешение в сроки 32-33,6 недель (7/21 (33,3%); $p^{1-2}=0,13$) констатированы только у женщин 1-й группы. Удельный вес поздних ПР в сроки 34-36,6 недель от всех ПР в 1-й группе составил 47,6% (n=10). В то время, как во 2-й группе все случаи досрочного завершения беременности – 5/5 (100%) более 36,0 недель ($p^{1-2}=0,03$) (рисунок 24).

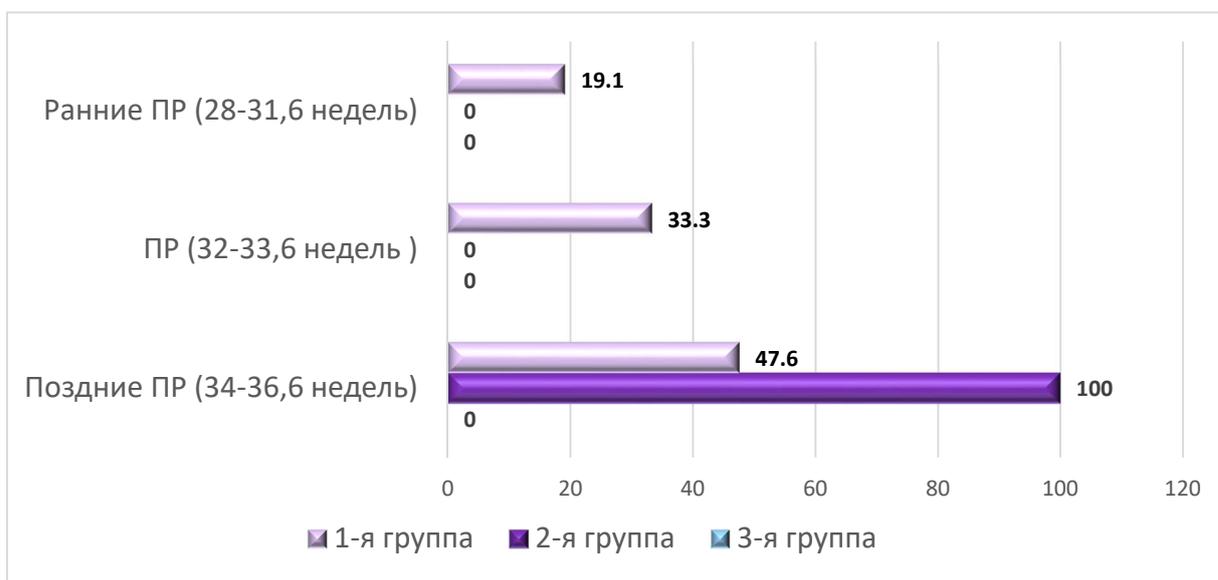


Рисунок 24. Структура и частота преждевременных родов в зависимости от сроков гестации при родоразрешении в группах беременных после перенесенного ОП.

Кроме того, мы обнаружили статистически значимое снижение частоты оперативного родоразрешения в группе пациенток с длительным применением препаратов П после купирования симптомов ОП в 2,8 раза ($\chi^2 = 10,58$, $p^{1-2}=0,002$; RR 2,76 95%ДИ 1,43;5,32) в сравнении с аналогичным показателем 1-й группы (таблица 34). Среди показаний к операции кесарева сечения в 1-й группе преобладали диагностические критерии тяжелой преэклампсии и признаки острого дистресса плода (рисунок 25).



Рисунок 25. Частота показаний к операции кесарева сечения в группах.

В то же время, частота встречаемости аномалий родовой деятельности, при отсутствии эффекта ее коррекции, в структуре показаний к операции в группах не имела статистически значимых различий (таблица 34). А оперативное родоразрешение в плановом порядке, по поводу рубца на матке после предыдущих операций и в связи с отказом женщины от консервативного ведения родов, значительно чаще фиксировалось во 2-й группе и 3-й группе контроля, при отсутствии существенной разницы полученных значений в этих группах ($p^{2-3}=0,17$).

При изучении особенностей течения родового акта через естественные родовые пути также обращало на себя внимание повышение частоты возникновения различных нарушений сократительной деятельности матки (до 28,4% в 1-й группе против 7,0% – во 2-й; $p^{1-2}<0,001$) и острого дистресса плода (20,4% против 2,3%, соответственно, $p^{1-2}<0,001$), которые сопровождалось увеличением удельного веса использования оперативных пособий у пациенток 1-й группы (эпизиотомии и вакуум-экстракции плода) (таблица 35, рисунок 26).

Таблица 35 – Результаты сравнительного анализа особенностей течения родов через естественные родовые пути в группах

Показатель	Группы беременных						p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	1-я СТ (n=74)		2-я СТ+ПП (n=86)		3-я КГ (n=55)				
	n	%	n	%	n	%			
Аномалии родовой деятельности	21	28,4	6	7,0	0	0,0	<0,001	<0,001	0,05
Слабость родовой деятельности	6	8,1	2	2,3	0	0,0	0,10	0,03	0,26
Дискоординация родовой деятельности	13	17,6	4	4,7	0	0,0	0,01	0,002	0,11
Быстрые роды	2	2,7	0	0,0	0	0,0	0,13	0,22	1,0
Острый дистресс плода	15	20,3	2	2,3	0	0,0	<0,001	<0,001	0,26
Эпизиотомия	18	24,3	5	5,8	0	0,0	<0,001	<0,001	0,07
Вакуум-экстракция плода	15	20,3	4	4,7	0	0,0	0,003	<0,001	0,11
Гипотоническое кровотечение	2	2,7	0	0,0	0	0,0	0,13	0,22	1,0

Примечания: p^{1-2} – уровень значимости между показателями 1-й и 2-й групп при использовании критерия χ^2 ; p^{1-3} – уровень значимости между показателями 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости между показателями 2-й и 3-й групп.

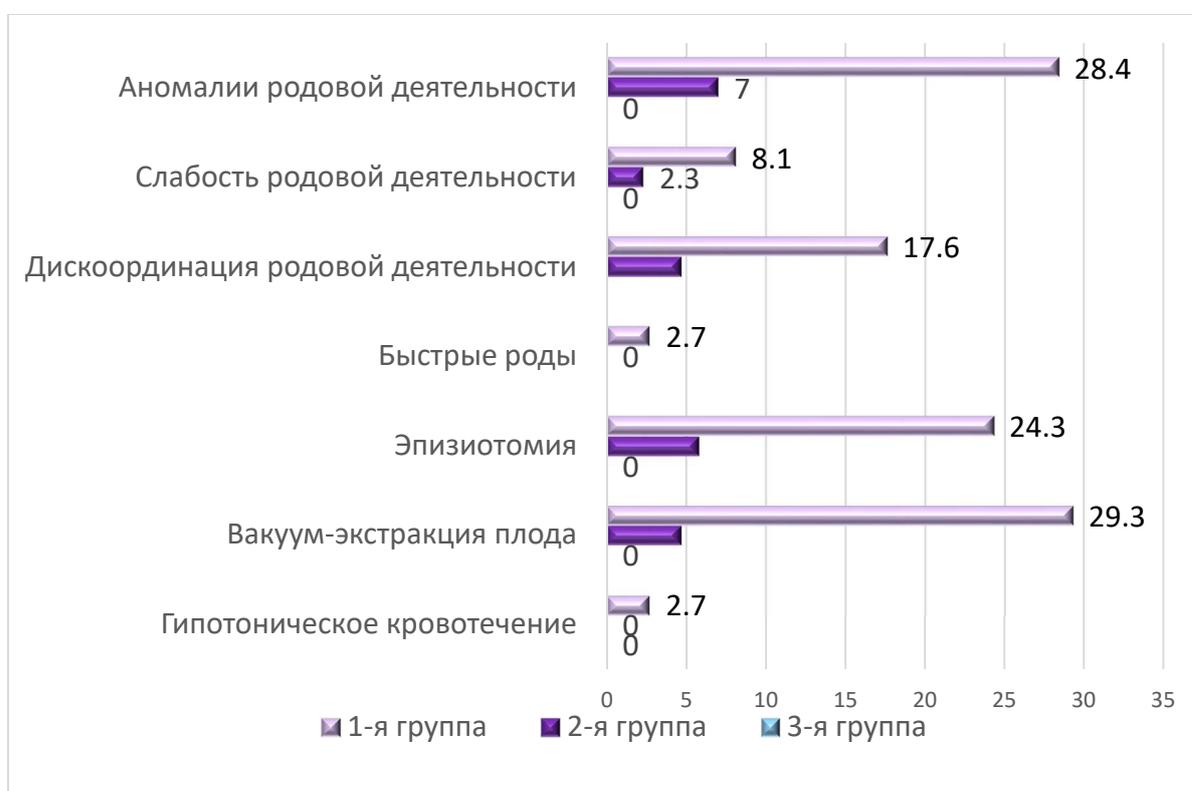


Рисунок 26. Особенности течения родового акта при родоразрешении через естественные родовые пути в группах.

Всего в 1-й группе родилось живыми 104 ребенка, из них недоношенных – 19,2% (n=20). Мертворождение в этой группе, за счет антенатальной гибели плода при сроке гестации 26 недель, констатировано в 1 наблюдении, а у трех женщин зафиксирована потеря беременности при сроках гестации до 16 недель.

Во 2-й и 3-й группах во всех случаях имело место рождение живых детей, а число недоношенных новорожденных во 2-й группе – 5/96 (5,2%) было статистически ниже показателя 1-й группы – 20/105 (19,2%) ($\chi^2 = 8,82$, $p^{1-2}=0,003$; RR 3,66 95%ДИ 1,43;9,36). Случаев ранней и поздней неонатальной смерти младенцев ни в одной из групп проспективного исследования не наблюдалось.

Однако, необходимо акцентировать внимание на том, что большое разнообразие осложнений беременности и родов в 1-й группе получило свое отражение при интерпретации результатов сравнительного анализа перинатальных исходов у беременных после перенесенного ОП (таблица 36). Основные параметры новорожденных в 1-й группе имели меньшее значения по данным усредненных показателей веса и роста детей в сравнении с аналогичными параметрами 2-й и 3-й групп, но при отсутствии статистически значимой разницы.

В то же время, у женщин 1-й группы в 8 раз чаще по отношению к показателю 2-й группы констатировалось рождение детей в состоянии асфиксии легкой степени, а средняя и тяжелая степень асфиксии при первичной оценке новорожденных по шкале Апгар фиксировались только в 1-й группе (таблица 36).

Кроме того, заболеваемость новорожденных в 1-й группе статистически значимо превышала данные 2-й и 3-й групп по многим параметрам (таблица 36). В структуре перинатальной патологии лидирующие позиции в 1-й группе занимали внутриутробная пневмония и перинатальное гипоксическое

поражение центральной нервной системы, которые диагностировались практически у каждого третьего ребенка.

Таблица 36 – Результаты сравнительного анализа основных параметров новорожденных и показателей перинатальной заболеваемости в группах

Показатель	Группы беременных / новорожденных						p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	1-я СТ (n=108/105)		2-я СТ+ПП (n=96/96)		3-я КГ (n=60/60)				
Вес, г - М (SD)	3119,7 (430,3)		3458,6 (273,7)		3756,7 (325,4)		0,51	0,24	0,48
Рост, см - М (SD)	48,4 (1,79)		52,3 (1,42)		52,9 (1,50)		0,09	0,06	0,77
Оценка новорожденных по шкале Апгар									
	n	%	n	%	n	%			
8-9 баллов	58	34,6	91	94,8	60	100,0	<0,001	<0,001	0,07
6-7 баллов (асфиксия легкой степени)	36	33,3	4	4,2	0	0,0	<0,001	<0,001	0,11
4-5 баллов (асфиксия средней степени тяжести)	8	7,6	1	1,0	0	0,0	0,03	0,03	0,43
3-4 балла (асфиксия тяжелой степени)	2	1,9	0	0,0	0	0,0	0,18	0,28	1,0
0 баллов (антенатальная гибель плода)	1	0,95	0	0,0	0	0,0	0,34	0,45	1,0
Заболеваемость новорожденных									
Здоров	13	12,4	84	87,5	60	100,0	<0,001	<0,001	0,01
Респираторный дистресс синдром	12	11,4	0	0,0	0	0,0	<0,001	0,01	1,0
Недостаточность питания и замедление роста	28	26,7	1	1,0	0	0,0	<0,001	<0,001	0,43
Церебральная ишемия	17	16,2	5	5,2	0	0,0	0,01	<0,001	0,07
Внутриутробная пневмония	37	35,2	3	3,1	0	0,0	<0,001	<0,001	0,17
Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы	32	30,5	4	4,2	0	0,0	<0,001	<0,001	0,11
Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК)	3	2,9	0	0,0	0	0,0	0,10	0,19	1,0
Кефалогематома	4	3,8	0	0,0	0	0,0	0,05	0,13	1,0
Неонатальная желтуха	6	5,7	3	3,1	0	0,0	0,38	0,06	0,003
Ранний бактериальный сепсис	2	1,9	0	0,0	0	0,0	0,18	0,28	1,0

Среди других нозологий у каждого четвертого младенца 1-й группы фиксировались – недостаточность питания и замедление роста, у каждого шестого – церебральная ишемия, у каждого девятого – респираторный дистресс синдром. Удельный вес диагностики внутриутробной пневмонии у новорожденных 2-й группы был в 11 раз ниже показателя 1-й группы. А частота диагностики перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы и церебральной ишемии у детей 2-й группы была ниже аналогичных параметров 2-й группы в 7,3 и 3,1 раза, соответственно.

При изучении заключений патоморфологического исследования плацент в группах пациенток, перенесших ОП на различных сроках беременности, обнаружено существенное снижение частоты встречаемости нормальной гистологической структуры плаценты на фоне значительного увеличения по отношению к 3-й группе контроля числа заключений с описанием характерных морфологических признаков хронической плацентарной недостаточности стадии компенсации (таблица 37). Однако, удельный вес выявления в 1-й группе хронической компенсированной плацентарной недостаточности превышал данные 2-й группы в 2 раза ($\chi^2 = 10,71$ $p^{1-2}=0,002$; RR 1,99 95%ДИ 1,29;3,07), а плацентарной недостаточности в стадии субкомпенсации, с проявлениями базального децидуита, диффузного или очагового интервиллусита, диффузными отложениями фибрина в межворсинчатом пространстве, очаговыми кровоизлияниями, фиброзом и склерозом стромы ворсин плаценты – почти в 27 раз ($\chi^2 = 26,99$, $p^{1-2}<0,001$; RR 25,78 95%ДИ 3,58;185,7). Гистологическая картина соответствующая декомпенсированной и острой плацентарной недостаточности была зафиксирована только в 1-й группе (таблица 37). Суммарно хроническая плацентарная недостаточность развивалась в 4 раза чаще у беременных, получавших общепринятое лечение ОП (1-я группа – 97/108 (89,9%) против 22/96 (22,9%) – во 2-й группе ($\chi^2 = 93,58$, $p^{1-2}<0,001$; RR 3,92 95%ДИ 2,70;5,69). Острая недостаточность плаценты, с визуализацией инфарктов и

крупноочаговых кровоизлияний в сочетании с воспалительной мелкоочаговой инфильтрацией базальной мембраны, была обнаружена только у пациенток 1-й группы (n=5; 4,6%) в случаях возникновения преждевременной отслойки плаценты, антенатальной гибели плода и самопроизвольных выкидышей.

Таблица 37 – Результаты сравнительного анализа заключений морфологического исследования плацент в группах

Показатель	Группы беременных						p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	1-я СТ (n=108)		2-я СТ+ПП (n=96)		3-я КГ (n=60)				
	n	%	n	%	n	%			
Нормальная гистоструктура плаценты	6	5,6	74	77,1	60	100,0	<0,001	<0,001	<0,001
Хроническая компенсированная плацентарная недостаточность	47	43,5	21	21,9	0	0,0	0,002	<0,001	<0,001
Хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность	29	26,9	1	1,0	0	0,0	<0,001	<0,001	0,43
Хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность	21	19,4	0	0,0	0	0,0	<0,001	<0,001	1,0
Острая плацентарная недостаточность	5	4,6	0	0,0	0	0,0	0,03	0,09	1,0

Показатель перинатальной смертности за счет мертворождения при антенатальной гибели плода в 1-й группе составил 9,5%, а общие репродуктивные потери в этой группе – 3,7% (n=4).

Таким образом, применение тактики общепринятого лечения ОП при беременности не позволяет избежать развития плацентарной недостаточности, основными проявлениями которой являются нарушения гемодинамики маточно-плацентарно-плодового комплекса (62,0%), ультразвуковые признаки преждевременного созревания плаценты (33,3%), задержки роста плода (20,4%), что непосредственно отражается на течении гестации, увеличивая вероятность появления признаков угрожающего прерывания (до

48,1%), гипертензивных расстройств (до 66,7%), ПРПО (до 34,3%) и повышая риск досрочного завершения беременности (до 22,2% за счет самопроизвольных выкидышей – 2,8% и преждевременных родов – 19,4%). Дети, рожденные от матерей, перенесших стандартное лечение ОП, значительно чаще рождаются в состоянии асфиксии с низкими показателями их здоровья.

Таким образом, использование способа коррекции плацентарной дисфункции, основанного на пролонгированном назначении препаратов прогестерона с 1-х суток общепринятого лечения ОП, позволяет безопасно и своевременно восстановить дисбаланс синтеза стероидных гормонов и гемодинамику сосудов маточно-плацентарного кровотока, создавая благоприятные условия для дальнейшего развития беременности, снижая вероятность возникновения различных осложнений гестации и повышая шансы рождения доношенного и здорового ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные первого этапа нашей работы еще раз подтвердили мнение многих ученых о превалировании ОП среди беременных во II и III триместрах гестации [3, 9, 19, 32, 37, 44, 58, 64, 78, 84, 91, 92, 137]. По результатам ретроспективного анализа за восьмилетний период (с 2014 по 2021 гг.) вероятность возникновения этого варианта урологической патологии возрастала во II триместре беременности по отношению к частоте в I триместре в 6,3 раза (120/216/55,6%), ($\chi^2 = 108,20$, $p < 0,001$; RR 6,31 95%ДИ 4,05;9,86), а в III – в 4,0 раза (77/216/35,6%), ($\chi^2 = 45,05$, $p < 0,001$; RR 4,05 95%ДИ 2,55;6,45). Среди беременных с ОП преобладали первородящие женщины (156/216 (72,2%); $\chi^2 = 6,419$, $p = 0,01$; ОШ 1,58 95%ДИ 1,11;2,26), но с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом абортами и самопроизвольными выкидышами (113/216 (52,3%); $\chi^2 = 172,56$, $p < 0,001$; ОШ 15,36 95%ДИ 9,63;24,51), хроническими воспалительными заболеваниями гениталий (147/216 (68,1%); $\chi^2 = 355,64$, $p < 0,001$; ОШ 296,13 95%ДИ 91,81;955,21) и цервикальной патологией (69/216 (31,9%); $\chi^2 = 117,74$, $p < 0,001$; ОШ 21,44 95%ДИ 10,44;44,03), что не противоречит мнению большинства исследователей [24, 46, 54, 55, 58, 89, 90, 102, 140]. Возраст беременных с ОП чаще приходился на интервал от 21 до 30 лет – 127/216 (58,8%), превышая частоту встречаемости патологии в возрасте до 20 лет в 3,5 раза ($\chi^2 = 81,59$, $p < 0,001$; RR 3,53 95%ДИ 2,57;4,85) и снижая риск заболеваемости после 31 года – в 2,4 раза ($\chi^2 = 52,15$, $p < 0,001$; RR 2,40 95%ДИ 1,85;3,11). В публикациях Д.А. Калиниченко и соавт. (2022) и В.В. Левченко и соавт. (2020) установлена более высокая доля встречаемости ОП среди первобеременных пациенток (69,35) в сравнении с повторнобеременными (66,1%) в возрасте от 21 до 29 лет (65,3%) [2, 12].

Кроме того, нами прослежено значительное снижение индекса соматического здоровья беременных с ОП: удельный вес женщин с экстрагенитальными очагами хронической инфекции в основной группе

достигал 95% (203/216 (94,9%); $\chi^2 = 477,12$, $p < 0,001$; ОШ 236,63 95%ДИ 119,05;470,36). В структуре соматической патологии у беременных с ОП отмечены хронический гастрит (125/216 (57,9%); $\chi^2 = 225,44$, $p < 0,001$; ОШ 26,10 95%ДИ 15,59;43,69), хронический тонзиллит (80/216 (37,0%); $\chi^2 = 147,68$, $p < 0,001$; ОШ 30,29 95%ДИ 14,48;64,27), гиперплазия щитовидной железы (53/216 (24,5%); $\chi^2 = 63,36$, $p < 0,001$; ОШ 8,21 95%ДИ 4,56;14,78). Реже у беременных с ОП выявлялись вегетососудистая дистония (35/216/16,2%), хронический гайморит (12/216/5,6%) и ожирение (3/216/1,4%). Существующие литературные источники отечественных и зарубежных авторов также свидетельствуют о распространенности различных экстрагенитальных заболеваний среди беременных с ОП [21, 24, 61, 78, 84, 91, 102, 149].

При детальном изучении особенностей течения и исходов беременностей нами была прослежена довольно высокая частота возникновения различных гестационных осложнений после перенесенного ОП, что совпадает с мнением как акушеров-гинекологов, так и профильных специалистов – урологов [23, 24, 37, 44, 63, 69, 108, 112, 141]. Течение беременности после перенесенного ОП осложнялось клиникой угрожающего прерывания беременности – у каждой второй пациентки (107/216 (49,5%); $\chi^2 = 222,19$, $p < 0,001$; ОШ 57,92 95%ДИ 26,20;128,03), в каждом третьем наблюдении фиксировались: преждевременное созревание плаценты (73/216 (33,8%); $\chi^2 = 160,35$, $p < 0,001$), патология околоплодных вод – маловодие или многоводие (68/216 (31,5%); $\chi^2 = 148,05$, $p < 0,001$), развитие гестационной артериальной гипертензии (74/216 (34,3%); $\chi^2 = 150,84$, $p < 0,001$; ОШ 72,44 95%ДИ 22,48;233,37), преэклампсии (70/216 (32,4%); $\chi^2 = 152,95$, $p < 0,001$). Задержка роста плода выявлялась у каждой пятой беременной (46/216 (21,3%); $\chi^2 = 96,42$, $p < 0,001$). Это, в конечном итоге, увеличивало риск потери беременности после перенесенного ОП до 3,2%, преждевременных родов – до 19,9%, оперативного родоразрешения – до 29,6% (в 3,4 раза по отношению к контрольной группе:

$\chi^2 = 47,74$, $p < 0,001$; ОШ 4,49 95%ДИ 2,87;7,04).

По результатам изучения нами протоколов гистологического исследования плацент, выявлено значимое возрастание числа заключений с описанием признаков хронической плацентарной недостаточности (ПН) [49] у пациенток, перенесших ОП на различных сроках беременности. При этом удельный вес диагностики хронической компенсированной ПН увеличивался в основной группе в 38 раз ($\chi^2 = 191,80$, $p < 0,001$; ОШ 62,76 95%ДИ 24,96;157,79), а субкомпенсированная – 59/216 (27,3%), декомпенсированная – 40/216 (18,5%) и острая – 10/216 (4,6%) формы встречались только в группе беременных после перенесенного ОП. Аналогичные данные представлены в работах Г.И. Губиной-Вакулик с соавт. (2016) и С.Н. Стяжкиной с соавт. (2021) [15, 63].

Таким образом, проведение первого этапа нашей работы позволило нам не только еще раз убедиться в актуальности выбранной темы, подтвердить существующие факты о влиянии ОП на течение и исходы гестации, но и выделить группу риска женщин по развитию заболевания при беременности в современных условиях, что может помочь практикующему акушеру-гинекологу совместно с профильными специалистами в выборе оптимальной и адекватной тактики ведения беременных.

Обследование беременных на втором этапе нашей работы доказало, что в этиологии ОП в период гестации, по результатам бактериологического исследования мочи, лидирующее место занимает *Escherichia coli* (более 50%) с достаточно высокой контаминацией уропатогена (от 10^4 до 10^6 КОЕ/мл), что не противоречит существующим многочисленным данным различных исследователей [13, 28, 113, 144, 149]. Значительно реже возбудители ОП у беременных, включенных в наше исследование, были представлены *Klebsiella pneumoniae* (в 3 раза – до 18,0%), *Enterococcus faecalis* (в 5 раз – до 11,0%) и в единичных случаях – *Proteus spp.*, *Enterobacter* и *Staphylococcus spp.*

Результаты первичного обследования беременных показали, что

возникновение ОП сопровождается развитием синдрома эндотоксиновой агрессии на фоне усиления иммунопатологических реакций, с увеличением ЛИИ (в 1,7 раза), МСМ (в 1,6 раза), ЦИК (в 1,7 раза) и общего эндотоксина сыворотки крови (в 3,7 раза) ($p < 0,001$). Увеличение продуктов эндогенной интоксикации у беременных с ОП было констатировано и в других ранее проведенных исследованиях [62, 69, 141]. В работе А.В. Хардикова и соавт. (2016), представивших результаты обследования 300 беременных с неосложненной формой пиелонефрита, на основании корреляционного анализа доказано существование прямой зависимости интенсивности маточно-плацентарного кровотока от степени выраженности эндогенной интоксикации, что в дальнейшем трансформировалось в различные осложнения гестации [69]. В то же время, именно с избыточным накоплением маркеров эндотоксикоза N. Docheva с соавт. (2019) связывают не только манифестацию ОП у беременных, но и формирование таких «больших акушерских синдромов», как преэклампсия и антенатальная гибель плода [141].

Изучение особенностей гемостаза у беременных с ОП позволило обнаружить тенденцию к развитию хронической формы ДВС-синдрома, с увеличением концентрации фибриногена (в 1,4 раза, $p = 0,01$), количества тромбоцитов (в 1,3 раза, $p < 0,001$) и их агрегационной способности на 20% ($p = 0,01$), избыточным накоплением РКМФ (в 2,6 раза, $p < 0,001$) и угнетением фибринолиза (в 1,5 раза, $p < 0,01$). С.В. Петров и соавт. (2013) выявленные расстройства системы коагуляционного гемостаза у беременных с неосложненным ОП связывают с повышенным риском возникновения коагулопатических осложнений в течении беременности, родах и послеродовом периоде [16]. Однако необходимо отметить, что по нашим результатам во всех случаях у беременных с ОП основные параметры гемостазиограммы, за исключением содержания продуктов паракоагуляции, находились в пределах референсных значений нормативных данных.

Не вызывает сомнений сколь важное значение для физиологического течения гестации имеют синтез и секреция стероидных гормонов и гравидарных белков [50, 70, 74, 76, 87, 100, 114, 118, 135, 147]. Исходное определение гормонального профиля крови беременных с ОП демонстрировало значительное возрастание стрессорных гормонов: Пр – в 1,4 раза (на 29-30% в сравнении с контрольными данными), К и ДЭАС – в 1,6 раза (на 36-39%), на фоне некоторого снижения П (в первой половине беременности – не более, чем на 10%, после 22-й недели – не более, чем на 4-6%) и Э (до 22 недели не превышало 7-8%, а в более поздние сроки беременности – 10-12%). Увеличения уровня стрессорных гормонов мы расцениваем, как проявление защитной реакции организма беременной с ОП на боль, повышение температуры и стресс, что совпадает с ранее проведенными гормональными исследованиями у беременных при возникновении острой хирургической патологии [70, 75]. Вместе с тем, снижение П и Э у беременных с ОП можно объяснить формированием плацентарной дисфункции, что подтверждалось десинхронизацией синтеза плацентоспецифических протеинов: содержание ПАМГ-1 увеличивалось в 1,5 раза (на 32-34% по отношению к контрольным показателям), а концентрация ТБГ – снижалась не более 12-13%.

Результаты комплексного УЗИ показали, что возникновение ОП у беременных способствует нарушениям маточно-плацентарного кровотока: выявлено значимое увеличение С/D, PI, и IR в маточных артериях (в 1,3 раза по отношению к нормативным данным – в среднем, на 18-22% при всех сроках гестации). Похожие изменения маточно-плацентарного кровотока у беременных с ОП были констатированы М.Р. Гаитовой и соавт. (2022) [18]. Следует подчеркнуть, что по заключению S. Olgan с соавт. (2016), возрастание IR в маточных артериях при беременности можно использовать в качестве маркера прогнозирования преждевременных родов [116].

Данные корреляционного анализа показали существование заметной

положительной связи между IR в маточных артериях и изучаемыми показателями эндогенной интоксикации в группах беременных с ОП. Прямая зависимость средней силы установлена с ЛИИ ($r=0,521$; $p<0,02$), уровнем МСМ ($r=0,510$; $p<0,02$), ЦИК ($r=0,496$; $p<0,02$), а высокая сила связи по шкале Чеддока обнаружена между IR и содержанием общего эндотоксина ($r=0,745$; $p<0,001$). Тесные прямые корреляционные связи были прослежены между IR и измененными параметрами гемостазиограммы: с уровнем Ф ($r=0,512$; $p<0,02$), продолжительностью фибринолиза ($r=0,545$; $p<0,02$), количеством тромбоцитов ($r=0,509$; $p<0,02$) и их способностью к агрегации ($r=0,416$; $p<0,05$), а самые тесные прямые зависимости IR в группах беременных с ОП выявлены с содержанием РКМФ ($r=0,739$; $p<0,001$). Заметная прямая зависимость обнаружена IR с концентрацией К ($r=0,564$; $p<0,02$) и ДЭАС ($r=0,542$; $p<0,02$), а умеренная по шкале Чеддока – с ПР ($r=0,495$; $p<0,05$). Обратная корреляционная связь слабой силы наблюдалась между IR и Э ($r=-0,253$; $p>0,05$), с незначительным усилением отрицательной связи IR с содержанием П ($r=-0,369$; $p>0,05$). Выявленный характер взаимоотношений между изучаемыми параметрами при сочетании беременности с ОП наглядно демонстрируют значимое влияние избыточного накопления маркеров эндотоксикоза, гиперкоагуляции и стрессорных гормонов на интенсивность изменений показателя сопротивления в маточных артериях, с установлением прямых средних и сильных зависимостей, что может способствовать прогрессированию плацентарной дисфункции. В то же время обнаружение умеренной обратной связи IR с уровнем П позволило нам предположить, что одним из возможных патогенетических механизмов коррекции гемодинамических НМПК, помимо устранения основного источника воспалительной реакции – купирования ОП при проведении стандартной терапии у беременных, может стать дополнительное назначение ПП.

Мы впервые в сравнительном аспекте изучили клинико-лабораторные результаты дополнительного использования препаратов прогестерона в

комплексе стандартных лечебных мероприятий у беременных с ОП [42, 49, 80]. В динамике мы зафиксировали более эффективное купирование болевого синдрома во 2-й группе: удельный вес женщин, которые отметили сохранение боли в поясничной области, был значительно ниже (практически в 2-3 раза) значений 1-й группы и на 2-е (41/96 (42,7%) против 89/108 (82,4%), $p < 0,001$), и на 3-и сутки проведения лечебных мероприятий (30/96 (31,3%) против 68/108 (63,0%), $p < 0,001$). Укорочение сроков купирования болевого синдрома можно объяснить добавочным спазмолитическим эффектом прогестерона, что делает его незаменимым в современном акушерстве [2, 55, 58, 91, 119].

Однако динамический контроль маркеров эндотоксикоза и параметров гемостазиограмм не показал значимых различий изучаемых показателей в зависимости от варианта проводимой терапии ОП. В обеих группах беременных с ОП наблюдалось восстановление измененных лабораторных показателей к 8-9-м суткам лечения до нормативных значений.

Совершенно иная динамика была прослежена нами при изучении гормонального фона у беременных с ОП [80]. При стандартном лечении на 4-5-е сутки выявлено статистически значимое снижение ПР (в 2 раза – на 47-50% по отношению к параметрам до начала лечения, $p < 0,001$) и П (в 1,3 раза, $p < 0,05$), на фоне незначительного возрастания общего К и ДЭАС и значимого увеличения Э (в 1,4 раза – на 28-36%, $p < 0,001$) в сыворотке крови беременных. Во 2-й группе в эти сроки прослежено восстановление концентраций гормонов до значений контрольной группы. Повышение ДЭАС и общего К при стандартном лечении ОП, по нашему мнению, можно объяснить увеличением фетальных кортикостероидов за счет гипоксии плода в условиях формирования дисфункции плаценты. Вместе с тем снижение уровня П в крови беременных с ОП следует считать непосредственным проявлением плацентарной дисфункции, что подтверждалось прогрессирующим разнонаправленными изменениями в синтезе белков «зоны беременности»: на 4-5-е сутки при использовании общепринятых лечебных мероприятий уровень

ПАМГ-1 в сыворотке крови беременных превышал контрольные значения 3-й группы в 1,6 раза (на 37-39%, $p < 0,001$), а содержание ТБГ было ниже нормативных данных 3-й группы в 1,4 раза (на 26-27%, $p < 0,05$). Похожие динамические изменения в синтезе гормонов и гравидарных протеинов были представлены в работах Н.Ф. Хворостухиной и соавт. (2016, 2017, 2018, 2019, 2021), которые изучали состояние маточно-плацентарного комплекса при лечении беременных с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости [70, 71, 73, 75, 76].

По данным УЗИ с доплерометрией, применение общепринятого лечения ОП на 4-5-е сутки сопровождалось статистически значимым увеличением толщины плаценты (на 14,6-20,0% от исходных значений, $p < 0,05$), укорочением шейки матки (до 15%, $p = 0,04$), при сохранении гемодинамических нарушений в маточных сосудах. При дополнительном приеме ПП с первого дня лечения ОП удалось достичь нормализации гемодинамики в маточных артериях у беременных 2-й группы при всех гестационных интервалах уже к 4-5-м суткам. Выявленные особенности структурных и функциональных изменений маточно-плацентарно-плодового комплекса, при контроле УЗИ в процессе стандартного лечения ОП, по нашему мнению, стали непосредственной причиной повышения, в течение последующих 2-4 недель, частоты выявления симптомов угрожающего прерывания беременности (до 25,9%), формирования различных вариантов НМПК (до 62%), ПСП (до 28,7%), ЗРП (до 20,4%), патологии объема околоплодных вод (до 30,6%).

Сравнительный анализ особенностей течения беременности после перенесенного ОП показал более высокую частоту развития различных осложнений гестации при стандартном ведении женщин, что согласуется с мнением многих отечественных и иностранных исследователей [15, 62, 63, 69, 110, 141, 149]. В то же время, применение способа коррекции плацентарной дисфункции, основанного на дополнительном назначении прогестерона, во 2-

й группе почти в 7 раз снижало вероятность угрожающего прерывания беременности, формирования различных нарушений МППК, патологии объема околоплодных вод, развития гипертензивных расстройств, в 8 раз – ЗРП, в 4 раза – преждевременного созревания плаценты, в 2 раза – ПРПО, что позволило предотвратить потери беременности во 2-й группе, снизить частоту преждевременных родов в 3,7 раза ($\chi^2 = 9,26$, $p_{1-2}=0,003$; RR 3,73 95%ДИ 1,47;9,52), а операции кесарева сечения в 2,7 раза ($\chi^2 = 10,58$, $p_{1-2}=0,002$; RR 2,76 95%ДИ 1,43;5,32).

Результаты гистологического исследования плацент доказали, что дополнительное включение в комплекс лечебных мероприятий способа коррекции плацентарной дисфункции позволяет в 4 раза снизить частоту хронической недостаточности плаценты после перенесенного ОП: 1-я группа – 97/108 (89,9%) против 22/96 (22,9%) – во 2-й группе ($\chi^2 = 93,58$, $p<0,001$; RR 3,92 95%ДИ 2,70;5,69) и сохранить нормальную структуру плацентарной ткани в 77,1% наблюдений. Кроме того, раннее назначение ПП в комплексе лечения ОП значительно сокращает (в 1,5 раза) сроки стационарного пребывания беременных (с 9,7(1,3) до 6,3(0,7) дней, $p=0,02$) и в 5 раз снижает вероятность рецидива заболевания почек (22/108 (20,4%) – в 1-й группе против 4/96 (4,2%) – во 2-й ($\chi^2 = 11,99$, $p<0,001$; RR 4,89 95%ДИ 1,75;13,68), несмотря на существующее мнение ряда исследователей о влиянии гестагенов на перистальтику и тонус мочевыводящих путей, дополнительно создающих риск реинфекции [2, 58, 55, 91, 119].

Таким образом, применение способа коррекции плацентарной дисфункции, основанного на раннем включении гестагенов в комплекс лечебных мероприятий при ОП, повышает эффективность терапии за счет нормализации гормональных и гемодинамических нарушений маточно-плацентарно-плодового комплекса, предотвращая тем самым прогрессирование плацентарной дисфункции, снижая частоту осложнений гестации, досрочного завершения беременности и рецидивов заболевания.

ВЫВОДЫ

1. В группу риска женщин по возникновению острого пиелонефрита при беременности следует относить: первородящих (72,2%), с отягощенным анамнезом – абортами (52,3%), хроническими воспалительными процессами гениталий (63,1%), цервикальной патологией (31,9%), сопутствующими соматическими заболеваниями в виде очагов хронической инфекции (94,9%), в возрасте от 21 до 30 лет (58,8%), во II (55,6%) и III (35,6%) триместрах гестации.
2. Течение беременности после перенесенного острого пиелонефрита ассоциируется с формированием плацентарной недостаточности (93,5%), увеличением частоты угрожающего прерывания беременности (48,5%), преждевременного созревания плаценты (33,8%), патологии околоплодных вод (31,5%), задержки роста плода (21,3%), гестационной артериальной гипертензии (34,3%), преэклампсии (32,2%), что приводит к повышению риска потери беременности – до 3% и преждевременных родов – до 20%
3. Возникновение острого пиелонефрита при беременности сопровождается развитием эндотоксикоза (повышение ЛИИ в 1,7 раза, МСМ в 1,6 раза, ЦИК в 1,7 раза, общего эндотоксина в 3,7 раза, ($p < 0,001$)), гиперкоагуляции (увеличение концентрации фибриногена в 1,4 раза, $p = 0,01$, количества тромбоцитов в 1,3 раза, $p < 0,001$, их агрегационной способности на 20%, $p = 0,01$, избыточное накопление РКМФ в 2,6 раз, $p < 0,001$, угнетение фибринолиза в 1,5 раза, $p < 0,01$) и плацентарной дисфункции, проявляющейся десинхронизацией синтеза гормонов, гравидарных белков (с увеличением ПР – в 1,4 раза, К и ДЭАС – в 1,6 раза, ПАМГ-1 – в 1,5 раза при снижении П, Э и ТБГ) и нарушениями маточно-плацентарного кровотока (с повышением C/D, PI, и IR – на 18-22%).
4. Установлены заметные положительные корреляционные связи между IR в маточных артериях и ЛИИ ($r = 0,521$; $p < 0,02$), МСМ ($r = 0,510$; $p < 0,02$), ЦИК ($r = 0,496$; $p < 0,02$), эндотоксином ($r = 0,745$; $p < 0,001$), Ф ($r = 0,512$; $p < 0,02$),

продолжительностью фибринолиза ($r=0,545$; $p<0,02$), количеством тромбоцитов ($r=0,509$; $p<0,02$) и их способностью к агрегации ($r=0,416$; $p<0,05$), РКМФ ($r=0,739$; $p<0,001$), К ($r=0,564$; $p<0,02$), ДЭАС ($r=0,542$; $p<0,02$), ПР ($r=0,495$; $p<0,05$). Обратная корреляционная связь слабой силы выявлена между IR и Э ($r=-0,253$; $p>0,05$), умеренная – с П ($r=-0,369$; $p>0,05$). Обнаружение умеренной обратной связи IR с уровнем П обосновывает целесообразность дополнительного включения ПП в коррекцию гемодинамических НМПК, помимо устранения основного источника воспалительной реакции – купирования острого пиелонефрита.

5. Доказана клиническая и лабораторно-инструментальная эффективность раннего включения гестагенов в комплекс лечебных мероприятий при остром пиелонефрите, что способствует эффективной и безопасной коррекции гормональных и гемодинамических нарушений маточно-плацентарно-плодового комплекса, позволяет улучшить результаты лечения, сокращая сроки стационарного наблюдения (в 1,5 раза) и снижая вероятность рецидива заболевания почек (в 5 раз).
6. Дополнительное применение способа коррекции плацентарной дисфункции, основанного на использовании препаратов прогестерона, при лечении беременных с острым пиелонефритом снижает частоту хронической недостаточности плаценты (в 4 раза), угрожающего прерывания беременности, нарушений МППК, патологии объема околоплодных вод, развития гипертензивных расстройств – в 7 раз, ЗРП – в 8 раз, преждевременного созревания плаценты – в 4 раза, преждевременных родов – в 3,7 раза ($\chi^2 = 9,26$, $p=0,003$; RR 3,73 95%ДИ 1,47;9,52), операции кесарева сечения в 2,7 раза ($\chi^2 = 10,58$, $p=0,002$; RR 2,76 95%ДИ 1,43;5,32).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу риска по развитию острого пиелонефрита при беременности следует отнести: первородящих женщин в возрасте от 21 до 30 лет, во II и III триместрах гестации, с отягощенным анамнезом абортами, хроническими воспалительными процессами гениталий, цервикальной патологией и наличием сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, в том числе в виде очагов хронической инфекции.
2. На этапе прегравидарной подготовке женщинам группы риска по развитию острого пиелонефрита необходимо включить в план обследования консультации смежных специалистов (терапевта, оториноларинголога, гастроэнтеролога, уролога, хирурга, эндокринолога и т.д.) с целью выявления и санации очагов хронической инфекции, профилактики обострений хронических заболеваний, нормализации гормонального статуса.
3. При возникновении клинических симптомов острого пиелонефрита требуется госпитализация в урологическое отделение, с консультацией уролога и акушера-гинеколога.
4. При обследовании, лечении и ведении беременных с острым пиелонефритом следует руководствоваться действующими стандартами и клиническими рекомендациями.
5. Дополнительно на фоне традиционного лечения острого пиелонефрита с первых суток ежедневно целесообразно использование способа коррекции плацентарной дисфункции, включающего назначение препаратов прогестерона (микронизированный прогестерон 100 мг или дидрогестерон 10 мг) каждые 12 часов, внутрь, согласно инструкции применения) до срока гестации 34,0 недель.
6. Для профилактики преэклампсии после перенесенного острого пиелонефрита необходимо применение ацетилсалициловой кислоты по 150 мг/день (перорально) с 12 до 36 недель гестации.

7. После купирования симптомов острого пиелонефрита рекомендуется тщательный динамический контроль лабораторных (клинических анализов крови, мочи, бактериурии, коагулограммы) и инструментальных (УЗИ почек, УЗИ с доплерометрией маточно-плацентарно-плодового комплекса) методов диагностики в амбулаторных условиях под наблюдением акушера-гинеколога и уролога с целью проведения профилактики рецидивов урологической патологии и ранней диагностики возможных акушерских осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АПТВ** – активированное парциальное тромбопластиновое время
ДЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат
ЗРП – задержка роста плода
ИАЖ – индекс амниотической жидкости
ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ
К – кортизол
КГ – контрольная группа
КТ – компьютерная томография
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСМ – молекулы средней массы
НМПК – нарушения маточно-плацентарного кровотока
ОП – острый пиелонефрит
П – прогестерон
ПАМГ-1 – плацентарный альфа-1-микроглобулин
ПП – препараты прогестерона
ПР – преждевременные роды
Пр – пролактин
ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек
ПСП – преждевременное созревание плаценты
ПТИ – протромбиновый индекс
РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина
СТ – стандартная терапия
ТБГ – трофобластический бета-1-гликопротеин
УЗИ – ультразвуковое исследование
Ф – фибриноген
ЧЛС – чашечно-лоханочная система
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
Э – эстрадиол
С/Д – систоло-диастолическое отношение
IR – индекс резистентности
PI – пульсационный индекс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность иммуновоспалительного процесса у беременных с хроническим пиелонефритом в стадии обострения и ремиссии / А. Н. Трунов, В. Л. Ким, И. О. Маринкин [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 211-217.
2. Анализ лечения гестационного пиелонефрита в условиях больницы скорой медицинской помощи / Д. А. Калиниченко, Е. Н. Деговцов, И. И. Котов [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2022. – № 3(75). – С. 13-17. – DOI 10.24412/2220-7880-2022-3-13-17.
3. Анализ частоты встречаемости различных факторов развития пиелонефрита беременных / А. В. Кузьменко, Т. А. Гяургиев, А. В. Бескороваева [и др.] // Тенденции развития науки и образования. – 2018. – № 37-5. – С. 27-29. – DOI 10.18411/lj-04-2018-115.
4. Андрейчук, Т. П. Профилактика и медикаментозная коррекция плацентарной дисфункции у беременных с отягощенным гинекологическим анамнезом / Т. П. Андрейчук, А. Я. Сенчук // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 6. – С. 661-671. – DOI 10.34883/PI.2020.10.6.002.
5. Архипов, Е. В. Современные рекомендации по диагностике и лечению пиелонефрита с позиции доказательной медицины / Е. В. Архипов, О. Н. Сигитова, А. Р. Богданова // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 6. – С. 115-120.
6. Беременность и дисфункция иммунной системы / И. А. Салов, Н. Ф. Хворостухина, Ю. В. Михайлова, М. С. Шехтер. – Саратов : Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2014. – 114 с. – ISBN 978-5-7213-0417-0.
7. Брагина, Т. В. Клинико-патогенетические аспекты течения беременности и состояния плода у пациенток с хроническим пиелонефритом / Т. В.

- Брагина, Ю. А. Петров // Главный врач Юга России. – 2021. – № 2(77). – С. 53-58.
8. Бычкова, Н. В. Особенности "поведения" мочеточникового стента у беременной с мочекаменной болезнью: клиническое наблюдение / Н. В. Бычкова, Е. И. Прокопенко, И. Г. Никольская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 6. – С. 94-101. – DOI 10.17116/rosakush20222206194.
 9. Влияние гестационного пиелонефрита на течение и исход беременности / А. А. Плеханов, Н. Ф. Хворостухина, Н. Н. Степанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 147. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27734> (дата обращения: 10.12.2018).
 10. Влияние световой депривации на функциональные процессы в системе "мать - плацента - плод" при угрозе преждевременных родов и её клиническое значение / И. Г. Пелипенко, Т. Л. Боташева, Е. Ю. Лебедеко [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 60-67.
 11. Влияние озонотерапии на показатели иммунитета у беременных с обструкцией мочевыводящих путей / А. Н. Роговой, О. Н. Долгошапко, Ю. Ю. Малинин, В. С. Стрионова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 21-27.
 12. Гестационный пиелонефрит: «традиционная» дренирующая тактика и её результаты / В. В. Левченко, П. П. Моргун, А. В. Волдохин [и др.] // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 39-48. – DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-1-39-48.
 13. Гордовская, Н. Б. Инфекция мочевыводящих путей у беременных -фокус на бессимптомную бактериурию / Н. Б. Гордовская, Ю. В. Коротчаева // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 81-87. – DOI 10.24884/1561-6274-2018-22-2-81-87.

14. Горин, В. С. Беременность и хронический пиелонефрит: клинические и иммунологические аспекты (обзор) / В. С. Горин, В. Л. Ким, Е. С. Серебренникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 19-28. – DOI 10.17116/rosakush201616519-28.
15. Губина-Вакулик, Г. И. Патологическая анатомия плаценты при пиелонефрите у беременных / Г. И. Губина-Вакулик, Е. В. Ганчева, О. В. Наумова // Морфология. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 104-109. – DOI 10.26641/1997-9665.2016.3.104-109.
16. Диагностическая значимость системы коагуляционного гемостаза при различных вариантах неосложненного пиелонефрита беременных / С. В. Петров, С. П. Серегин, В. И. Серебровский [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – № 11-1(154). – С. 177-180.
17. Диагностическая ценность прокальцитонина и С-реактивного белка при врожденных инфекциях у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / О. В. Михайлова, О. В. Ионов, А. Г. Антонов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 422-428. – DOI 10.15690/pf.v12i4.1423.
18. Динамика показателей фетоплацентарного комплекса при озонотерапии: проспективное сравнительное исследование 93 женщин с острым серозным гестационным пиелонефритом / М. Р. Гаитова, А. А. Федоров, А. С. Кайсинова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 52-58. – DOI 10.38025/2078-1962-2022-21-6-52-58.
19. Жданова, А. Н. Оценка обоснованности нефрэктомий у беременных с гнойным гестационным пиелонефритом / А. Н. Жданова, М. Б. Пряничникова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 1-2. – С. 157-162. – DOI 10.17816/2072-2354.2019.19.1.157-162.

20. Зуфарова, Ш. А. Влияние пиелонефрита и гломерулонефрита на иммунологический статус беременных / Ш. А. Зуфарова, Д. С. Юлдашева // Молодой ученый. – 2017. – № 16(150). – С. 39-41.
21. Игнатенко, Г. А. Системный воспалительный ответ матери и плода при пиелонефрите у беременных / Г. А. Игнатенко, Ю. А. Талалаенко, А. С. Прилуцкий // Университетская клиника. – 2018. – № 3(28). – С. 18-25.
22. Ильина, И. Ю. Терапия бессимптомной бактериурии у беременных как профилактика развития гестационного пиелонефрита / И. Ю. Ильина // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 1. – С. 5-9.
23. Инфекционные заболевания при беременности как фактор риска развития тяжелой преэклампсии / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, К. А. Колмакова, В. А. Плетнева // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2(110). – С. 45-51.
24. Каримов, А. Х. Особенности течения родов и перинатальных исходов у женщин с анемией в сочетании с пиелонефритом / А. Х. Каримов, А. Г. Иванисова, Д. М. Давлетова // Перинатология и педиатрия. – 2018. – № 1(73). – С. 24-28. – DOI 10.15574/PP.2018.73.24.
25. Карцева, В. С. Инфекция мочевыводящих путей у беременных в практике акушера-гинеколога и терапевта / В. С. Карцева, Н. А. Чухарева, Р. М. Есаян // Медицинский оппонент. – 2018. – № 2. – С. 32-37.
26. Климкин, А. С. Иммунный статус женщин при серозном пиелонефрите в динамике беременности / А. С. Климкин, С. В. Петров // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 584-586.
27. Клинико-лабораторная диагностика острого пиелонефрита / П. Г. Санников, С. Н. Стяжкина, А. А. Абрамович [и др.] // Modern Science. – 2022. – № 4-3. – С. 116-118.

28. Клинические рекомендации «Инфекция мочевых путей при беременности». – Москва, 2021. – 47 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/719_1
29. Клинические рекомендации «Острый пиелонефрит». – Москва, 2019. – 29 с. Режим доступа: [https://pharm-spb.ru/docs/lit/Urologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20ostrogo%20pielonefrita%20\(ROU,%202019\).pdf](https://pharm-spb.ru/docs/lit/Urologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20ostrogo%20pielonefrita%20(ROU,%202019).pdf)
30. Клиническое значение цитокинового профиля у беременных с гриппом / А. В. Романовская, А. И. Давыдов, Н. Ф. Хворостухина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 87-92. – DOI 10.20953/1729-9225-2018-3-87-92.
31. Коган, М. И. Актуальные вопросы эпидемиологии, этиологии, а также факторы риска и предрасполагающие состояния острого пиелонефрита (часть 1) / М. И. Коган, С. Н. Иванов, Ю. Л. Набока // Урология. – 2021. – № 2. – С. 109-115. – DOI 10.18565/urology.2021.2.109-115.
32. Коган, М. И. Пиелонефрит во время беременности (мнение главного редактора о проблеме) / М. И. Коган // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 5-9. – DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-2-5-9.
33. Курбаналиев, Х. Р. Пиелонефрит беременных. Современный взгляд на проблемы урогинекологов (Обзор литературы) / Х. Р. Курбаналиев, Г. С. Чернецова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2017. – Т. 17, № 7. – С. 33-36.
34. Меленчук, Л. М. Определение уровня эритропоэтина как маркера адекватного назначения лечения у беременных с инфекционными поражениями почек, сочетающимися с анемией / Л. М. Меленчук // Здоровье женщины. – 2013. – № 3(79). – С. 209.
35. Методология профилактики больших акушерских синдромов / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, Н. А. Фролова [и др.] // Здоровье женщины. – 2018. – № 6 (132). – С. 25.

- 36.Нашивочникова, Н. А. Особенности профилактики и лечения неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у беременных / Н. А. Нашивочникова, В. Н. Крупин, В. Е. Леанович // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 2. – С. 119-123. – DOI 10.32364/2618-8430-2021-4-2-119-123.
- 37.Никольская, И. Г. Обструктивная уропатия у беременных: урологические и акушерские осложнения / И. Г. Никольская, Н. В. Бычкова, А. В. Климова // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 328-339. – DOI 10.28996/2618-9801-2020-3-328-339.
- 38.Обструктивная уропатия беременных, обусловленная мочекаменной болезнью. Современные подходы к лечению / В. В. Базаев, И. Г. Никольская, Н. В. Бычкова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 37-43. – DOI 10.17116/rosakush201818137-43.
- 39.Обструкция мочевыводящих путей у беременных: совместный взгляд акушера-гинеколога и уролога / В. К. Чайка, Ю. Ю. Малинин, А. Н. Роговой [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 5-10.
- 40.Озонотерапия в комплексном лечении острого гестационного пиелонефрита / А. В. Зырянов, М. А. Франк, М. Р. Гаитова, М. О. Мурзин // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 11(166). – С. 122-126. – DOI 10.25694/URMJ.2018.11.37.
- 41.Оленев, А. С. Мировые концептуальные подходы к снижению материнской смертности / А. С. Оленев, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № S3. – С. 5-17. – DOI 10.24411/2303-9698-2018-13901.
- 42.Оптимизация ведения беременных с острым пиелонефритом / Н. Ф. Хворостухина, А. А. Плеханов, А. В. Харламов, Д. А. Новичков //

- Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 6. – С. 12-20. – DOI 10.17116/rosakush20202006112.
43. Опыт применения препарата микронизированного прогестерона в акушерской практике / З. С. Ходжаева, Н. И. Клименченко, К. Т. Муминова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 7. – С. 174-178. – DOI 10.18565/aig.2021.7.174-178.
44. Особенности лечения острого пиелонефрита беременных / М. И. Боташев, У. М. Байрамкулов, А. Б. Ураскулов [и др.] // Вестник урологии. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 29-34. – DOI 10.21886/2308-6424-2019-7-4-29-34.
45. Особенности течения инфекций мочевыводящей системы у женщин фертильного возраста на амбулаторном этапе / А. Р. Бейсенаева, Г. М. Мулдаева, Б. А. Абеуова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 100-108. – DOI 10.34689/SH.2020.22.2.012.
46. Особенности течения, диагностики и лечения пиелонефрита беременных в ГКП на ПХВ "ГБСНП" / А. Т. Токсанбаев, Р. В. Кадырбаев, А. С. Ташенов [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2013. – № 2. – С. 286-289.
47. Оценка эффективности лечения пиелонефрита у беременных с использованием УФО крови / Ю. В. Козак, Т. В. Киселева, К. Ю. Макаров, В. Л. Ким // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 6. – С. 54.
48. Патент № 2694514 С1 Российская Федерация, МПК А61Н 1/00, А61М 1/34, А61М 5/14. Способ профилактики плацентарной дисфункции при остром гестационном пиелонефрите : № 2018110018 : заявл. 21.03.2018 : опубл. 15.07.2019 / Н.Ф. Хворостухина, А.А. Плеханов, Н.Н. Степанова, Д.А. Новичков ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Бюл. № 20. – 13 с.

49. Перинатальный подход к клинической классификации хронической плацентарной недостаточности: стандартизация диагностики и акушерской тактики / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, Л. Ю. Гогель [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 8-15.
50. Показатели локального иммунного статуса и содержание неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов / Н. Ю. Каткова, О. И. Бодрикова, Л. Д. Андосова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. Т. 2, № 13 (350). – С. 61-66.
51. Применение экстракорпоральных методов детоксикации при лечении беременных с острыми гестационными пиелонефритами / Ю. В. Козак, Т. В. Киселева, О. Г. Пекарев, И. М. Поздняков // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 1. – С. 23.
52. Рецидив пузырно-мочеточникового рефлюкса во время беременности / И. Г. Никольская, В. В. Базаев, Е. И. Прокопенко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 6. – С. 57-66. – DOI 10.17116/rosakush201717657-66.
53. Романенко, Т. Г. Коррекция плацентарной дисфункции у беременных с пиелонефритом / Т. Г. Романенко // Здоровье женщины. – 2016. – № 1(107). – С. 86-90.
54. Самигуллина, А. Э. Пиелонефриты у беременных женщин: клиничко-лабораторная диагностика с позиций доказательной медицины / А. Э. Самигуллина, Ж. К. Отогонова // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2018. – № 5. – С. 59-68.
55. Севрук, Э. С. Возможности прогнозирования острого гестационного пиелонефрита на основе знаний этиопатогенеза: обзор литературы / Э. С. Севрук, Т. А. Густоварова // Смоленский медицинский альманах. – 2019. – № 3. – С. 127-131.
56. Серегин, С. П. Прогнозирование течения различных форм пиелонефрита у беременных по изменениям в параметрах врожденного иммунитета / С. П.

- Серегин, С. В. Петров, И. М. Холименко // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 1. – С. 48-52. – DOI 10.18565/aig.2018.1.48-52.
57. Современное состояние антибиотикорезистентности и состав возбудителей инфекций мочевых путей у беременных / К. Л. Локшин, В. Н. Ширшов, А. С. Попко [и др.] // *Вестник урологии*. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 13-20. – DOI 10.21886/2308-6424-2018-6-2-13-20.
58. Современные аспекты диагностики пиелонефрита беременных / Е. А. Лаухтина, Д. В. Еникеев, А. Д. Шпикина [и др.] // *Вопросы урологии и андрологии*. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 5-10. – DOI 10.20953/2307-6631-2020-2-5-10.
59. Современный подход к антиагрегантному лечению при хронической болезни почек / М. А. Сабиров, Н. Н. Султонов, С. Н. Исиргапова, М. Х. Ташпулатова // *Новый день в медицине*. – 2021. – № 6(38). – С. 135-144.
60. Соколовская, Т. А. Заболеваемость беременных женщин в Российской Федерации: тенденции и прогнозы / Т. А. Соколовская, В. С. Ступак // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2022. – Т. 22, № 5. – С. 7-14. – DOI 10.17116/rosakush2022220517.
61. Состояние иммунного статуса у пациентов с серозной и гнойной формами острого пиелонефрита / А. И. Конопля, О. И. Братчиков, И. М. Холименко [и др.] // *Урология*. – 2016. – № 2. – С. 10-17.
62. Состояние плацент при гестационном пиелонефрите / С. Н. Стяжкина, М. Л. Черненкова, И. Р. Абдуллина [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 1-1. – С. 1329. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17686> (дата обращения: 18.05.2018).
63. Состояние плацент при экстрагенитальной патологии (гестационный пиелонефрит) / С. Н. Стяжкина, М. Л. Черненкова, А. Р. Хамитова, Е. П. Мирошевская // *StudNet*. – 2021. – Т. 4, № 5.

64. Степанькова, Е. А. Пиелонефрит и беременность / Е. А. Степанькова, А. О. Сухорукова // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 27-30. – DOI 10.24412/2074-1995-2021-1-27-30.
65. Структура и чувствительность к антибиотикам возбудителей инфекций мочевых путей у беременных при обследовании на амбулаторно-поликлиническом этапе / В. В. Стребкова, О. Н. Затолокина, Н. А. Терехова [и др.] // Многопрофильный стационар. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 141-143.
66. Тетруашвили, Н. К. Эффективность дидрогестерона при угрожающем выкидыше: систематический обзор и метаанализ / Н. К. Тетруашвили, Е. В. Ших // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 53-61. – DOI 10.31550/1727-2378-2022-21-5-53-61.
67. Течение беременности и родов с бессимптомной бактериурией / Ш. П. Отарбаева, А. Ж. Абдыгалиева, Л. С. Аппазова, С. И. Маевская // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2015. – № 2(46). – С. 109-111.
68. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.
69. Хардигов, А. В. Связь плацентарно-плодового кровотока с ядерным индексом интоксикации при неосложненном пиелонефрите у беременных / А. В. Хардигов, С. В. Петров, А. Ю. Лядвин // Медицина. – 2016. – Т. 4, № 3(15). – С. 40-44.
70. Хворостухина, Н. Ф. Беременность и острые хирургические заболевания органов брюшной полости: диагностика, лечение, акушерская тактика / Н. Ф. Хворостухина, И. А. Салов. – Саратов : Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2018. – 304 с.
71. Хворостухина, Н. Ф. Особенности синтеза цитокинов и плацентарная дисфункция у беременных с острым панкреатитом / Н. Ф. Хворостухина, Д. А. Новичков // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 239-250. – DOI 10.15789/1563-0625-2019-2-239-250.

72. Хворостухина, Н. Ф. Острый панкреатит беременных / Н. Ф. Хворостухина, И. А. Салов, Д. А. Новичков // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 2. – С. 61-66.
73. Хворостухина, Н. Ф. Плацентарная дисфункция и способ ее коррекции при острой кишечной непроходимости у беременных / Н. Ф. Хворостухина, Д. А. Новичков // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 53-61. – DOI 10.20969/VSKM.2021.14(1).53-61.
74. Хворостухина, Н. Ф. Пролактин и стероидные гормоны в патогенезе невынашивания беременности / Н. Ф. Хворостухина, И. Е. Рогожина, У. В. Столярова // Медицина (Минск). – 2011. – № 2. – С. 53-56.
75. Хворостухина, Н. Ф. Профилактика плацентарной дисфункции у беременных с острым аппендицитом / Н. Ф. Хворостухина, И. А. Салов, Д. А. Новичков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 11-17.
76. Хворостухина, Н. Ф. Пути снижения перинатальных потерь у беременных с острым панкреатитом / Н. Ф. Хворостухина, И. А. Салов, Д. А. Новичков // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 50-57. – DOI 10.18565/aig.2017.5.50-7.
77. Хворостухина, Н. Ф. Состояние иммунной системы у беременных с аппендицитом / Н. Ф. Хворостухина, И. Е. Рогожина, У. В. Столярова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8-2. – С. 447-451.
78. Шериева, А. Ю. Острый гестационный пиелонефрит: факторы риска развития, критерии диагностики, направления в лечении / А. Ю. Шериева, А. К. Цирхова, З. Г. Панагов // Молодой ученый. – 2018. – № 11(197). – С. 109-111. – URL: <https://moluch.ru/archive/197/48794/> (дата обращения: 07.02.2023).
79. Шкодкин, С. В. Гестационный пиелонефрит: с чего начать? / С. В. Шкодкин // Вестник урологии. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 41-46. – DOI 10.21886/2308-6424-2019-7-3-41-46.

- 80.Эндотоксикоз и плацентарная дисфункция при остром пиелонефрите у беременных / Н. Ф. Хворостухина, А. А. Плеханов, Д. А. Новичков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 22-27. – DOI 10.20953/1726-1678-2020-6-22-27.
- 81.A randomised control trial on oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone pessary for luteal phase support in in vitro fertilization cycles / J. I. Ikechebelu, C. C. Dim, G.U. Eleje [et al.] // J. Med. Life. – 2023. – Vol. 16(1). – P. 62-69. doi: 10.25122/jml-2022-0131. PMID: 36873122; PMCID: PMC9979184.
- 82.ACR Appropriateness Criteria® Acute Pyelonephritis: 2022 Update / A. D. Smith, P. Nikolaidis, G. Khatri [et al.] // J. Am. Coll. Radiol. – 2022. – Vol. 19(11S). – S224-S239. doi: 10.1016/j.jacr.2022.09.017.
- 83.Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup / L. S. Chawla, R. Bellomo, A. Bihorac [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. – 2017. – Vol. 13(4). – P. 241-257. doi: 10.1038/nrneph.2017.2.
- 84.Acute pyelonephritis during pregnancy: a systematic review of the aetiology, timing, and reported adverse perinatal risks during pregnancy / K. Grette, S. Cassity, N. Holliday, B. H. Rimawi // J. Obstet. Gynaecol. – 2020. – Vol. 40(6). – P. 739-748
- 85.Acute pyelonephritis in pregnancy and plasma syndecan-1: evidence of glycocalyx involvement / T. Immonen, E. Jung, D. M. Gallo [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2023. – Vol. 36(1). – P. 2155041. doi: 10.1080/14767058.2022.2155041.
- 86.Argentine Intersociety Consensus on Urinary Infection 2018-2019 - Part I [Consenso Argentino Intersociedades de Infección Urinaria 2018-2019 - Parte I] / C. Nemirovsky, M. J. López Furst, D. Pryluka [et al.] // Medicina (B Aires). – 2020. – Vol. 80(3). – P. 229-240. Spanish. PMID: 32442937.

87. Assessing whether progesterone-matured dendritic cells are responsible for retention of fertilization products in missed abortion / G. Laskarin, T. Gulic, L. Glavan Gacanin [et al.] // *Med. Hypotheses*. – 2018. – Vol. 118. – P. 169-173. doi: 10.1016/j.mehy.2018.04.008
88. Association of acute pyelonephritis with double-J ureteral stenting: a nationwide population-based case control study / S. J. Chen, C. P. Huang, K. Y. Chiu [et al.] // *Scand. J. Urol.* – 2021. – Vol. 55(1). – P. 61-66. doi: 10.1080/21681805.2020.1817142.
89. Bad bugs: antibiotic-resistant bacteriuria in pregnancy and risk of pyelonephritis / A. Denoble, H. W. Reid, M. Krischak [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* – 2022. – Vol. 4(2). – P. 100540. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100540.
90. Biotechnical System of Differential Diagnostics of Serous and Purulent Pyelonephritis in Pregnant Women Based on Fuzzy Logic for Decision-Making / N. A. Korenevskiy, S. P. Seregin, R. T. Al-Kasasbeh [et al.] // *Crit. Rev. Biomed. Eng.* – 2021. – Vol. 49(1). – P. 67-75. doi: 10.1615/CritRevBiomedEng.2021036519.
91. Characteristics of Women with Urinary Tract Infection in Pregnancy / C. Y. Johnson, C. M. Rocheleau, M. M. Howley [et al.] // *J. Womens. Health. (Larchmt)*. – 2021. – Vol. 30(11). – P. 1556-1564. doi: 10.1089/jwh.2020.8946.
92. Clinical findings predictive of maternal adverse outcomes with pyelonephritis / A. J. Stephens, A. Baker, J.R. Barton [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* – 2022. – Vol. 4(2). – P. 100558. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100558.
93. Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis / T. Wang, G. Wu, J. Wang [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2020. – Vol. 56(1). – P. 106018. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106018.
94. Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessing Abdominal Conditions in Pregnancy / T. Geyer, J. Rübenthaler, M. F. Froelich [et al.] // *Medicina (Kaunas)*.

- 2020. – Vol. 56(12). – P. 675. doi: 10.3390/medicina56120675. PMID: 33302381; PMCID: PMC7762549.
95. Cortes-Penfield, N. W. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults / N. W. Cortes-Penfield, B. W. Trautner, R. L. P. Jump // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 31(4). – P. 673-688. doi: 10.1016/j.idc.2017.07.002.
96. CT and MRI in Urinary Tract Infections: A Spectrum of Different Imaging Findings / M. A. El-Ghar, H. Farg, D. E. Sharaf, T. El-Diasty // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Vol. 57(1). – P. 32. doi: 10.3390/medicina57010032. PMID: 33401464; PMCID: PMC7824127.
97. Davidov, M. I. Modern algorithm of diagnosis and treatment of acute gestational pyelonephritis in a large industrial city / M. I. Davidov, D. N. Anikin, A. I. Petrunyaev // *Urologiia*. – 2022. – Vol. (2). – P. 34-42. Russian. PMID: 35485812.
98. Distinctive Biomarker Features in the Endotheliopathy of COVID-19 and Septic Syndromes / S. Fernández, A. B. Moreno-Castaño, M. Palomo [et al.] // *Shock*. – 2022. – Vol. 57(1). – P. 95-105. doi: 10.1097/SHK.0000000000001823.
99. Dotters-Katz, S. K. The effects of anemia on pregnancy outcome in patients with pyelonephritis / S. K. Dotters-Katz, C. A. Grotegut, R. P. Heine // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 780960. doi: 10.1155/2013/780960.
100. Effects of prenatal sex hormones on behavioral sexual dimorphism / T. Mitsui, A. Araki, C. Miyashita [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2019. – Vol. 61(2). – P. 140-146. doi: 10.1111/ped.13756
101. Endocan, a putative endothelial cell marker, is elevated in preeclampsia, decreased in acute pyelonephritis, and unchanged in other obstetrical syndromes / H. Adekola, R. Romero, P. Chaemsaitong [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 28(14). – P. 1621-32. doi: 10.3109/14767058.2014.964676.
102. Geerlings, S. E. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections / S. E. Geerlings // *Microbiol. Spectr.* – 2016. – Vol. 4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012.

103. Glaser, A. P. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy / A. P. Glaser, A. J. Schaeffer // *Urol. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. (42). – P. 547–560, doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.00
104. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women / M. Kwok, S. McGeorge, J. Mayer-Coverdale [et al.] // *B.J.U. Int.* – 2022. – Vol. 130 Suppl 3(Suppl 3). – P. 11-22. doi: 10.1111/bju.15756.
105. Habak, P. J., Griggs, Jr. R. P. Urinary Tract Infection in Pregnancy. [Updated 2022 Jul 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047/>.
106. Hewitt, I. K. Kidney damage associated with vesico ureteric reflux / I. K. Hewitt, G. Montini // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2021. – Vol. 33(2). – P. 247-251. doi: 10.1097/MOP.0000000000000996.
107. Infectious and Inflammatory Diseases of the Urinary Tract: Role of MR Imaging / J. Cruz, F. Figueiredo, A. P. Matos [et al.] // *Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am.* – 2019. – Vol. 27(1). – P. 59-75. doi: 10.1016/j.mric.2018.09.001.
108. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy / C. Schneeberger, S. E. Geerlings, P. Middleton, C. A. Crowther // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 26(7). – CD009279. doi: 10.1002/14651858.CD009279.pub3.
109. Kwofie, K. Antibiotics for culture-positive asymptomatic bacteriuria in pregnant women can prevent pyelonephritis / K. Kwofie, A. B. Wolfson // *Acad. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 28(8). – P. 927-928. doi: 10.1111/acem.14227.
110. Lower Urinary Pathogens: Do More Pathogenic Bacteria Increase the Risk of Pyelonephritis? / H. A. Rosett, M. K. Krischak, S. Sachdeva [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2022. – Vol. 39(5). P. 473-478. doi: 10.1055/s-0040-1717093.
111. Macrophage migration inhibitory factor antagonist (S,R)3 (4 hydroxyphenyl) 4,5 dihydro 5 isoxazole acetic acid methyl ester attenuates inflammation and lung injury in rats with acute pancreatitis in pregnancy / Y. Zhou, L. Zhao, F. Mei [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 17(5). – P. 6576-6584.

112. Maternal Pyelonephritis as a Potential Cause of Perinatal Periventricular Venous Infarction in Term-Born Children / N. Ilves, R. Laugesaar, K. Rull [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2022. – Vol. 37(8-9). – P. 677-688. doi: 10.1177/08830738221109340
113. Matuszkiewicz-Rowińska, J. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems / J. Matuszkiewicz-Rowińska, J. Małyszko, M. Wieliczko // *Arch. Med Sci.* – 2015. – Vol. 11(1). – P. 67-77. doi: 10.5114/aoms.2013.39202.
114. Meakin, A. S. Review: Understanding the role of androgens and placental AR variants: Insight into steroid-dependent fetal-placental growth and development / A. S. Meakin, V. L. Clifton // *Placenta.* – 2019. – Vol. 19. – pii: S0143-4004(18)31172-X. doi: 10.1016/j.placenta.2019.03.006
115. Michels, T. C. Dysuria: Evaluation and Differential Diagnosis in Adults / T. C. Michels, J. E. Sands // *Am. Fam. Physician.* – 2015. – Vol. 92(9). – P. 778-86.
116. Olgan, S. Contraction-based uterine artery Doppler velocimetry: novel approach for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor / S. Olgan, M. Celiloglu // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 48(6). – P. 757-764.
117. Pilot Study to Evaluate Compliance and Tolerability of Cranberry Capsules in Pregnancy for the Prevention of Asymptomatic Bacteriuria / D. A. Wing, P. J. Rumney, S. Hindra [et al.] // *J. Altern. Complement. Med.* – 2015. – Vol. 21(11). – P. 700-6. doi: 10.1089/acm.2014.0272.
118. Placental ESRRG-CYP19A1 Expressions and Circulating 17-Beta Estradiol in IUGR Pregnancies / G. M. Anelli, C. Mandò, T. Letizia [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – P. 154. doi: 10.3389/fped.2019.00154
119. Predictors of ultrasound abnormalities among women treated for community-onset acute pyelonephritis: a prospective study / F. Bruyère, Y. Conan, M. Vallée [et al.] // *World. J. Urol.* – 2022. – Vol. 40(10). – P. 2499-2504. doi: 10.1007/s00345-022-04112-1. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36053308.

120. Prevalence and Associated Risk Factors of Asymptomatic Bacteriuria in Antenatal Clients in a Large Teaching Hospital in Ghana / A. K. Labi, A. E. Yawson, G. Y. Ganyaglo, M. J. Newman // *Ghana Med. J.* – 2015. – Vol. 49(3). – P. 154-8. doi: 10.4314/gmj.v49i3.5.
121. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria and Antimicrobial Resistance Profile among Pregnant Females in a Tertiary Care Hospital / A. Agarwal, S. Pandey, U. Maheshwari [et al.] // *Indian. J. Community. Med.* – 2021. – Vol. 46(3). – P. 469-473. doi: 10.4103/ijcm.IJCM_792_20.
122. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children / K. J. Shaikh, V. A. Osio, M. M. Leeftang, N. Shaikh // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 9(9). – CD009185. doi: 10.1002/14651858.CD009185.pub3.
123. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis / A. J. Devall, A. Papadopoulou, M. Podeseck [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 4(4). – CD013792. doi: 10.1002/14651858.CD013792.pub2. PMID: 33872382; PMCID: PMC8406671.
124. Pyelonephritis in Pregnancy: Prediction of Prolonged Hospitalization and Maternal Morbidity using Prognostic Scoring Systems / A. M. Valent, K. Peticca, A. DiMatteo [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 34(12). – P. 1212-1218. doi: 10.1055/s-0037-1602418.
125. Pyelonephritis in Pregnancy: Relationship of Fever and Maternal Morbidity / T. H. DeYoung, J. R. Whittington, C. S. Ennen, A. T. Poole // *AJP. Rep.* – 2019. – Vol. 9(4). P. e366-e371. doi: 10.1055/s-0039-1695746.
126. Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes / H. Gomi, Y. Goto, M. Laopaiboon [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2015(2). – CD009216. doi: 10.1002/14651858.CD009216.pub2.
127. Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes / H. Gomi, Y. Goto, M. Laopaiboon [et al.] // *Cochrane*

- Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 13(2). – CD009216. doi: 10.1002/14651858.CD009216.pub2.
128. Safe and pivotal approaches using contrast-enhanced ultrasound for the diagnostic workup of non-obstetric conditions during pregnancy, a single-center experience / V. Schwarze, M. F. Froelich, C. Marschner [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2021. – Vol. 303(1). – P. 103-112. doi: 10.1007/s00404-020-05735-8.
129. Septic shock in pregnancy on the basis of an acute pyelonephritis / Z. Kokrdová, A. Pařízek, M. Koucký [et al.] // Ceska Gynekol. – 2016. – Vol. 81(4). – P. 286-288.
130. Serum procalcitonin level for the prediction of severity in women with acute pyelonephritis in the ED: value of procalcitonin in acute pyelonephritis / J. H. Park, J. H. Wee, S. P. Choi, K. N. Park // Am. J. Emerg. Med. – 2013. – Vol. 31(7). – P. 1092-7. doi: 10.1016/j.ajem.2013.04.012.
131. Serum procalcitonin to differentiate acute antepartum pyelonephritis from asymptomatic bacteriuria and acute cystitis during pregnancy: A multicenter prospective observational study / S. Y. Huang, C. H. Hsiao, X. Q. Zhang [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2022. – Vol. 158(1). – P. 64-69. doi: 10.1002/ijgo.13955.
132. Severe maternal infectious morbidity during the second half of pregnancy is an independent risk factor for a small for gestational age neonate / T. Kedar, O. Erez, L. Novak [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2022. – Vol. 274. – P. 238-242. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.05.032.
133. Silva, F. X. Prognostic scores for prediction of maternal near miss and maternal death after admission to an intensive care unit: A narrative review / F. X. Silva, L. Katz, J. G. Cecatti // Health. Care Women. Int. – 2022. – Vol. 18. – P. 1-15. doi: 10.1080/07399332.2022.2134391.
134. Smaill, F. M. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy / F. M. Smaill, J. C. Vazquez // Cochrane Database Syst. Rev. – 2019. – Vol. 2019(11). – CD000490. doi: 10.1002/14651858.CD000490.

135. Steroid hormone levels in the peripartum period - differences caused by fetal sex and delivery type / K. Adamcová, L. Kolátorová, T. Škodová [et al.] // *Physiol. Res.* – 2018. – Vol. 67(Supplementum 3). – P. S489-S497
136. Tetrushvili, N. Prevention of Pregnancy Loss: Combining Progestogen Treatment and Psychological Support / N. Tetrushvili, A. Domar, A. Bashiri // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12(5). – P. 1827. doi: 10.3390/jcm12051827. PMID: 36902614; PMCID: PMC10003391.
137. The clinical utility of intrapartum screening urinalysis for the prevention of postpartum pyelonephritis / L. El Taha, T. Bazi, H. Maalouf [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 261. – P. 154-159. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.034.
138. The comparison of effects and security of double-J stent retention and ureteroscopy lithotripsy in the treatment of symptomatic ureteral calculi during pregnancy / S. T. Tan, X. Chen, M. Sun, B. Wu // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – Vol. 227. – P. 32-34. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.05.041.
139. The Glycocalyx and Its Role in Vascular Physiology and Vascular Related Diseases / S. Weinbaum, L. M. Cancel, B. M. Fu, J. M. Tarbell // *Cardiovasc. Eng. Technol.* – 2021. – Vol. 12(1). – P. 37-71. doi: 10.1007/s13239-020-00485-9.
140. The peripheral whole-blood transcriptome of acute pyelonephritis in human pregnancy / I. Madan, N. G. Than, R. Romero [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2014. – Vol. 42(1). – P. 31-53. doi: 10.1515/jpm-2013-0085.
141. The profiles of soluble adhesion molecules in the "great obstetrical syndromes" / N. Docheva, R. Romero, P. Chaemsaitong [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 32(13). – P. 2113-2136. doi: 10.1080/14767058.2018.1427058. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29320948; PMCID: PMC6070437.
142. The relation of body mass index, body height, and parity to pyelonephritis: A nationwide population-based cohort study of over one million parous women

- (1997-2018) / F. Jansåker, P. O. Forsberg, X. Li, K. Sundquist // *Int. J. Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 125. – P. 67-73. doi: 10.1016/j.ijid.2022.10.022.
143. The Spectrum of Adverse Pregnancy Outcomes Based on Kidney Disease Diagnoses: A 20-Year Population Study / A. Fitzpatrick, K. Venugopal, W. Scheil [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2019. – Vol. 49(5). – P. 400-409. doi: 10.1159/000499965.
144. Treatment duration of pivmecillinam in men, non-pregnant and pregnant women for community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli*: a retrospective Danish cohort study / J. B. Boel, F. Jansåker, F. B. Hertz [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2019. Vol. 74(9). – P. 2767-2773. doi: 10.1093/jac/dkz211.
145. Uchimido, R. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis / R. Uchimido, E. P. Schmidt, N. I. Shapiro // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23(1). – P. 16. doi: 10.1186/s13054-018-2292-6.
146. Urology mythbusters: do we need to surgically correct vesicoureteral reflux in older girls to prevent problems in future pregnancy? (revision 1) / C. Acuña, P. J. López, M. C. Sierralta [et al.] // *J. Pediatr. Urol.* – 2019. – Vol. 15(6). – P. 668-671. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.08.008.
147. Validation of serum progesterone <35nmol/L as a predictor of miscarriage among women with threatened miscarriage / S. M. Lek, C. W. Ku, J. C. Jr. Allen [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 78. doi: 10.1186/s12884-017-1261-4
148. Wing, D. A. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis / D. A. Wing, M. J. Fassett, D. Getahun // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 210(3). – P. 219.e1–6.
149. Zanatta, D. A. L. Pyelonephritis in Pregnancy: Clinical and Laboratorial Aspects and Perinatal Results / D. A. L. Zanatta, M. M. Rossini, A. Trapani Júnior // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 39(12). – P. 653-658. doi: 10.1055/s-0037-1608627.

150. Zhang, M. Septic Shock Induced by Acute Pyelonephritis Resulting from Kidney Stones Treated by Double-J Ureteral Stents in a Pregnant Woman: A Case Report and Literature Review / M. Zhang, H. Jin, X. Liu // *Am. J. Case. Rep.* – 2022. – Vol. 23. – P. e936967. doi: 10.12659/AJCR.936967.