

Л.А. СИНЯКОВА,
д.м.н., профессор
И.В. КОСОВА
РМАПО, Москва

Инфекции мочевых путей у беременных. Современные подходы к лечению

В первом русском руководстве по акушерству, составленном Н.М. Максимовичем-Амбодиком, «Искусство повивания, или наука о бабичьем деле» (1784), имелись указания на тесные анатомические связи между половыми и мочевыми органами у женщин. Какова же тактика при нефроуретеролитиазе, нефроптозе, прочих заболеваниях, требующих оперативной коррекции у беременных? Ответ однозначен: желательнее устранить урологические заболевания до беременности. Беременность является фактором риска развития как неосложненных (в 4-10% случаев), так и осложненных инфекций мочевых путей.

Инфекции мочевых путей у беременных могут проявляться в виде бессимптомной бактериурии, неосложненных инфекций нижних мочевых путей (острый цистит, рецидивирующий цистит) и инфекций верхних мочевых путей (острый пиелонефрит).

Распространенность бессимптомной бактериурии в популяции беременных женщин в среднем составляет 6%. Острый цистит и острый пиелонефрит встречаются несколько реже – у 1-2,5%. Однако у 20-40% беременных с бессимптомной бактериурией

во II и III триместре развивается острый пиелонефрит (13). Острый пиелонефрит развивается в III триместре в 60-75% случаев (7). Примерно у 1/3 больных, страдающих хроническим пиелонефритом, во время беременности развивается обострение (8).

Инфекции мочевых путей могут быть причиной ряда серьезных осложнений беременности и родов: анемия, гипертензия, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, рождение детей с низкой массой тела (<2500 г), что в свою очередь приводит к повышению перинатальной смертности в 3 раза (1).

Показания к прерыванию беременности независимо от срока следующие.

1. Прогрессирующая почечная недостаточность, установленная на основании следующих критериев:

- величина креатинина более 265 мкмоль/л (3%);
- клубочковая фильтрация ниже 30 мл/мин.

2. Нарастание тяжести гипертензии, особенно при злокачественных формах ее течения.

Высокая распространенность инфекций мочевых путей у бере-

менных объясняется следующими факторами: короткой широкой уретрой, близостью ее к естественным резервуарам инфекции (влагалище, анус), механическим сдавлением мочеточников маткой, снижением тонуса мочевых путей, глюкозурией, иммуносупрессией, изменением pH мочи и т.д.

Чаще всего этиологическим фактором развития инфекций мочевых путей у беременных является кишечная палочка. Данные представлены на рисунке 1.

Однако в своей работе, посвященной инфекциям мочевых путей во время беременности, А.П. Никонов (2007) приводит более высокие цифры встречаемости *E. coli* как возбудителя инфекций мочевых путей – до 80%.

ДИАГНОСТИКА

Согласно методическим рекомендациям Европейской ассоциации урологов от 2001 г., выраженная бактериурия у взрослых:

1. $\geq 10^3$ патогенных микроорганизмов/мл в средней порции мочи при остром неосложненном цистите у женщин;
2. $\geq 10^4$ патогенных микроорганизмов/мл в средней порции мочи при остром неосложненном пиелонефрите у женщин;
3. $\geq 10^5$ патогенных микроорганизмов/мл в средней порции мочи у мужчин (или в моче, взятой у женщин прямым катетером) с осложненной ИМП;
4. в пробе мочи, полученной при надлобковой пункции мочевого пузыря, любое количество бакте-

Учитывая, что беременность является фактором риска развития осложненных инфекций, применение коротких курсов антимикробной терапии для лечения бессимптомной бактериурии и острого цистита является неэффективным. Исключением является фосфомицина трометамол (Монурал).

рий свидетельствует о бактериурии.

Бессимптомная бактериурия беременных – это микробиологический диагноз, который основывается на исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки, что позволяет в наибольшей степени ограничить рост бактерий. Диагноз бессимптомной бактериурии может быть установлен при выявлении 10^5 КОЕ/мл (B-II) одного штамма бактерий в двух пробах мочи, взятых с промежутком более 24 часов при отсутствии клинических проявлений инфекций мочевых путей.

Учитывая высокую вероятность развития восходящей инфекции мочевых путей у беременных с бессимптомной бактериурией, возможность развития осложнений во время беременности с риском летального исхода для матери и плода, всем пациенткам показано проведение скринингового обследования и лечения бессимптомной бактериурии беременных. Алгоритм представлен на рисунке 2.

Клиническая симптоматика острого цистита у беременных проявляется дизурией, частыми императивными позывами к мочеиспусканию, болями над лоном. При проведении лабораторных исследований выявляется пиурия (10 и более лейкоцитов в 1 мкл центрифугированной мочи) и бактериурия: 10^2 КОЕ/мл для колиформных микроорганизмов и 10^5 КОЕ/мл для других уропатогенов.


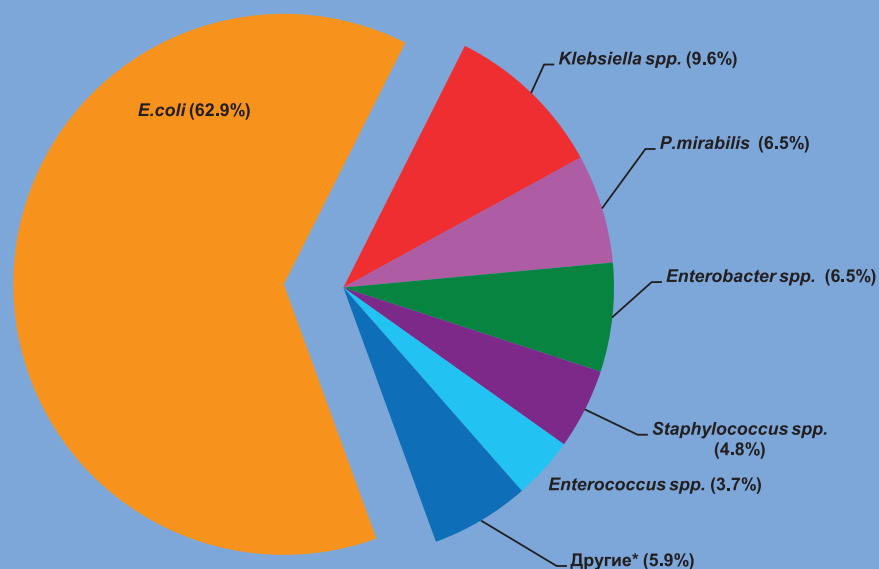
При остром пиелонефрите появляются лихорадка, озноб, тошнота, рвота, боли в поясничной области. Сохраняется пиурия и бактериурия более 10^4 КОЕ/мл. При 

Рисунок 1. Этиология инфекций мочевых путей у беременных (АРИМБ 2003)



* – *Paeruginosa* – 2,2%, *S. agalactiae* – 2,2%, *Candida spp.* – 0,5% и др. – 1%

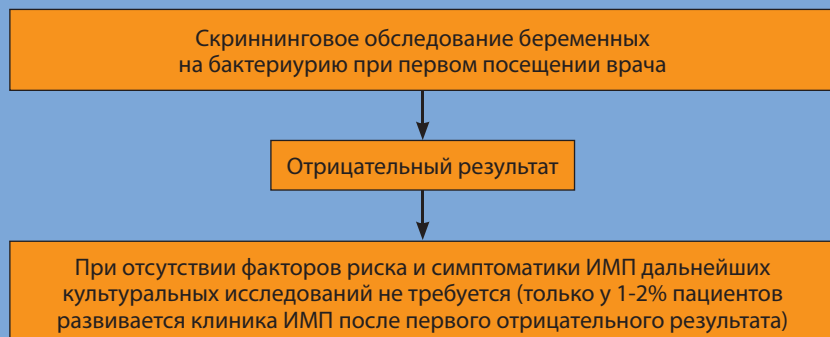
Таблица 1. Распространенность бессимптомной бактериурии в популяции

Группы населения	Распространенность, %
Здоровые женщины в пременопаузе	1,0-5,0
Беременные	1,9-9,5
Женщины старше 50-70 лет	2,8-8,6
в постменопаузе	
Пациенты с диабетом	
женщины	9,0-27
мужчины	0,7-11
Пожилые пациенты, живущие в обществе, 70 лет	
женщины	10,8-16
мужчины	3,6-19
Пожилые пациенты, живущие в домах для престарелых	
женщины	25-50
мужчины	15-40
Пациенты с повреждением спинного мозга	
с периодически удаляющимся катетером	23-89
со сфинктеротомией и презервативным катетером	57
Пациенты на гемодиализе	28
Пациенты с постоянным катетером	
краткосрочный	9–23
долгосрочный	100

Таблица 2. Диагностика ИМП у беременных

Триместр беременности	Бессимптомная бактериурия	Острый цистит	Обострение хронического цистита	Острый пиелонефрит
I	1. Общий анализ мочи 2. Посев мочи, при выявлении возбудителя ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) повторный посев мочи через 24 часа Метод забора: самостоятельное мочеиспускание!!!	1. Общий анализ мочи	1. Общий анализ мочи 2. Посев мочи	1. Общий анализ мочи, общий анализ крови 2. Посев мочи 3. УЗИ почек, мочевого пузыря
II-III			1. Общий анализ мочи 2. Посев мочи 3. Соскоб из уретры на ИППП(ПЦР)	

Рисунок 2. Скрининговое обследование беременных на выявление бессимптомной бактериурии



Рекомендации Европейской и Американской урологических ассоциаций для лечения НИМП, 2007

- | | |
|-------------------|---|
| Взрослые | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Фторхинолоны ✓ Фосфомицина трометамол ✓ Нитрофурантоин ✓ Ко-тримоксазол |
| Дети | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингибиторзащищенные беталактамы ✓ Цефалоспорины II-III поколения ✓ Фосфомицина трометамол |
| Беременные | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Аминопенициллины ✓ Цефалоспорины I-II-III- поколения ✓ Фосфомицина трометамол |

этом в 75% – поражается правая почка, в 10-15% – левая почка, в 10-15% имеет место двусторонний процесс (1).

Особое внимание следует уделять диагностике часто рецидивирующих циститов, так как они могут протекать на фоне урогенитальных инфекций, и в таких случаях ни в посевах мочи, ни в клиническом анализе мочи изменений может быть не выявлено. Таким больным необходимо проводить обследование, направленное на исключение инфекций, передающихся половым путем: соскоб из уретры на ИППП методом ПЦР, ИФА, при необходимости применение серологических методов диагностики.

Алгоритм диагностики инфекций мочевых путей у беременных представлен в таблице 2.

ЛЕЧЕНИЕ

В выборе антимикробного препарата (АМП) для лечения ИМП беременных, кроме микробиологической активности, уровня резистентности, фармакокинетического профиля, доказанной эффективности препарата, мы должны учитывать его **безопасность и переносимость**.

Рациональное и эффективное применение антимикробных препаратов во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- необходимо использовать лекарственные средства (ЛС) только с установленной безопасностью при беременности, с известными путями метаболизма (критерии FDA);

- при назначении препаратов следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особенно тщательно подходить к назначению антимикробного препарата до 5 мес. беременности;

- в процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Таблица 3. Категории риска применения различных антимикробных препаратов у беременных (одобрено FDA USA)

Пенициллины – В
Цефалоспорины – В
Фосфомицин – В
Нитрофурантоин – В
Макролиды – азитромицин – В, кларитромицин – С (запрещено), Мидекамицин, Рокситромицин – С (запрещено), Джозамицин – В (применяется при хламидийной инфекции у беременных)
Фторхинолоны – С
Триметоприм – С, D первый триместр
Сульфаметоксазол – С, D последний триместр

Учитывая высокую вероятность развития восходящей инфекции мочевых путей у беременных с бессимптомной бактериурией, возможность развития осложнений во время беременности с риском летального исхода для матери и плода, всем пациенткам показано проведение скринингового обследования и лечения бессимптомной бактериурии беременных.

Если нет объективной информации, подтверждающей безопасность применения лекарственного средства, включая антимикробные препараты, при беременности или грудном вскармливании, назначать их данным категориям пациентов не следует.

Согласно Рекомендациям Европейской и Американской урологических ассоциаций 2007 г., для лечения неосложненных инфекций мочевых путей у беременных возможно применение следующих групп препаратов:

- аминопенициллины/BLI;
- цефалоспорины I-II-III поколения;
- фосфомицина трометамол.

Во всем мире широко пользуются следующими категориями риска применения ЛС при беременности, разработанными Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами – FDA (Food and Drug Administration):

А – в результате адекватных, строго контролируемых исследований, не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместре беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах);

В – изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено;

С – изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск;

Д – имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с приме-

Таблица 4. Антибактериальная терапия инфекций нижних отделов МП у беременных в России (Чилова Р.А., 2006 г.)

Фосфомицин	41,8 %
Нитроксолин	8, %
Нитрофураны	8,2 % (фуразолидон – 6,4%)
Фторхинолоны	6,8 %
Амоксициллин/клавуланат	6,4 %
Цефалоспорины	5,2 % (ЦС-I – 1,9%)
Аминогликозиды	4,6 %
Аминопенициллины	4,1%
Сульфаниламиды, Тетрациклины, Нитроимидазолы и др.	< 3%

Таблица 5. Риск применения лекарственных средств при беременности

Сульфаниламиды – ядерная желтуха, гемолитическая анемия у новорожденных
Нитрофураны – гемолитическая анемия у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при назначении препаратов в III триместре беременности
Аминогликозиды – нефротоксическое, ототоксическое действие
Хинолоны/фторхинолоны – артропатии
Нитроксолин – периферические полиневриты, атрофия зрительного нерва

Таблица 6. Методы дренирования мочевых путей во время беременности при остром пиелонефрите (5)

Острый серозный пиелонефрит	Острый гнойный пиелонефрит
Терапия положением: сон на «здоровом» боку, коленно-локтевое положение в течение 10-15 минут 3-4 раза в день	Чрескожная пункционная нефростомия
Катетеризация мочеоточника – на ранних сроках при серозной фазе пиелонефрита	Открытое оперативное вмешательство: нефростомия, декапсуляция, ревизия почки, рассечение или иссечение карбункулов, вскрытие абсцессов
Стентирование мочеоточника: ✓ Стенты с покрытием на 4-6 месяцев. Стентирование заканчивается установкой уретрального катетера ✓ Режим частого мочеиспускания после удаления катетера ✓ Динамическое наблюдение уролога в течение всей беременности! ✓ Своевременная смена стентов ✓ УЗ-контроль 1 раз в месяц ✓ Родоразрешение на фоне дренированных мочевых путей. Удаление стента через 4-6 недель после родов	
Чрескожная пункционная нефростомия: при неэффективности ретроградного дренирования почек и прогрессии инфекционно-воспалительного процесса	
Операционная нефростомия при отсутствии технических возможностей выполнения ЧПНС	

Таблица 7. Антибактериальная терапия пиелонефрита у беременных в России (Чилова Р.А., 2006 г.)

Аминопенициллины	31,5%
Цефалоспорины	20,6% (ЦС-I – 9,7%)
Нитрофураны	15%
Нитроимидазолы	7,4%
Амоксициллин/клавуланат	5,9%
Нитроксолин	4,7%
Аминогликозиды	3,8%
Макролиды, Фторхинолоны и др.	< 3%

Таблица 8. Резистентность *E.coli*, выделенной у пациентов с амбулаторными ИМП в России, к пероральным антибиотикам, % (Рафальский В.В., 2005)

Антибиотик	Категория пациентов		
	Беременные с ИМП, n=117	ИМП у взрослых, n=428	ИМП у детей, n=330
Ампициллин (амоксициллин)	31,6	37,1	51,5
Амоксициллин/клавуланат	3,4	2,6	3,9
Цефуроксим	3,4	2,4	3,9
Ко-тримоксазол	14,5	21	35,5
Нитрофурантоин	4,3	1,2	–
Налидиксовая к-та	–	6,9	7
Ципрофлоксацин	–	4,3	–
Фосфомицин	0	0	0
Нитроксалин	–	92,91	–

Таблица 9. Градационная система для оценки рекомендаций в клинических руководствах, предложенная Американским обществом инфекционных болезней и службой здравоохранения США

Категория, степень	Определение
Степень обоснованности к применению	
A	Убедительные данные для применения; всегда должны учитываться
B	Данные средней степени убедительности; как правило, должны учитываться
C	Неубедительные данные для применения; на усмотрение
D	Данные средней степени убедительности против применения; как правило, не должны учитываться
E	Убедительные данные против применения; никогда не должны учитываться
Категория доказательности	
I	Данные, полученные в результате 1 и более правильно рандомизированного контролируемого исследования
II	Данные, полученные в результате 1 и более правильно разработанного нерандомизированного клинического исследования; когортного исследования или исследования методом «случай-контроль» (желательно более 1 центра); множественного исследования через определенные промежутки времени; впечатляющих результатов, полученных в неконтролируемых экспериментах
III	Данные, основанные на мнении уважаемых специалистов, клиническом опыте, представленные в публикациях или отчетах экспертных комиссий

нением ЛС у беременных, может оправдывать его использование несмотря на возможный риск.

Лечение **бессимптомной бактериурии** на ранних сроках беременности позволяет снизить риск развития острого пиелонефрита на поздних сроках с 28% до

уровня менее 3% (9). Учитывая, что беременность является фактором риска развития осложненных инфекций, применение коротких курсов антимикробной терапии для лечения бессимптомной бактериурии и острого цистита является неэффективным. Исключе-

нием является фосфомицин трометамол (Монура) в стандартной дозировке 3 г однократно, так как в концентрациях, близких к среднему и максимальному уровню, Монура приводит к гибели всех патогенов, вызывающих острый цистит в течение 5 часов, активность Монуры против *E. coli* превосходит активность норфлоксацина и ко-тримоксазола (4). Кроме того, концентрация препарата в моче в дозах, превышающих МПК, поддерживается в течение 24-80 часов.

Фосфомицин трометамол является идеальным препаратом первой линии в лечении острого цистита беременных. Он обладает необходимым спектром антимикробной активности, минимальной резистентностью первичных уропатогенов, резистентные клоны микробов повреждаются. Он преодолевает приобретенную резистентность к антибактериальным препаратам других групп, обладает бактерицидной активностью. По данным Zinner, при применении фосфомицина трометамола (n=153) 3 г однократно – показатель излеченности бессимптомной бактериурии через 1 месяц составлял 93%.

Таким образом, для лечения инфекций нижних мочевых путей и бессимптомной бактериурии у беременных показано применение монодозной терапии – фосфомицина трометамол в дозе 3 г; цефалоспоринов в течение 3 дней – цефуроксима аксетила 250-500 мг 2-3 р/сут, аминопеницилинов ВLI в течение 7-10 дней (амоксициллина/клавуланата 375-625 мг 2-3 р/сут; нитрофуранов – нитрофурантоин 100 мг 4 р/сут – 7 дней (**только II триместр**)).

В России проведено исследование по применению различных препаратов для лечения неосложненных инфекций нижних мочевых путей у беременных, данные представлены в таблице 4. При этом, **часто неправильно назначений составляла 48% !!!**

В таблице 5 представлены основные нежелательные явления при

Бессимптомная бактериурия беременных – это микробиологический диагноз, который основывается на исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки, что позволяет в наибольшей степени ограничить рост бактерий.



Монурал®

фосфомицина трометамол

**СОЗДАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЦИСТИТА**



**1 пакетик
на курс лечения**

 **Zambon**

Московское представительство АО «Замбон С.П.А.» (Италия):
119002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел.: +7 495 933-38-30, 933-38-32, факс: +7 495 933-38-31
e-mail: zambon@zambon.ru <http://www.zambon.ru>

назначении ряда препаратов во время беременности.

При выявлении атипичных возбудителей (уреа-микоплазменной инфекции, хламидийной инфекции) у больных с часто рецидивирующим циститом, показано применение макролидов (джозамицина, азитромицина в стандартных дозировках) во II-III триместре беременности.

Больным **острым пиелонефритом** показана экстренная госпитализация. В комплекс лабораторно-диагностических методов необходимо включить: общий анализ мочи, крови, бактериологическое исследование мочи; УЗИ почек, мочевого пузыря. Проводить мониторинг жизненно важных функций. Краеугольным камнем лечения больных гестационным пиелонефритом является решение вопроса о необходимости дренирования мочевых путей и выборе метода дренирования.

Показанием к дренированию мочевых путей во время беременности является наличие у больной острого пиелонефрита на фоне нарушенной уродинамики.

Выбор метода дренирования мочевых путей во время беременности зависит от: причин нарушения уродинамики (МКБ, снижение тонуса мочевых путей, сдавление маткой, рефлюкс); сроков беременности; стадии пиелонефрита

(серозный, гнойный).

В таблице 6 мы приводим методы дренирования мочевых путей в зависимости от стадии пиелонефрита.

Антибактериальная терапия проводится только парентерально с последующим контролем эффективности лечения через 48-72 часа. Впоследствии коррекция антибактериальной терапии осуществляется по результатам бактериологического исследования. Длительность терапии серозной стадии воспаления – 14 дней: 5 дней – парентерально, далее – переход на пероральный режим. К препаратам, разрешенным к применению у беременных для лечения острого пиелонефрита, относятся:


- Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в 3-4 р/сут;
- Цефутоксим натрия 0,75-1,5 г в/в 3 р/сут;
- Цефтриаксон 1-2 г в/в 1 р/сут;
- Цефотаксим 1-2 г в/в 3-4 р/сут.

Преимущества применения амоксициллин/клавуланата заключаются в его высокой активности в отношении ключевого возбудителя ИМП – *E.coli* (уровень резистентности ниже, чем к фторхинолонам), препарат обладает доказанной эффективностью при неосложненных и осложненных инфекциях мочевых путей, а также является препаратом выбора при

лечении инфекций мочевых путей у детей. Следует подчеркнуть, что амоксициллин/клавуланат **не увеличивает риск возникновения врожденных аномалий** и уродств, что делает возможным его применение в I триместре беременности.

Подобное исследование применения антимикробных препаратов проведено по поводу лечения больных острым пиелонефритом во время беременности и выявлено, что **частота неправильных назначений антибактериальных препаратов составила 78%**. Данные представлены в таблице 7.

В России выявлен высокий уровень резистентности кишечной палочки к ампициллину, амоксициллину и ко-тримоксазолу, в связи с чем применять эти препараты нецелесообразно. Данные по уровню резистентности кишечной палочки в России представлены в таблице 8.

В настоящее время инфекционные заболевания мочеполовой системы у женщин отличаются полиэтиологичностью, стертой клинической картиной, высокой частотой микст-инфекции и склонностью к рецидивированию, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Решению проблемы антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии могут способствовать: создание государственных стандартов и строгое их соблюдение; создание экспертного совета по пересмотру стандартов; осознание врачами принципов доказательной медицины (1). 

Инфекции мочевых путей у беременных могут проявляться в виде бессимптомной бактериурии, неосложненных инфекций нижних мочевых путей (острый цистит, рецидивирующий цистит) и инфекций верхних мочевых путей (острый пиелонефрит).

Список литературы:

1. А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, В.А. Капительный. Инфекции мочевыводящих путей и беременность. Гинекология Том 9/№ 1/2007. www.consilium-medicum.com.
2. А.П. Никонов. Инфекции мочевыводящих путей у беременных (слайдовая презентация). Гинекология Том 5/№ 1/2003. www.consilium-medicum.com
3. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005; 40: 643–54.
4. Sege et al. «Pharmacokinetic profile of fosfomicin trometamol» EUR Urol. 2002.
5. Сияякова Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение. //Австрф. дис. ... док. мед.наук., М., 2002
6. S.H. Zinner. Management of urinary tract infections in pregnancy: A review with comments on single dise therapy. Chemotherapy 36 (suppl 1) 1990: 50-52
7. Cunningham FG, Morris GB, Mickal A. Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review. Obstet Gynecol 1973;42:112–4.
8. Gilstrap L. C. et al. Renal infection and pregnancy outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 141:709, 1981.
9. Sweet, R. L.: Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. Semin. Perinatol. 1 (1977) 25-40.
10. Berkovitch M., et al. Br J Clin Pharmacol 2004; 58(3):298-302.
11. The management of urinary and male genital tract infections, European Association of Urology, 2007 edition.
12. В.В. Рафальский, Р.А. Чилова, А.И. Ищенко. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: антибиотикорезистентность, анализ практики выбора антибактериальной терапии в России // Эффектив. фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. // 2006. Сент. С. 20-24.
13. Wright et al., Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Rapid answers using Cochrane library. Canadian Family Physician; 1993: 48:58-60.