

# Современный взгляд на терапию инфекций мочевыводящих путей у беременных

К.м.н. А.А. Балущкина, профессор Н.Е. Кан, профессор В.Л. Тютюнник

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении инфекций мочевыводящих путей (ИМП), они продолжают оставаться одной из наиболее важных областей современной медицины. По различным данным, практически каждая вторая женщина в мире по меньшей мере 1 раз в жизни переносит эпизод ИМП, у 25–40% из них в течение ближайших 6–12 мес. отмечается рецидив заболевания. Осложнениями ИМП у беременных являются: анемия, тромбоцитопения, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, задержка развития плода, рождение детей с низкой массой тела и заболеваниями мочевыделительной системы, респираторный дистресс-синдром новорожденных, преэклампсия, артериальная гипертензия, увеличение частоты гнойно-септических осложнений у матери и плода. В связи с этим актуальным является проведение своевременного и адекватного лечения данной патологии.

Учитывая необходимость исключения отрицательного воздействия на организм матери, плода и новорожденного, фосфомицин (например, Фосфомицин Эспарма) в однократной дозе является препаратом первой линии для эмпирического лечения неосложненных ИМП у женщин молодого и среднего возраста, а также беременных, превосходя по удобству применения фторхинолоны, нитрофураны и ингибитор-защищенные аминопенициллины.

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей, беременность, бессимптомная бактериурия, цистит, фосфомицин, Фосфомицин Эспарма.

**Для цитирования:** Балущкина А.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Современный взгляд на терапию инфекций мочевыводящих путей у беременных // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 8(1). С. 37–40.

## ABSTRACT

Modern view on the treatment of urinary tract infections in pregnant women

A.A. Balushkina, N.E. Kan, V.L. Tutunnik

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Despite achieved successes in recent years in diagnosis and treatment of urinary tract infections (UTI), they continue to be one of the most important areas of modern medicine. According to various data, almost every second woman in the world suffers an episode of UTI at least once in their life, 25–40% of that women over the next 6–12 months experience a relapse of the disease. In pregnant women, complications of UTI are: anemia, thrombocytopenia, preterm birth, placental insufficiency, intrauterine growth restriction, low birth weight and diseases of the urinary system, Infant Respiratory Distress Syndrome, pre-eclampsia, hypertension, increased incidence of purulent-septic complications in mother and fetus. In this regard, it is important to conduct timely and adequate treatment of this pathology.

Given the need to avoid negative effects on mother, fetus and newborn body, fosfomycin (e.g., Fosfomycin Esparma) in a single dose is a first-line drug for the empirical treatment of uncomplicated UTI in young and middle-aged women and pregnant women, exceeding in application convenience of fluoroquinolone, nitrofurans and inhibitor-protected aminopenicillins.

**Key words:** urinary tract infections, pregnancy, asymptomatic bacteriuria, cystitis, fosfomycin, Fosfomycin Esparma.

**For citation:** Balushkina A.A., Kan N.E., Tutunnik V.L. Modern view on the treatment of urinary tract infections in pregnant women // RMJ. Medical Review. 2018. № 8(1). P. 37–40.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные заболевания мочевого тракта — серьезная проблема для практических врачей, занимающихся вопросами родовспоможения, охраны здоровья матери и ребенка. Разнообразие клинических форм, особенностей клинического течения патологии мочевыводящих органов, нарушение уродинамики, особенно при наличии аномалий их развития, создают трудности для клиницистов. Актуальность данной проблемы обусловлена высокой частотой встречаемости этого вида патологии, включая период беременности [1]. Около 8 млн женщин в мире ежегодно посещают врача по поводу инфекций мочевыводящих путей

(ИМП) [2]. Эта группа заболеваний лидирует среди внутрибольничных инфекций, составляя около 40–45% от их общего числа. Распространенность данных заболеваний в России составляет около 1000 случаев на 100 тыс. населения в год [3].

ИМП — собирательный термин, объединяющий воспалительные процессы на различных уровнях мочевой системы. Различают инфекции верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит, абсцесс, карбункул почек) и нижних мочевыводящих путей (бессимптомная бактериурия, уретрит, цистит). По характеру течения различают неосложненные, или необструктивные, и осложненные, или обструктивные,

ИМП. Неосложненные инфекции возникают при отсутствии обструкции мочевыводящих путей и структурных изменений в почках и мочевыводящей системе, а также у пациенток без сопутствующих заболеваний. Осложненные инфекции возникают у пациенток с обструкцией мочевых путей, при сопутствующих заболеваниях (сахарный диабет, цитопения, выраженный иммунодефицит и т. п.). Развитию осложнений способствуют инвазивные методы обследования и лечения [4].

ИМП у беременных выявляются часто, и спектр этих инфекций колеблется от заболеваний нижних отделов до заболеваний верхних отделов мочевыводящих путей. Анатомические и функциональные изменения в мочевых путях во время беременности приводят к значительно более высокой вероятности прогрессирования инфекции от бессимптомной бактериурии (ББ) до стадии острого пиелонефрита [5].

Гормональное влияние прогестерона и механическое сжатие мочеточников беременной маткой нарушают процесс опорожнения мочевого пузыря и приводят к его увеличению и застою мочи. В результате застоя мочи в мочеточниках формируется гидронефроз. Более того, связанные с беременностью изменения скорости клубочковой фильтрации повышают концентрацию глюкозы и изменяют уровень pH мочи, тем самым создавая благоприятный фон для увеличения роста бактерий. Кроме того, во время беременности происходит целый ряд изменений в механизмах материнской иммунологической защиты [4, 6].

## ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИМП

Наиболее частыми ИМП у беременных являются ББ (2–13%), острый цистит (1–2%) и пиелонефрит (2–10%) [5, 7].

ББ — стойкая бактериальная колонизация мочевого тракта у пациенток без клинических проявлений, количественно соответствующая  $10^5$  и более микробных тел в 1 мл мочи при отсутствии клинических симптомов мочевой инфекции. Острый цистит отличается от ББ наличием соответствующей клинической картины (дизурия, учащенное мочеиспускание).

Традиционные диагностические критерии бактериурии включают культуру  $10^5$  колониеобразующих единиц (КОЕ/мл) одного уропатогена в двух последовательных образцах мочи [7]. Известно, что более низкие уровни бактериальной обсемененности ( $10^2$ – $10^3$  КОЕ/мл) могут служить маркером активации инфекции и в конечном итоге привести к развитию пиелонефрита у беременных женщин [5, 7, 8]. В основном при ББ обнаруживают *Escherichia coli*. Реже выделяют других представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*), а также *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* и стрептококки группы В.

ББ выявляют примерно у 2–13% беременных. Специфические клинические проявления отсутствуют. В подавляющем большинстве случаев бактериурию у беременных можно диагностировать при первом визите к врачу в ранние сроки беременности, и лишь в 1% случаев бактериурия развивается в более поздние сроки.

Выделяют следующие предрасполагающие к ББ факторы: низкий социально-экономический статус, возраст, трое и более родов в анамнезе, перенесенные ИМП в детском и юношеском возрасте. Распространенность ББ также заметно увеличивается у пациенток с тяжелой экстрагенитальной

патологией, такой как сахарный диабет, серповидно-клеточная анемия, ВИЧ, анатомические аномалии мочевыводящих путей и травмы спинного мозга. ИМП в анамнезе являются предиктором развития ББ в период беременности [7, 9].

У беременных с бактериурией отмечена повышенная частота самопроизвольных аборт и мертворождений, но лечение заболевания существенно снижает риск данных осложнений, а также частоту развития пиелонефрита при беременности, рождение детей с низким весом, задержку развития плода. Бессимптомная бактериурия может быть причиной преждевременных родов, т. к. синтезируемые местно или системно простагландины служат важными медиаторами сократительной активности матки. Осложнениями гестации при бактериурии могут быть: угроза прерывания беременности, анемия беременных, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка развития и антенатальная гибель плода [5, 9, 10].

По данным метаанализа, выполненного R. Romero et al., риск преждевременных родов у беременных с ББ в 2 раза превышает таковой в группе без ББ, а риск рождения маловесных детей выше в 0,56 раза [11]. Эти выводы были подтверждены данными Кокрейновского обзора 2010 г., которые также продемонстрировали снижение частоты развития пиелонефрита и рождения детей с низкой массой тела при своевременном начале адекватной терапии ББ [12]. Последний Кокрейновский обзор 2015 г. включал анализ исходов беременностей для 2000 женщин с ИМП, которые были подразделены на группы в зависимости от проведения или отсутствия терапии. Полученные данные также подтвердили снижение частоты пиелонефрита (ОР 0,23, 95% ДИ от 0,13 до 0,41; 11 исследований, 1932 женщины), рождения маловесных детей (ОР 0,64, 95% ДИ от 0,45 до 0,93; 6 исследований, 1437 новорожденных) и преждевременных родов (ОР 0,27, 95% ДИ от 0,11 до 0,62; 2 исследования, 242 женщины) [13].

Скринингу на ББ каждые 4–6 нед. подлежат беременные, имеющие факторы риска ее развития в период гестации: ББ и рецидивирующие ИМП в анамнезе; почечную патологию, особенно способствующую развитию обструктивной уропатии и рефлюксной нефропатии; структурную и нейропатическую патологию мочевыделительной системы; мочекаменную болезнь; существовавший до беременности сахарный диабет 1-го типа; низкий социально-экономический уровень; угрозу прерывания беременности, артериальную гипертензию [14].

Пациенток с 2 и более отмеченными эпизодами ББ или острым циститом в период беременности необходимо тщательно обследовать с целью выявления возможных структурных аномалий, обструктивной патологии мочевыделительной системы [6, 9].

Целью лечения ББ при беременности является снижение риска развития острого гестационного пиелонефрита. Лечение бактериурии на ранних сроках беременности предотвращает развитие пиелонефрита в 70–80% случаев, недоношенность — в 5–10% [8].

При беременности возможно применение следующих схем терапии: короткий курс лечения (в течение 3–7 дней) пероральными формами таких антибактериальных препаратов, как ампициллин, амоксициллин/клавулановая кислота и цефалоспорины, которые эффективны в 79–90%; или однократный прием фосфомидина, который снижает риск симптоматической инфекции мочевых путей на 80–90%. Возможным вариантом ведения беременных

с рецидивирующей бактериурией также считают повторные короткие курсы уросептиков [6, 15–17].

В целях профилактики острого пиелонефрита всем беременным во время их первого посещения женской консультации следует проводить общий анализ и бактериологическое исследование мочи.

Цистит является наиболее частой формой мочевого инфекции у женщин, в т. ч. в период беременности. Частота острого цистита составляет 0,5–0,7 эпизода на 1 женщину в год [7, 18]. В зависимости от клинической картины выделяют острые и хронические, неосложненные и рецидивирующие циститы.

Острый цистит представляет собой наиболее частое проявление неосложненной ИМП, которая возникает при отсутствии структурных изменений в почках и других мочевыводящих органах, а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний. При неосложненных циститах поражается только слизистая мочевого пузыря без глубокой инвазии микроорганизмов в подслизистый слой [3, 4].

Частота возникновения острого цистита у женщин фертильного возраста составляет 25–35%. Острый цистит развивается у 1–3% беременных [19]. Он может быть первым клиническим проявлением пиелонефрита, мочекаменной болезни и других урологических заболеваний. Так, у большинства беременных с пиелонефритом имеются указания на перенесенный ранее цистит, у 10% имеет место хронический рецидивирующий цистит. Распространенность острого цистита в России, по расчетным данным, составляет 26–36 млн случаев в год [3, 6, 7].

Цистит может протекать в виде единичных эпизодов острого воспаления, которые купируются короткими курсами антимикробной терапии, и как хронический воспалительный процесс с персистирующей симптоматикой.

У беременных наиболее часто встречается острый цистит. Циститы неинфекционного происхождения возникают при повреждении слизистой оболочки физическими и химическими агентами. В большинстве случаев асептическое воспаление является дебютом последующей реализации инфекционного поражения.

При циститах инфекционной природы, которые встречаются намного чаще неинфекционных циститов, возбудителями в большинстве случаев бывают *Escherichia coli* (70–90%) и *Staphylococcus saprophyticus* (10–12%), реже — другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus faecalis* и др.), *Candida spp.*, *Chlamidia trachomatis*, *Streptococcus spp.*, уреа- и микоплазмы. Мочевого пузыря чаще всего инфицируется восходящим путем через уретру микроорганизмами нижних половых путей и кишечника, инфекция также может быть занесена при катетеризации мочевого пузыря для забора мочи [2, 7, 18].

В развитии цистита немаловажную роль играют нарушения функции мочевого пузыря, обусловленные беременностью: снижение тонуса, увеличение емкости, повышенная смещаемость, стаз мочи, обусловленный вышеперечисленными факторами, рост восприимчивости мочевых путей к инфекции.

Острый цистит в период беременности может стать причиной угрозы ее прерывания и преждевременных родов. Инфекционный процесс способен распространиться вверх по мочеточникам к почкам, провоцируя острый пиелонефрит и его осложнения [5, 8, 20].

По течению различают острый и хронический цистит. Острый цистит возникает обычно внезапно, через некоторое время после переохлаждения или воздействия другого провоцирующего фактора. Основные его симптомы — частые и болезненные мочеиспускания, дискомфорт и боль в надлобковой области, усиливающиеся при пальпации и наполнении мочевого пузыря, пиурия (лейкоцитурия). Помимо пиурии при остром цистите возможна макроскопическая и микроскопическая гематурия, которая, как правило, терминальная (в конце акта мочеиспускания), связана с травматизацией воспаленной слизистой оболочки шейки мочевого пузыря в конце акта мочеиспускания. Неосложненный цистит не оказывает существенного влияния на течение беременности, однако он может свидетельствовать о начальных проявлениях пиелонефрита, мочекаменной болезни, инфекционных поражений половых органов [4].

Диагностические критерии острого цистита: клиническая симптоматика (дизурия, частые императивные позывы на мочеиспускание, боль над лобком); пиурия (10 лейкоцитов в 1 мкл нецентрифугированной мочи); бактериурия: выявление роста микроорганизмов в количестве  $10^3$  КОЕ/мл для колиформных типов,  $10^5$  КОЕ/мл и более — для других уропатогенов. Если при описанной клинической картине острого цистита нет бактериологического подтверждения, то речь идет об остром уретральном синдроме. Таким образом, обнаружение бактериурии является ключевым моментом в диагностике острого цистита [7].

Для антибактериальной терапии острого цистита при беременности используют следующие препараты: амоксициллин/клавулановая кислота по 375–625 мг 2–3 р./сут в течение 5–7 дней; ампициллин/сульбактам по 375 мг 3 р./сут в течение 5–7 дней; цефуроксим по 250–500 мг 2–3 р./сут в течение 5–7 дней; цефтибутен по 400 мг 1 р./сут в течение 7 дней; цефалексин по 250–500 мг 4 р./сут в течение 5–7 дней; нитрофурантоин по 100 мг 3 р./сут в течение 3 дней; фосфомицин 3 г 1 р./сут дважды [18, 21].

В поддерживающей терапии используют нитрофурантоин по 100 мг на ночь; амоксициллин по 250 мг на ночь; цефалексин по 250 мг на ночь или фосфомицин по 3 г на ночь. В комплексное лечение включают препараты растительных уросептиков.

Американское общество по инфекционным болезням в качестве препаратов выбора в лечении неосложненного острого цистита у женщин рекомендует: фосфомицин 3 г однократно, либо нитрофурантоин по 100 мг 5 дней, либо триметоприм/сульфаметоксазол 160/800 мг 3 дня. Фторхинолоны отмечены только в качестве препаратов резерва [22, 23].

Европейская ассоциация урологов в своих рекомендациях считает препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей фосфомицин, нитрофураны и пивмециллин (не зарегистрирован в России) [19].

Американская ассоциация акушеров и гинекологов для лечения неосложненных инфекций мочевых путей считает целесообразным применять фосфомицин, сульфаметоксазол/триметоприм, триметоприм в режиме монотерапии, ципрофлоксацин и др., однако критерии выбора препарата не указывает [24].

Кокрейновский обзор 2015 г. на тему длительности применения антибактериальных препаратов при ББ у беременных не выявил значимых преимуществ длительного или короткого курса антибиотикотерапии в отличие от однократного приема фосфомицина [25].

Российские клинические рекомендации также препаратом выбора в лечении неосложненного острого цистита и ББ как у беременных, так и у пациенток репродуктивного возраста без сопутствующей патологии называют однократный прием 3 г фосфомицина [3, 7].

Фосфомицин обладает уникальной химической структурой, ингибируя синтез пептидогликана на ранней стадии по сравнению с  $\beta$ -лактамами без перекрестной резистентности с другими агентами [14].

Коррекция дозы фосфомицина не требуется у пожилых пациентов, у беременных или при почечной или печеночной недостаточности. Фосфомицин демонстрирует благоприятный профиль безопасности, и клинические испытания продемонстрировали его эффективность против ИМП, что было сопоставимо с ципрофлоксацином, нитрофурантоином и триметоприм/сульфаметоксазолом. Активность фосфомицина *in vitro* против общих уропатогенов, его благоприятный профиль безопасности (в т. ч. у беременных), взаимодействие с лекарственными средствами и данные клинических испытаний, демонстрирующие эффективность относительно ИМП, привели к тому, что канадские, американские и европейские руководства рекомендуют фосфомицин в качестве первой линии терапии ИМП [18].

Фосфомицин — бактерицидный антибиотик широкого спектра действия против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Он обладает преимуществом перорального однократного применения, более высокой скоростью уничтожения бактерий в течение 48 ч, отличной переносимостью и безопасностью во время беременности [25].

Фосфомицин одобрен во многих странах мира, главным образом для лечения неосложненных ИМП. Он обладает хорошей активностью *in vitro* против распространенных уропатогенов, таких как *Escherichia coli* (включая *E. coli*, продуцирующую  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus saprophyticus*, а восприимчивость уропатогенов к фосфомицину остается относительно стабильной в течение долгого времени. Резистентность *E. coli* к фосфомицину в настоящее время встречается сравнительно редко. По этому параметру фосфомицин примерно соизмерим с цефтазидимом и существенно превосходит неантисинегнойные цефалоспорины III поколения, ингибитор-защищенные аминопенициллины и фторхинолоны [16–18, 26].

Одна пероральная доза фосфомицина 3 г (одобренная доза) достигает высоких концентраций в моче. Результаты недавних исследований показывают, что одна доза фосфомицина имеет сходную клиническую и/или бактериологическую эффективность с таковой при 3–7-дневных режимах ципрофлоксацина, норфлоксацина, ко-тримоксазола или нитрофурантоина у женщин с неосложненными ИМП. Кроме того, однократный прием фосфомицина имел сходную бактериологическую эффективность с 5-дневным курсом цефуроксима аксетила или 7-дневным курсом амоксициллина/клавулановой кислоты у беременных женщин с бессимптомной бактериурией и аналогичную клиническую и/или бактериологическую эффективность с 5-дневным курсом цефуроксима аксетила, или амоксициллина/клавулановой кислоты, или 3-дневного курса цефтибутена. Однократное применение фосфомицина (например, препарата Фосфомицин Эспарма), как правило, хорошо переносится, редко вызывает нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (диарею, тошноту) [17, 27, 28].

В терапии ИМП необходимо помнить про частую сопутствующую патологию нижних отделов половых путей — воспалительные процессы во влагалище, приводящие к дисбиозу и превалированию патогенной микрофлоры, которые могут поддерживать инфекционный процесс в мочевыводящей системе. Наиболее часто при ИМП у беременных встречается кандидозный кольпит, в лечении которого приоритетным будет местное применение препарата Клотримазол 2%. Преимущество препарата Клотримазол в виде вагинального 2% крема заключается в более быстром облегчении симптомов кандидоза и высоком профиле безопасности [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В итоге необходимо отметить, что ИМП являются частым осложнением беременности. Бессимптомная бактериурия при отсутствии своевременного лечения может приводить к развитию пиелонефрита и связана с такими осложнениями беременности, как преждевременные роды и рождение маловесных детей. По данным ряда авторов, существует ассоциация между ИМП и когнитивной задержкой развития новорожденных. Пиелонефрит является одним из грозных заболеваний при беременности и представляет высокий риск для здоровья матери и, следовательно, благополучия плода [5, 8, 14, 15].

Лечение ИМП во время беременности и в послеродовом периоде имеет свои особенности, поскольку при выборе лекарственных препаратов необходимо учитывать не только их эффективность при данном возбудителе и воспалительном процессе определенной локализации, но и возможность их отрицательного воздействия на организм матери, плода и новорожденного. Учитывая вышесказанное, фосфомицин (например, Фосфомицин Эспарма) в однократной дозе является препаратом первой линии для эмпирического лечения неосложненных ИМП у женщин молодого и среднего возраста вообще и у беременных в частности, превосходя по удобству применения и комплаентности пациентов фторхинолоны, нитрофураны и ингибитор-защищенные аминопенициллины.

## Литература

1. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H. et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs // *Ann. Epidemiol.* 2010. Vol. 10(8). P.509–515.
2. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases // *Clinical Infectious Diseases.* 2011. Vol. 52(5). P.e103–e120. DOI: 10.1093/cid/ciq257
3. Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации-2015. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов // *Терапевтический архив.* 2016. №88(4). С.100–104 [Perepanova T.S. Federal'nye klinicheskie rekomendacii-2015. Antimikrobnaja terapija i profilaktika infekcij pochek, mochevyvodjashih putej i mužskih polovoh organov // *Terapevtičeskij arhiv.* 2016. №88(4). S.100–104 (in Russian)].
4. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов / под ред. Г.Т. Сухих. М.: 2009. 432 с. [Beremennost' i rody pri zaboлевanijah mochevyvodjashih organov / pod red. G.T. Suhih. M., 2009. 432 s. (in Russian)].
5. Leeper C., Lutzkanin A. Infections During Pregnancy // *Prim. Care.* 2018. Vol. 45(3). P.567–586.
6. Локшин К.Л. Сравнительная эффективность стандартной антибиотикотерапии и терапии препаратом Канефрон Н бессимптомной бактериурии у беременных // *Урология.* 2018. №3. С.54–57 [Lokshin K.L. Sravnitel'naja jeffektivnost' standartnoj antibiotikoterapii i terapii preparatom Kanefron N bessimptomnoj bakteriurii u beremennyh // *Urologija.* 2018. №3. S.54–57 (in Russian)].
7. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с. [Urologija. Rossijskie klinicheskie rekomendacii / pod red. Ju.G. Aljaeva, P.V. Glybochko, D.Ju. Pushkarja. M.: GjeOTAR-Media. 2016. 496 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>