

Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных

О.И. МИХАЙЛОВА¹, к.м.н. Т.Б. ЕЛОХИНА², А.А. БАЛУШКИНА¹

В статье рассматриваются эпидемиология, клинические проявления и принципы терапии таких распространенных в период беременности инфекций мочевыводящих путей, как бессимптомная бактериурия и пиелонефрит. Необходимо тщательно подходить к назначению антибактериальных препаратов во время беременности и осуществлять клиничко-лабораторный контроль за состоянием матери и плода во время лечения. Препараты, разрешенные во время беременности, должны обладать достаточной антимикробной активностью, хорошо переноситься, быть удобными в применении. Всем этим требованиям отвечает амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав), что позволяет рекомендовать его для терапии инфекций мочевых путей как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

по меньшей мере 1 раз в жизни переносит эпизод ИМП, при этом у 25–40% женщин в течение ближайших 6–12 месяцев отмечается рецидив заболевания [4, 5].

Инфекции мочевыводящих путей в период гестации

Инфекции мочевыводящих путей у беременных довольно распространены. Наиболее часто встречаются бессимптомная бактериурия (2–13%), острый цистит (1–2%) и пиелонефрит (2–10%) [6–8]. Анатомические и функциональные изменения в мочевых путях во время беременности обуславливают значительно более высокую восприимчивость к прогрессированию инфекции от бессимптомной бактериурии до стадии пиелонефрита.

По некоторым данным, ИМП у беременных приводит к развитию анемии у 23% женщин, септицемии – у 17%, транзиторных нарушений функции почек – у 2%. Кроме того, инфекции мочевыводящих путей у беременных становятся причиной таких осложнений, как тромбоцитопения, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, задержка развития плода, рождение детей с низкой массой тела и заболеваниями мочевыделительной системы, респираторный дистресс-синдром новорожденных, преэклампсия,

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении инфекций мочевыводящих путей (ИМП), эта проблема остается одной из наиболее важных в современной медицине [1, 2]. Актуальность проблемы обусловлена высокой распространенностью этой патологии: показатель заболеваемости ИМП в России составляет около 1000 случаев на 100 000 населения в год [3]. Инфекция мочевыводящих путей – собирательный термин, объединяющий воспалительные процессы на различных уровнях мочевой системы. Различают инфекции верхних (пиелонефрит, абсцесс, карбункул

почек) и нижних (уретрит, цистит) мочевыводящих путей. Кроме того, выделяют бессимптомную бактериурию, когда у больных обнаруживают лейкоциты и бактерии в моче, однако клинические проявления заболевания отсутствуют. По характеру течения ИМП классифицируют как неосложненные (развиваются у людей, не страдающих серьезными сопутствующими заболеваниями, в отсутствие структурных изменений почек и других отделов мочевыводящего тракта) и осложненные. У женщин ИМП встречаются значительно чаще, чем у мужчин. По данным Европейского общества урологов, каждая вторая женщина в мире



артериальная гипертензия, увеличение частоты гнойно-септических осложнений у матери и плода [2, 5, 15].

Бессимптомная бактериурия у беременных

Бессимптомная бактериурия – это стойкая бактериальная колонизация мочевого тракта у пациенток без клинических проявлений, количественно соответствующая истинной ($\geq 100\ 000$ микробных тел в 1 мл мочи, или 10^5 КОЕ/мл) при отсутствии клинических симптомов мочевого тракта. Острый цистит отличается от бессимптомной бактериурии наличием соответствующей клинической картины (учащенное, болезненное мочеиспускание).

Согласно международным рекомендациям, всем беременным на ранних сроках гестации проводится бактериологическое исследование мочи с целью выявления бактериурии. Однако не все авторы являются сторонниками подобного тотального скрининга. Это обусловлено чрезвычайной вариабельностью частоты данной патологии в различных популяциях, где она может не превышать 2,5%, в связи с чем проведение всеобщего скрининга экономически нецелесообразно. Кроме того, имеются данные о том, что приблизительно у 1–2% из 90–98% пациенток, имеющих в I триместре отрицательные тесты на бессимптомную бактериурию, в последующие сроки беременности возникают симптомы инфекций мочевыводящих путей. Таким образом, целесообразно проводить скрининг на бессимптомную бактериурию каждые 4–6 недель у беременных, имеющих факторы риска ее развития в период гестации, включая:

- бессимптомную бактериурию и рецидивирующие ИМП в анамнезе;
- наличие почечной патологии, особенно способствующей развитию обструктивной уропатии и рефлюксной нефропатии (в том числе мочекаменная болезнь, пороки развития почек

и мочевых путей, функциональные нарушения мочевых путей);

- наличие сахарного диабета I типа до беременности;
- низкий социально-экономический уровень;
- угрозу прерывания беременности;
- артериальную гипертензию [9–11].

Пациенток с ≥ 2 отмеченных эпизодов бессимптомной бактериурии или острым циститом в период беременности необходимо тщательно обследовать с целью выявления возможных структурных аномалий, обструктивной патологии мочевыделительной системы [6].

Терапия бессимптомной бактериурии

Лечение бессимптомной бактериурии основывается на данных посева мочи с учетом чувствительности высеваемых микроорганизмов к антибиотикам и не представляет трудностей. При двукратном положительном результате (более 10^5 КОЕ/мл) беременным показано проведение антибактериальной терапии. Установлено, что лечение бессимптомной бактериурии снижает вероятность возникновения во время беременности пиелонефрита, риск развития которого у таких больных составляет 20–40%. По мнению ряда авторов, своевременное выявление и лечение бессимптомной бактериурии также снижает риск преждевременных родов.

Острый и хронический пиелонефрит у беременных

Пиелонефрит – неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, протекающий преимущественно в чашечно-лоханочной системе почки и ее тубулоинтерстициальной зоне, – прочно занимает первое место в структуре заболеваний почек во всех возрастных группах, в том числе у женщин репродуктивного возраста. Среди взрослого населения пиелонефрит встречается с частотой 1:1000 случаев. По данным

русских авторов, частота пиелонефрита у женщин молодого возраста составляет 15%, что в 5–7 раз выше, чем у мужчин [1, 4, 12]. Это объясняется не только анатомо-морфологическими особенностями мочеполовой системы женщины, но и частой манифестацией пиелонефрита в период беременности (6–10%). Острый пиелонефрит и обострение хронического пиелонефрита являются очень серьезными заболеваниями, которые могут прогрессировать вплоть до уросепсиса и вызывать преждевременные роды [7].

Заболевание может наблюдаться во время беременности, родов или в послеродовом периоде [13, 14]. Для беременных характерно развитие острого пиелонефрита во II–III триместре гестации с поражением правой почки у 75% пациенток. В ряде случаев развитию острого пиелонефрита предшествует бессимптомная бактериурия, которая, однако, может оставаться таковой на протяжении всей беременности [13, 14].

Развитию пиелонефрита способствуют гормональные изменения, которые происходят во время беременности, сдавление мочеточников растущей маткой, наличие очагов инфекции в организме. Под влиянием прогестерона, продуцируемого плацентой, расслабляется гладкая мускулатура кишечника, мочевого пузыря и мочеточников. Вследствие этого у беременных наблюдается склонность к запорам и значительное замедление пассажа мочи. Отмечаются расширение, удлинение, искривление мочеточников с перегибами и петлеобразованием, увеличение полости лоханок. Нарушается уродинамика верхних мочевыводящих путей и кровообращение в почках. У 70% беременных отмечается глюкозурия, способствующая размножению бактерий в моче. Повышение в моче уровня прогестина и эстрогена снижает устойчивость уроэпителия к инвазии бактерий. В этих условиях формируется благоприятный фон для распространения инфекции восходящим путем из уретры, мочевого пузыря

по субэпителиальному слою ткани в почечные лоханки. Препятствия оттоку мочи (камни, аномалии развития, перегибы мочеточника) усугубляют развитие инфекции мочевых путей и создают благоприятные условия для активации латентно протекающей инфекции в почках.

Возбудителями пиелонефрита у беременных часто являются условно-патогенные микроорганизмы. В основном это *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. В 70–80% случаев у беременных этиологическим фактором развития ИМП является *Escherichia coli*. Грамотрицательные аэробы, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacteriaceae* spp., высеваются в случаях ИМП, характеризующихся резистентностью к лечению. Грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecium* и др.) чаще обнаруживаются при воспалении мочевыводительных путей, осложненном мочекаменной болезнью. В развитии ИМП выделяют несколько последовательных звеньев: колонизация микроорганизмами периуретральной области; проникновение микроорганизмов в уретру; пролиферация микроорганизмов в мочевом пузыре; адгезия микроорганизмов к уроэпителию мочеточников; нарушение функции мочеточников; проникновение микроорганизмов

в почечные лоханки, почечную ткань. Среди условий реализации воспалительного процесса верхних мочевых путей у беременных можно выделить: инфицирование мочевых путей и почек; проявление вирулентных свойств бактерий; неадекватность иммунного реагирования организма; нарушение уродинамики и внутривисцеральной гемодинамики; гормональные и анатомические изменения [1, 7, 10].

Клиническими проявлениями острого пиелонефрита являются резкое и значительное повышение температуры тела; быстрое нарастание симптомов интоксикации; лихорадка ремитирующего типа; локальная симптоматика. Локальные признаки острого пиелонефрита заключаются в наличии болей в поясничной области, иногда с иррадиацией по ходу мочеточника; локальной болезненности в пояснице на пораженной стороне; напряжении мышц передней брюшной стенки. Симптомы хронического пиелонефрита, которые можно обнаружить при детальном расспросе, заключаются в проявлениях инфекционной астении (субфебрилитет, ознобы, головная боль, быстрая утомляемость, снижение работоспособности); наличии расстройств мочеотделения и мочеиспускания (полиурия, никтурия, поллакиурия, дизурия) и болей в поясничной области.

По существующим критериям диагноз ИМП должен быть подтвержден микробиологически и устанавливается в случае обнаружения в посевах мочи, произведенном двухкратно, одного и того же вида микроорганизма в диагностически значимом количестве. К лабораторно-диагностическим признакам острого пиелонефрита относятся: бактериурия ($\geq 10^3$ КОЕ/мл); лейкоцитурия; возможны олигурия, высокая относительная плотность мочи; протеинурия (как правило, не выше 1 г/л); цилиндурия, микрогемагурия. В клиническом анализе крови обычно отмечается лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево; умеренное снижение

уровня гемоглобина, повышение СОЭ. Кроме того, возможно повышение уровней билирубина, креатинина, мочевины, печеночных ферментов. Для диагностики пиелонефрита можно использовать дополнительные методы исследования, такие как ультразвуковое исследование, доплерография сосудов почек, магнитно-резонансная томография (относительное противопоказание – беременность до 12 недель), хромоцистоскопия. Признаками воспалительного процесса в почках по данным магнитно-резонансной томографии являются: снижение дифференцировки коркового и мозгового слоев; истончение коркового слоя; расширение чашечно-лоханочной системы, наличие отека паранефральной клетчатки [3, 8, 12, 16].

Частота рецидивов острого пиелонефрита у беременных составляет, по данным литературы, от 10 до 30%. С целью их профилактики предлагается использование метода супрессивной терапии, заключающегося в длительном применении низких доз антибактериальных средств (обычно 1 р/сут на ночь, за исключением фосфомицина). Для этого предлагаются различные антибактериальные препараты: амоксициллин, цефалоспорины 3–4-го поколения, фосфомицина трометамол и др. Некоторые авторы сообщают об успешном применении фитотерапии в профилактике ИМП у беременных.

Терапия пиелонефрита

Начальное лечение пиелонефрита всегда носит эмпирический характер и не может быть отложено до получения данных посева мочи и чувствительности к антибактериальным препаратам. Современным принципом лечения пиелонефрита, в том числе и у беременных, является применение ступенчатой терапии, подразумевающей начальное введение антибиотиков парентерально (внутривенно или внутримышечно), с последующим переходом на прием препаратов внутрь.

Амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав) обладает достаточной антимикробной активностью, хорошо переносится, удобен в использовании, разрешен к применению в течение всего периода гестации и в послеродовом периоде без прекращения лактации.



Дискуссионным остается вопрос о влиянии лечения пиелонефрита при беременности на улучшение перинатальных исходов. По некоторым данным, своевременно пролеченная инфекция мочевых путей не влияет на исходы беременности [11, 17].

Терапия пиелонефрита включает устранение причин, вызывающих нарушение пассажа мочи или почечного кровообращения; антибактериальную терапию; лечение коагуляционных нарушений; симптоматическую терапию; профилактику рецидивов заболевания. Основные принципы антибактериальной терапии пиелонефрита заключаются в этиотропности воздействия; своевременности начала и оптимальной продолжительности лечения; быстрой смене антибиотиков и коррекции схем лечения при получении новых данных о возбудителе; выборе рациональной комбинации антибактериальных препаратов при проведении эмпирической терапии; переходе на монотерапию после идентификации возбудителя. Продолжительность антибактериальной терапии острого пиелонефрита у беременных составляет не менее 10–14 дней. При отсутствии клинического эффекта в течение 48 часов необходимо дообследование с целью исключения обструкции мочевых путей. В случае выявления обструкции показана катетеризация мочеточника. Предпочтительнее проводить ступенчатую терапию (парентеральное введение препаратов – в течение всего периода фебрилитета и последующих суток нормализации температуры, далее возможна антибактериальная терапия пероральными препаратами) [18–20]. Показанием к смене антибиотиков служит отсутствие клинического улучшения через 48–72 часа, а также получение данных о чувствительности возбудителя по результатам посева мочи.

При выборе антимикробного препарата для терапии пиелонефрита у беременных должны учитываться следующие факторы: спектр антимикробной актив-

ности в отношении возбудителей бессимптомной бактериурии, острого цистита; низкий уровень антибиотикорезистентности основных уропатогенов в регионе; фармакокинетика антибиотика, позволяющая обеспечить его высокие концентрации в моче (при оптимальной кратности приема 1–2 раза в сутки); высокий профиль безопасности антибиотика; приемлемая стоимость.

Одним из факторов, значительно осложняющих выбор антибиотика, является ограниченный спектр препаратов, безопасных для матери и плода и в то же время обладающих высокой эффективностью. Рекомендуются антибактериальные средства для терапии пиелонефрита: пенициллины, цефалоспорины, монобактамы. Амоксициллин/клавуланат рекомендован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) в качестве препарата выбора у беременных.

При лечении пациенток в I триместре беременности (в период органогенеза) для предотвращения повреждающего влияния на эмбрион применяются только малотоксичные природные и полусинтетические пенициллины, которые подавляют рост многих грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также растительные уросептики. Во II и III триместрах беременности, когда закончен органогенез плода и начинает функционировать плацента, выполняющая барьерную функцию по отношению к некоторым антибактериальным и противовоспалительным препаратам, спектр антибактериальных лекарственных средств может быть расширен: природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, макролиды. В послеродовом периоде, помимо указанной терапии, можно применять и другие препараты при условии отказа от кормления на период лечения. Антибактериальная терапия при пиелонефрите продолжается 7–10 дней в зави-

Амоксициллин/клавуланат рекомендован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США в качестве препарата выбора для терапии пиелонефрита у беременных. Ко-Амоксиклав включен в российские и европейские рекомендации по лечению бессимптомной бактериурии и цистита.

симости от степени тяжести течения заболевания: первые 5 дней осуществляется парентеральное введение лекарственных средств, в дальнейшем лечение проводится пероральными формами препаратов до нормализации клинико-лабораторных показателей. Используются следующие антибактериальные препараты: амоксициллин/клавуланат, ампициллин, ампициллин/сульбактам, карбенициллин, цефалоспорины 3–4-го поколения [8, 14, 21].

Преимущества амоксициллина/клавуланата

Препаратом выбора для лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных в настоящее время является амоксициллин/клавуланат, который можно с высокой степенью безопасности применять начиная с ранних сроков гестации (предпочтительно со II триместра беременности). Амоксициллин/клавуланат обладает высокой активностью как в отношении *E. coli* (частота резистентности менее 3,5%), так и в отношении *K. pneumoniae* (5,9% устойчивых штаммов). Низкая частота резистентности данного препарата к наиболее частым возбудителям ИМП обуславливает его применение в качестве препарата первой линии. В моче и паренхиме почек создаются высокие концентрации препарата, что важно для эффек-



Амоксициллин/клавуланат обладает высокой активностью в отношении наиболее частых возбудителей инфекции мочевых путей – *E. coli* и *K. pneumoniae*. Низкая частота резистентности обуславливает применение Амоксиклава в качестве препарата первой линии терапии ИМП.

тивного лечения пиелонефрита. Препарат существует в виде двух лекарственных форм – для парентерального введения и перорального приема, что позволяет с успехом использовать его для ступенчатой терапии.

По данным российских авторов, антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии и цистита должна проводиться в амбулаторных условиях путем перорального приема амоксициллина/клавуланата в дозе 500 мг/125 мг 3 р/сут, 875 мг/125 мг 2 р/сут в течение 7 дней либо фосфомицина треметамола в дозе 3 г однократно. Следует отметить, что у беременных высокоэффективным и безопасным является применение полусинтетических пенициллинов. В настоящее время препарат Ко-Амоксиклав включен в российские и европейские рекомендации по лечению бессимптомной бактериурии и цистита.

В связи с тем что основными возбудителями ИМП являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, при выборе антибиотика для эмпирической терапии следует опираться на локальные данные по антибиотикорезистентности возбудителей, учитывать тяжесть состояния пациентки и безопасность препарата для плода. Исходя из этого, для лечения гестационного пиелонефрита и обострения хронического пиелонефрита при беременности целесообразно использовать амоксициллин/клавуланат, обладающий высокой биодоступностью. Все пациентки

с гестационным пиелонефритом должны быть госпитализированы в стационар для проведения полного клинико-лабораторного обследования, подбора адекватной терапии. При легком течении пиелонефрита без выраженной интоксикации предпочтительным является пероральное применение амоксициллина/клавуланата, при тяжелом течении пиелонефрита используется парентеральное введение. Для перорального применения препарата, помимо таблеток, покрытых пленочной оболочкой, существуют диспергируемые таблетки, например Амоксиклав Квиктаб, которые имеют более удобную форму для рассасывания без воды, быстро растворяются, обеспечивают высокую скорость доставки препарата в ткани. Данная форма и дозировка с двукратным использованием препарата обеспечивают высокую приверженность пациентов лечению.

Продолжительность курса антибактериальной терапии зависит от формы ИМП. При бессимптомной бактериурии и цистите антибиотики необходимо принимать в течение 7 дней. Удлинение курса терапии не приводит к существенному повышению эффективности лечения, но может повысить риск нежелательных реакций [19, 20, 22]. При гестационном пиелонефрите антибиотики назначаются более длительно, при легком течении рекомендуется пероральный прием препарата в дозе 0,625 г 3 р/сут либо 1,0 г 2 р/сут в течение 7–10 дней, при тяжелом течении пиелонефрита с выраженными симптомами интоксикации показано стационарное лечение с парентеральной антибактериальной терапией в дозе 1,2 г 3 р/сут до нормализации температуры тела, затем возможен переход на пероральный прием антибиотика в течение как минимум 10–14 дней. Следует отметить, что в комплексное лечение необходимо включать инфузионную терапию, позиционную гимнастику. Обострение хронического пиелонефрита и гестационный пиелонефрит встречаются и в

послеродовом периоде, лечение также начинают с парентерального введения амоксициллина/клавуланата в стационаре с переходом на пероральный прием в амбулаторных условиях. При этом важным является то, что возможно проведение терапии без прекращения лактации, так как препарат в незначительном количестве всасывается в грудное молоко и практически не вызывает побочных явлений у новорожденных, что обуславливает высокую приверженность к лечению родильниц. В целом накопленный клинический опыт применения амоксициллина/клавуланата для лечения ИМП во время беременности свидетельствует о безопасности и высокой эффективности терапии инфекций как нижних, так и верхних мочевыводящих путей.

Заключение

Таким образом, применение антибиотиков во время беременности предполагает выполнение следующих условий: использование препаратов только с установленной безопасностью, особенно тщательный подход к назначению антибактериальных препаратов в первые 16–20 недель гестации, клинико-лабораторный контроль за состоянием матери и плода во время лечения. Эти требования значительно сужают перечень препаратов, которые можно применять во время беременности, поэтому особенно важно знать, какие препараты, разрешенные во время беременности, обладают достаточной антимикробной активностью. Этим требованиям соответствует препарат амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав), который можно назначать в течение всей беременности и в послеродовом периоде без прекращения лактации. Хорошая переносимость лекарственного средства, удобство в применении, ценовая доступность позволяют рекомендовать амоксициллин/клавуланат для терапии ИМП как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. ☺