

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра урологии и нефрологии

**ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ  
У БЕРЕМЕННЫХ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО  
2019

УДК 616.61/.62-02525:618.3(075.9)

ББК 56.9я73

И 74

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС государственного учреждения образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования»  
протокол № 9 от 20.12.2019

**Авторы:**

*Любецкий С.А.*, врач-уролог урологического отделения №1 УЗ «Минская областная клиническая больница»

*Тарендь Д.М.*, заведующий кафедрой урологии и нефрологии государственного учреждения образования БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

*Гресь А.А.*, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и нефрологии ГУО БелМАПО

*Гапоненко А.Д.*, старший преподаватель кафедры урологии и нефрологии государственного учреждения образования БГМУ

**Рецензенты:**

Малацицкий Д.А., заведующий урологическим отделением № 3 УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко», к.м.н.

кафедра *урологии* УО «Белорусский государственный медицинский университет»

И 74 **Инфекции** мочевыводящих путей у беременных: учеб.-метод. пособие /С.А. Любецкий, Д.М. Тарендь, А.А. Гресь, А.Д. Гапоненко – Минск: БелМАПО, 2019. – 20 с.

ISBN 978-985-584-413-7

Учебно-методическое пособие содержит актуальные данные о клинической картине, диагностике, лечении и осложнениях основных форм инфекции мочевых путей у беременных: острого цистита, острого пиелонефрита, бессимптомной бактериурии.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Урология», «Акушерство и гинекология», повышения квалификации врачей-урологов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-терапевтов.

УДК: 616.61/.62-02525:618.3(075.9)

ББК: 56.9я73

ISBN 978-985-584-413-7

© Любецкий С.А. [и др.], 2019

© Оформление БелМАПО, 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ИЗМЕНЕНИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ, СВЯЗАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ	4
ФАКТОРЫ РИСКА	5
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	5
ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ	8
БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ У БЕРЕМЕННЫХ	8
ОСТРЫЙ ЦИСТИТ	9
ОСТРЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ	9
ДИАГНОСТИКА	9
ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ	12
СКРИНИНГ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ	12
ЛЕЧЕНИЕ	13
ДАЛЬНЕЙШЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ	18
ОСЛОЖНЕНИЯ	18
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	19

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей являются вторым наиболее распространенным заболеванием у беременных после анемии. В тоже время – это наиболее распространенный тип инфекции во время беременности.

Распространённость ИМВП во время беременности по разным данным составляет от 5 до 10%. Способствуют наличию инфекции изменения мочевыделительной системы, происходящие в организме беременной женщины. Порой инфекция может носить бессимптомный характер, но и в этом случае она может вызывать серьёзные осложнения со стороны матери и плода. Таким образом, выявление и лечение инфекций данной локализации имеет важное значение при ведении беременности.

## ИЗМЕНЕНИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ, СВЯЗАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Прежде чем обсуждать вопросы инфекции необходимо понимать физиологические и анатомические изменения мочевыделительной системы, происходящие во время беременности.

*Увеличение размера почек.* Длина почки во время беременности увеличивается примерно на 1 см за счет увеличения почечного кровотока и объема циркулирующей крови.

*Атония гладких мышц собирательной системы почек и мочевого пузыря.* Во время беременности снижается перистальтика собирательной системы почек. Это объясняется релаксирующим действием повышенного количества прогестерона в крови, а также на поздних сроках беременности механической обструкцией мочеточников увеличенной маткой. Пиелоктазия может быть выявлена уже на 7 неделе гестации и достигает максимума до 22-24 недели, сохраняясь до 6 недели послеродового периода. Этот феномен расценивается как физиологический гидронефроз и опосредуется гормональным и обструктивным факторами. Преимущественно расширение наблюдается справа, обусловлено это декстраротацией матки и протективным действием толстого кишечника, заполненного газом и каловыми массами слева.

Также повышенный уровень прогестерона влияет и на мускулатуру мочевого пузыря, вызывая увеличение его емкости. Увеличенная матка смещает мочевой пузырь кверху и кпереди.

*Увеличение почечной функции.* Из-за большего сердечного выброса и низкого периферического сосудистого сопротивления во время беременности клубочковая фильтрация увеличивается на 30-50%, СКФ увеличивается на

40-65%, а так же увеличивается экскреция белка с мочой. Значимость этих изменений очевидна при анализе значений мочевины и креатинина в сыворотке беременных. Значения, которые считаются нормальными у небеременных женщин, могут представлять почечную недостаточность во время беременности.

*Изменение состояния мочи.* Щелочная рН, глюкозурия наблюдаются у 70% беременных женщин.

Наличие анатомических особенностей строения женской мочеполовой системы предрасполагает к легкому проникновению патогенных микроорганизмов в мочевые пути. К таким особенностям относятся: короткая и относительно широкая уретра, а также близость ее расположение от ануса и влагалища.

### **ФАКТОРЫ РИСКА**

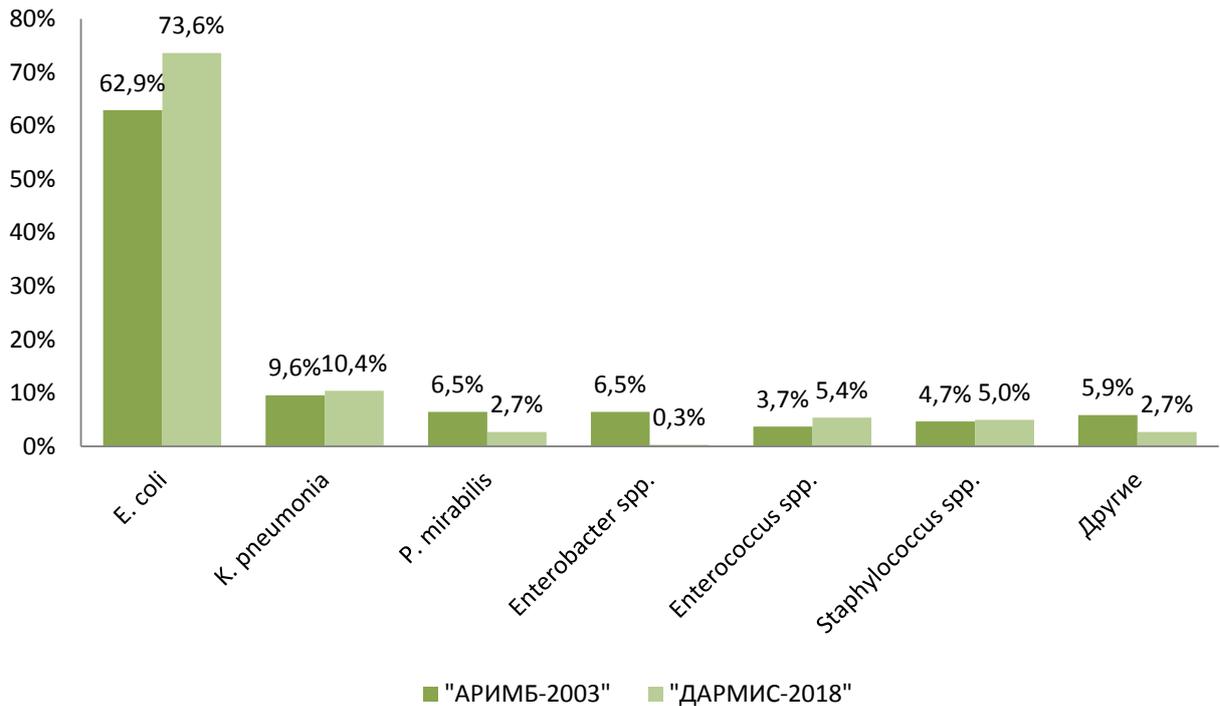
Основным значимым фактором риска инфекции мочевыводящих путей во время беременности считается ранее перенесенная инфекция мочевыводящих путей до беременности или на ранних сроках беременности.

Выявлены и другие факторы, такие как низкий социально-экономический уровень, пожилой возраст матери, высокий уровень сексуальной активности, сахарный диабет, мультипаритет, многоплодная беременность, аномалии развития мочевого тракта, бактериальный вагиноз и высокий уровень вiremии у ВИЧ инфицированных.

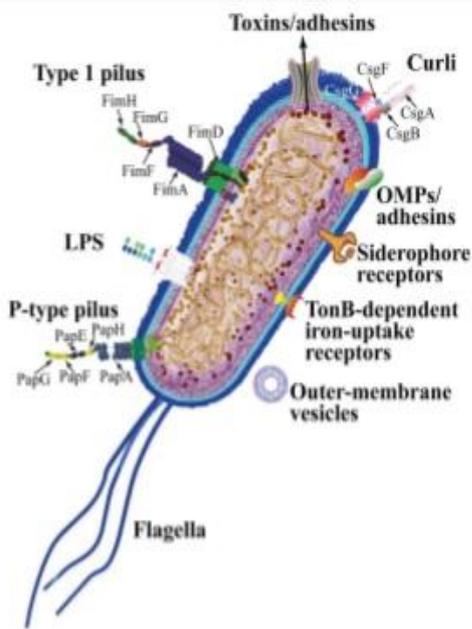
### **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

Спектр микроорганизмов вызывающих инфекции мочевых путей у беременных схож с популяцией в целом. Большинство инфекций вызвано семейством *Enterobacteriaceae*, обычно встречающихся в желудочно-кишечном тракте. Наиболее часто в посевах мочи выявляется *Escherichia coli*, *Enterobacter* и *Klebsiella*. На их долю приходится от 70 до 85%. Так же среди грамм-отрицательных микроорганизмов встречаются *Proteus*, *Pseudomonas* и *Citrobacter*. Грамм-положительная флора при ИМВП у беременных в основном представлена стрептококками группы В (до 10%).

Согласно многоцентровым исследованиям антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевых путей в различных субпопуляциях («АРИМБ-2003», «ДАРМИС-2018»), проведенных на территории Российской Федерации, распространенность Энтеробактерий составила 86,0 % и 89,3% соответственно (Рис 1).



**Рис.1 – Структура возбудителей инфекций мочевыводящей системы у беременных согласно данным многоцентровых исследований «АРИМБ-2003» и «ДАРМИС-2018»**



**Рис. 2 Факторы адгезии E.coli**

Наиболее вирулентные штаммы кишечной палочки обладают токсинами и адгезинами, имеют пили или фимбрии, которые обеспечивают адгезию к уроэпителию (Рис. 2).

Эпителий мочевого пузыря обладает собственной антибактериальной защитой, представляя собой мощный барьер для внедрения патогенов. Моча является хорошей питательной средой для многих бактерий, обуславливая их быстрый рост. В тоже время большое количество уропатогенов вымывается во время мочеиспускания. Штаммы *Escherichia coli*, благодаря наличию факторов

адгезии, способны плотно связываться и проникать внутрь эпителиальных клеток мочевого пузыря (Рис.3).

Внутри эпителия бактерии проникают с помощью веретеновидных везикул. Механизм защиты эпителиальных клеток мочевого пузыря от внедрения бактериальных клеток включает наличие toll-подобных рецепторов, которые способны быстро распознавать проникающие бактерии. Распознавание уропатогена toll-подобным рецептором ведет к выработке циклического АМФ, что в свою очередь вызывает экзоцитоз бактериальной клетки обратно в просвет мочевого пузыря.

Некоторые штаммы E.Coli обладают способностью разрушать везикулы и внедряться в лизосомы эпителиальных клеток, нарушая потенциал органеллы и нейтрализуя рН. Здесь бактерии активно размножаются, образуя внутриклеточные бактериальные колонии, которые защищены от иммунных воздействий и антибиотиков. Поврежденные лизосомы индуцируют процесс само удаления из клетки в межклеточное пространство.

Так же распознавание антигенов бактерий TLR-4 рецепторами ведет к выработке антимикробных пептидов и хемокинов (cathelicidin,  $\beta$  - defensin 1, pentaxin 3, CXCL1).

В случае если не срабатывают все перечисленные способы антимикробной активности, запускается под воздействием интерлейкина-1 $\beta$  и caspase 3-8 процесс отслоения поверхностного слоя вместе с содержащимися в нем бактериями. Но в некоторых случаях слущивание эпителия приводит к более глубокому проникновению бактерий в ткани и образованию покоящихся форм – источников рецидива инфекции.

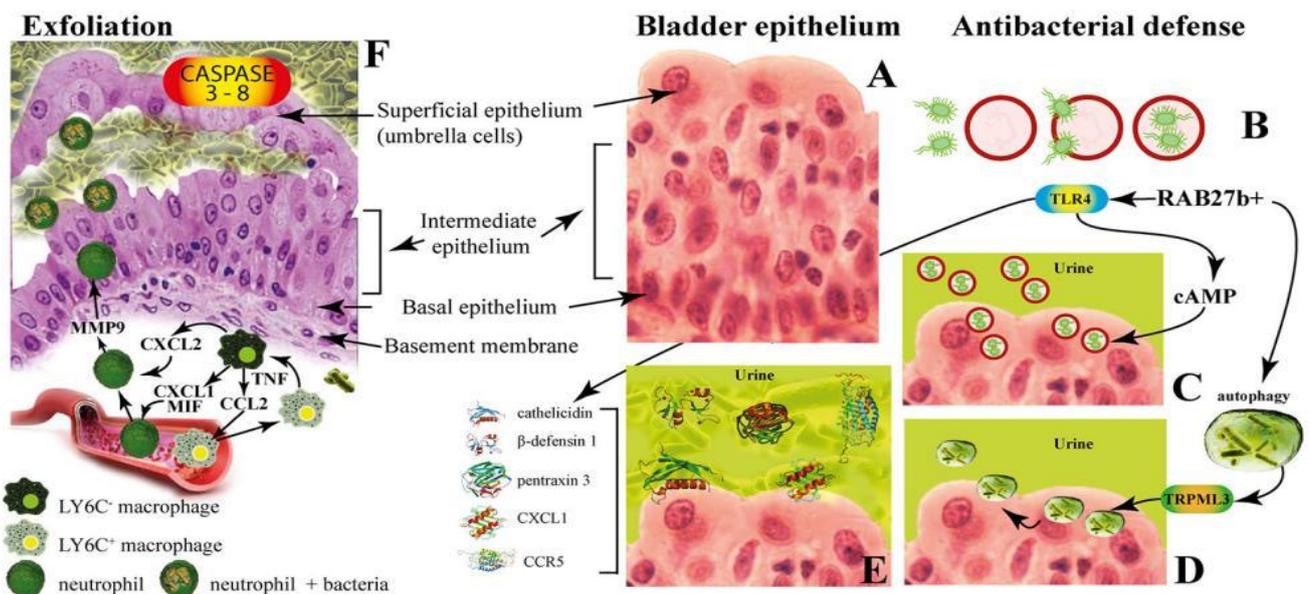


Рис.3 Иммунные реакции эпителия мочевого пузыря на инвазию бактериальных клеток

## ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Клинически инфекция мочевыводящих путей у беременных женщин проявляется тремя типами:

- бессимптомная (асимптоматическая) бактериурия (ББУ);
- острый цистит;
- острый пиелонефрит.

### БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Бессимптомная бактериурия – это присутствие бактерий в моче без каких-либо проявлений мочевого инфекции. Данный диагноз является чисто микробиологическим и устанавливается на основании данных посева мочи.

Распространенность ББУ среди беременных женщин по данным разных авторов составляет 1,9–13% и может достигать до 21,5% в развивающихся странах. В 2011 году Л.С. Бут-Гусаим и соавт. в г. Гродно провели анализ результатов посева мочи 4640 беременных женщин. Частота бессимптомной бактериурии составила 11,3%.

При отсутствии лечения примерно у 30% беременных женщин с ББУ развивается острый пиелонефрит, по сравнению с пролеченными ранее по этому поводу пациентами – в 1,8% случаев. В отличие от населения в целом, бессимптомная бактериурия у беременных требует обязательного лечения, с целью снижения рисков развития осложнений со стороны матери и плода.

Самый распространенный микроорганизм, выявляемый с помощью посева мочи у беременных женщин, *Escherichia coli*. Частота выявления *E. coli* варьирует от 35 до 71%. Так же часто встречаются представители семейства *Enterococcus spp.* (8-12%) и *Klebsiella spp.* (2-10%).

Следует отметить особый тип инфекции мочевых путей, обусловленные наличием Стрептококка группы В. *Streptococcus agalactiae* - наиболее часто выявляемый представитель этой группы микроорганизмов. Такая бактериурия встречается у 2-10% беременных. Колонизация половых путей этими организмами увеличивает риск преждевременного разрыва околоплодных оболочек и преждевременных родов, тяжелой неонатальной инфекции. Скрининг проводится, помимо посева мочи, путем забора мазков из преддверия влагалища и прямой кишки у каждой беременной на сроке беременности 35-37 недель. Антибиотикопрофилактика проводится вне зависимости от срока выявления бактериурии и результата контрольных мазков.

## **ОСТРЫЙ ЦИСТИТ**

Острый цистит – острое инфекционное воспаление мочевого пузыря.

Встречается у 1-4 % беременных женщин. Вероятность возникновения острого цистита у беременных с бессимптомной бактериурией в 3-4 раза выше, чем у здоровых.

Основные клинические проявления цистита: дизурия, учащенное мочеиспускание и неудержимый позыв к мочеиспусканию. Иногда может сопровождаться дискомфортом внизу живота и макрогематурией. Как правило, повышения температуры тела нет.

В случаях, когда цистит проявляется исключительно учащенным мочеиспусканием и неудержимыми позывами к мочеиспусканию, беременные женщины могут не подозревать о наличии заболевания, так как данные симптомы часто встречаются у здоровых беременных на поздних сроках беременности и обусловлены сдавлением мочевого пузыря увеличенной маткой.

## **ОСТРЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ**

Острый пиелонефрит – острая бактериальная инфекция, проявляющаяся воспалением лоханки и паренхимы почки.

Встречается у 1-4 % беременных. В случае наличия бессимптомной бактериурии риск развития пиелонефрита повышается до 20-40%. В 60-75% случаев пиелонефрит во время беременности развивается в третьем триместре.

Диагностика пиелонефрита, как правило, не представляет трудностей и основывается на наличии характерных жалоб, таких как повышение температуры тела с ознобом, боли в подреберье и поясничной области на стороне поражения, сопровождаемые бактериурией и пиурией по данным общего анализа мочи.

## **ДИАГНОСТИКА**

### **ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

На современном этапе золотым стандартом диагностики бактериурии у беременных является посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибактериальным препаратам.

Правила сбора анализа мочи для посева:

- перед сдачей анализа необходимо тщательно вымыть руки и провести туалет наружных половых органов с мылом;
- подготовить емкость для сбора анализа, она должна быть стерильной и иметь плотно закрывающуюся крышку;

- перед мочеиспусканием развести половые губы левой рукой и протереть область наружного отверстия мочеиспускательного канала смоченной в воде салфеткой или ватным диском спереди назад, половые губы держать разведенными;

- в правую руку взять подготовленную стерильную емкость;
- начать мочиться в унитаз;
- в середине мочеиспускания наполнить емкость до половины, не касаясь внутренней поверхности и краёв емкости;

- закончить мочеиспускание в унитаз;
- тщательно закрыть емкость.
- емкость должна быть доставлена в лабораторию не позднее 2 часов при температуре до +20С и 6 часов при температуре до +8С, замораживать мочу перед бак анализом запрещено.

У беременных женщин без симптомов инфекции мочевыводящих путей бактериурия является клинически значимой, если в двух последовательных образцах мочи с интервалом более 24 часов, собранных во время самостоятельного мочеиспускания, выявляется один и тот же возбудитель в концентрации  $\geq 10^5$  КОЕ/мл, либо выявление одного микроорганизма в концентрации  $\geq 10^2$  КОЕ/мл в порции мочи взятой с помощью катетера.

У беременных женщин с симптомами инфекции мочевыводящих путей клинически значимой считается бактериурия, при самостоятельном мочеиспускании или взятой катетером,  $\geq 10^3$  КОЕ/мл.

Во многих исследованиях рассматривались альтернативные тесты, потому что посеvy мочи дороги, трудоемки и требуют времени от 24 до 48 часов, прежде чем будет определен результат, однако в настоящее время недорогая, быстрая и чувствительная альтернатива посеву мочи не была найдена.

Общий анализ мочи, а также тест-полоски определения нитритов и лейкоцитарной эстеразы не могут быть использованы в диагностике бактериурии в связи с увеличением ложноотрицательных результатов. Однако, данные тесты широко применяются при диагностике симптоматической инфекции мочевых путей.

Определение нитритов подразумевает присутствие в моче микрофлоры, которая преобразует нитраты в нитриты, однако тест будет отрицательным при наличии бактерий, не продуцирующих нитриты.

Лейкоцитарная эстераза определяет наличие лейкоцитов в моче, однако на начальных стадиях инфекционного процесса тест может быть отрицательным.

При исследовании общего анализа мочи выполняется микроскопия осадка. Подсчитывается содержание бактерий, лейкоцитов и эритроцитов в полях зрения. Так же следует обратить внимание на кислотность мочи, наличие белка в моче.

При дифференциальной диагностике пиелонефрита и инфекции нижних мочевых путей используются такие маркеры, как скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и лейкоцитоз крови.

Повышение СОЭ более 10 мм/час при воспалительных заболеваниях обладает высокой чувствительностью (до 100%) и низкой специфичностью (8%). Высокой специфичностью при диагностике ИМВП обладает сочетание СОЭ, С-РБ и пиурии.

Прокальцитонин является пропептидом кальцитонина и у здоровых людей секретруется клетками щитовидной железы. Норма у здорового человека 0,5 нг/мл. При тяжелой инфекции прокальцитонин выделяется системой моноцитов-макрофагов.

Исследуется также возможность применения в диагностике ИМВП интерлейкинов. Интерлейкины являются сообществом цитокинов, играющих ключевую роль в регуляции иммунной системы. На данный момент есть публикации об использовании в качестве маркеров интерлейкина-6, интерлейкина-8 и интерлейкина-1b. Так, значение при дифдиагностике пиелонефрита и инфекции нижних мочевых путей для интерлейкина-1b является 6,9 пг/мл, интерлейкина-6 – более 20 пг/мл в моче. Однако их применение в рутинной практике ограничено высокой стоимостью.

Высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике инфекции мочевых путей обладают биомаркеры активных форм кислорода. Ксантиноксидаза – является важным источником активных форм кислорода. Преимущественно содержится в печени, но при инфекционных процесса в мочевых путях ее активность повышается и в моче, что может соответствовать бактериурии  $10^5$ /мл. Миелопероксидаза играет ключевую роль в элиминации бактерий. Является хорошим маркером инфекций мочевых путей. Обладает хорошей чувствительностью (87%) и специфичностью (100%).

В числе потенциально возможных биомаркеров ИМВП секреторный иммуноглобулин А, лактоферрин, ингибитор эластазы альфа-1-протеиназы, хемоаттрактант и активатор моноцитов – гепарин-связывающий протеин.

## **ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ**

Основным инструментальным методом исследования мочевой системы у беременных женщин является ультразвуковая диагностика (УЗИ).

При проведении УЗИ оценивается эхоструктура, размеры паренхимы почек, наличие расширения чашечно-лоханочной системы и мочеточников, наличие дополнительных образований в полостной системе.

Основная задача, которая ставится перед данным методом исследования – выявление или исключение обструкции мочевых путей.

Использование иных лучевых методов определяется консилиумом в случаях невозможности установления точного диагноза и невозможности определения тактики дальнейшего лечения.

## **СКРИНИНГ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ**

Проведя систематический обзор, К. Angelescu с соавторами не выявили достоверных исследований, точно определяющих пользу от проведения скрининга ББУ по сравнению с его отсутствием. Однако, многие крупные организации здравоохранения, такие как USPTF, IDSA, ACOG, American Academy of Pediatrics и American Academy of Family Physicians, рекомендуют проводить скрининг на ББУ у беременных женщин.

Предлагается перед проведением скрининга учитывать наличие у беременных факторов риска (в первую очередь эпизоды ИМВП до беременности и на ранних сроках гестации). При их наличии, а также после проведения лечения по поводу ИМВП рекомендуется периодически контролировать посев мочи до родоразрешения.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что скрининг на ББУ необходимо проводить в первом триместре между 12-16 неделями беременности или при первом посещении.

Вместе с тем остается открытым вопрос о проведении дальнейшего скрининга у беременных женщин, у которых первый результат посева мочи отрицательный. Было проведено исследование, в котором выполнялся контроль посева мочи в каждом триместре. По результатам данного исследования, авторы пришли к заключению, что однократное культуральное исследование мочи до 20 недель гестации пропускает более половины случаев бессимптомной бактериурии.

Касательно экономической эффективности, оправдано проведение скрининга ББУ, если распространенность бактериурии в регионе более 2%, а частота развития пиелонефритов у беременных с ББУ более 13%.

Установлено, чтобы предотвратить 1 случай пиелонефрита необходимо пролечить 7 женщин с ББУ.

Актуальной остается эта тема и для здравоохранения Республики Беларусь. В условиях реализации государственной программы «Охраны материнства и детства» назревает необходимость проведения эпидемиологического многоцентрового исследования распространенности инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин, определения наиболее частых патогенных микроорганизмов с последующей разработкой четких рекомендаций по скринингу, диагностике и лечению данного состояния.

## ЛЕЧЕНИЕ

При выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать ряд факторов, таких как: виды наиболее часто встречаемых патогенных микроорганизмов в данном регионе и их чувствительность к антибактериальным препаратам, изменения в организме женщины, влияющие на метаболизм лекарственного средства, срок беременности, трансплацентарное проникновение лекарственного средства, возможные негативные влияния на плод.

На сегодняшний день общепризнанной является классификация лекарственных средств, разработанная Американским федеральным агентством по контролю над продуктами и лекарствами (FDA). В данную классификацию входит 5 основных категорий: А, В, С, D и X. Согласно данной классификации информация о каждом лекарственном средстве содержит сведения о возможности и рисках применения во время беременности (структурные нарушения у плода, внутриутробная или младенческая смертность, функциональные нарушения у плода, нарушение развития плода).

Так к группе А относятся препараты, при использовании которых по данным контролируемых исследований не было выявлено никаких рисков применения для плода в 1 триместре, а также возникновение мальформаций маловероятно.

К группе В относятся препараты, которые не проявили негативного влияния на плод в исследованиях у животных, адекватных контролируемых исследований у беременных нет, однако негативное влияние их применения у беременных женщин маловероятно. Следует отметить, что большинство препаратов, используемых во время беременности, относятся именно к этой группе.

К группам С, D, X относятся препараты, обладающие явным тератогенным действием на плод. Однако, если применение препаратов

групп С и D допустимо в случаях, когда ожидаемая польза превышает риски, а использование разрешенных препаратов не принесет положительного эффекта, то применение препаратов группы Х категорически противопоказано у беременных.

Согласно Кохрановскому обзору, основными лекарственными средствами, применяемыми в качестве терапии первой линии в разных странах при инфекциях мочевых путей у беременных, являются нитрофурантоин, бета-лактамы, цефалоспорины, производные пенициллина и фосфомицина трометамол.

Краткая характеристика основных антибактериальных препаратов, применяемых при лечении инфекции мочевыводящих путей у беременных.

*Амоксициллин* – бета-лактамы, обладающий бактерицидным действием за счёт подавления синтеза клеточной стенки бактерий. Зачастую применяется как препарат первой линии при терапии инфекций мочевых путей у беременных. Спектр активности: *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* и *epidermidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp., *Prevotella melaninogenica*, *Clostridium* spp., *Brucella*, *Actinomyces* и другие. При исследовании у животных с применением доз в 10 раз превышающих дозы, применяемые у людей, не было выявлено негативного влияния и увеличения аномалий у плодов. Амоксициллин относится к группе В классификации FDA. Благодаря включению в состав лекарственного средства ингибиторов бета-лактомаз (клавулановая кислота) расширяется спектр действия данного препарата. Однако его применение может быть связано с увеличением частоты *spina bifida* и некротическим энтероколитом у новорожденных. Бессимптомная бактериурия и острый цистит - амоксициллин/клавуланат калия внутрь 625 мг 3 раза в сутки 3-7 дней; острый пиелонефрит - амоксициллин/клавуланат калия 1,2 г внутривенно каждые 8-12 часов, продолжительность лечения 10-14 дней.

*Цефалоспорины* – группа бактерицидных антибактериальных препаратов, устойчивых к пенициллиназе и бета-лактамазе. Включает 5 поколений препаратов. Относятся к категории В классификации FDA. Вводятся перорально или парентерально 1-4 раза в день в зависимости от поколения препарата. В качестве первой линии терапии в некоторых странах применяется цефалоспорин 1 поколения – цефалексин в дозе 500 мг каждые 6-12 часов. К наиболее часто применяемым цефалоспорином при беременности относятся цефазолин (I поколение), цефуроксим (II поколение), цефтриаксон (III поколение) и цефепим (IV поколение). Для профилактики преждевременного разрыва оболочек при обнаружении

гемолитического стрептококка группы В применяется цефазолин 1,0 г внутривенно или внутримышечно 3-4 р/сутки. Бессимптомная бактериурия, острый цистит: цефиксим внутрь 400 мг 1 раз в сутки 5-7 дней. Острый пиелонефрит: цефепим 2,0 г внутривенно 2 раза в сутки 10-14 дней.

*Фосфомицина трометамол* оказывает бактерицидное действие, которое связано с нарушением начальных этапов образования клеточной стенки, а также нарушает адгезию бактериальных клеток к уротелию. Относится к препаратам первой линии терапии ИМВП. Спектр активности включает грамм-отрицательные и грамм-положительные бактерии (*E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Salmonella spp.*, *Streptococcus faecalis*, *Serratia spp.* и *Enterococcus*, включая ванкомицин-резистентные штаммы). Применяется однократно в дозе 3 грамма перорально. Относится к категории В по классификации FDA. Во время применения препарата негативного влияния на течение беременности и развитие плода не наблюдалось. Препарат может применяться только для лечения инфекции нижних мочевых путей. *Бессимптомная бактериурия, острый цистит*: фосфомицина трометамол 3,0 г внутрь однократно.

*Нитрофурантоин*. Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. К нитрофуранам редко развивается лекарственная резистентность микроорганизмов. Проявляет также антипротозойную и противогрибковую активность. Используется при лечении инфекций нижних мочевых путей. Назначается в стандартных дозах 2-3 раза в день 5-7 дней. Для профилактики инфекций мочевых путей возможно назначение в дозе 50-100 мг 1 раз в день. Не рекомендуется использовать с 38 по 42 недели гестации, так как применение повышает риск развития гемолитической анемии у новорожденных. Следует также избегать его применения в 1 триместре беременности, так как возможно влияние на развитие пороков сердца. *Бессимптомная бактериурия, острый цистит*: нитрофурантоин 50-100 мг 3 раза в день 5-7 дней.

*Сульфаниламиды* обладают бактериостатическим эффектом. Данные препараты конкурентно ингибируют бактериальный фермент, ответственный за синтез дигидрофолиевой кислоты - предшественника фолиевой кислоты, которая является важнейшим фактором жизнедеятельности микроорганизмов. При лечении ИМВП применяется комбинация сульфаметаксазола с триметопримом. Сульфаметаксазол относится к категории С по классификации FDA. В связи с нарушением метаболизма фолатов, применение сульфаметаксазола может привести к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний у плода, развитию аномалий нервной

трубки, мочевых путей, косолапости и расщеплению нёба. У матерей с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы может развиваться анемия на фоне приема данных препаратов. Режим дозирования – 2 раза в день 5-7 дней. В последнее время наблюдается значительный рост резистентности основных возбудителей инфекций мочевых путей к данной группе препаратов. С учётом вышесказанного, не рекомендуется применение данной группы препаратов у беременных женщин.

*Макролиды.* Эритромицин – бактериостатический антибиотик, ингибирует синтез белка в бактериальной клетке. Относятся к числу наименее токсичных антибиотиков. Используется при терапии атипичных патогенов – хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, а также при выявлении грамм-положительных кокков. Активность в отношении грамм-отрицательных бактерий низкая. Применение данных препаратов связывают с повышенным риском пилоростеноза у плодов и признаками холестаза у беременных женщин. В целом макролиды считаются безопасными во время беременности и относятся к категории В классификации FDA. Суточная доза эритромицина от 1 г до 2 г, разделенная на 2-4 приема.

*Линкозамиды* – антибактериальные препараты с узким спектром антибактериальной активности, обладающие дозой зависимым бактериостатическим и бактерицидным эффектом, нарушающие синтез протеинов в бактериальной клетке. Антибактериальную активность клиндамицин проявляет по отношению к *Staphylococcus spp.*, однако грамм-отрицательная флора и *Enterococcus spp.* не чувствительны к данному препарату. Применяется в основном для профилактики осложнений при инфекции обусловленной гемолитическим стрептококком группы В, когда отсутствует чувствительность к пенициллинам и цефалоспорином. Относится к категории В классификации FDA. Клиндамицин вводится внутримышечно или внутривенно 300 мг 2 раза в день.

*Гликопептиды.* К гликопептидам относятся ванкомицин и тейкопланин. Обладают бактерицидным действием, нарушая синтез клеточной стенки. Являются препаратами выбора при инфекциях MRSA, активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов. Относится к категории С классификации FDA. На данный момент нет достоверных исследований по изучению ототоксичности и нефротоксичности при лечении инфекций у беременных. Может использоваться для профилактики инфекции, вызванных гемолитическим стрептококком группы В против штаммов, устойчивых к макролидам, линкозамидам и стрептограминам. Ванкомицин следует назначать

беременным только в случае крайней необходимости в дозе до 15-20 мг/кг, но не более 2,0 г/сутки каждые 8-12 часов.

Карбапенемы относятся к  $\beta$ -лактамам. По сравнению с пенициллинами и цефалоспоридами, они более устойчивы к гидролизующему действию бактериальных бета-лактамаз и обладают более широким спектром активности. Чаще применяются как препараты резерва, но при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве первоочередной эмпирической терапии. Проявляют бактерицидное действие путем нарушения синтеза клеточной стенки. Действуют на многие грамм-положительные и грамм-отрицательные бактерии. По классификации FDA меропенем относится к категории В, имипенем – категории С. Меропенем вводится внутривенно до 2 г 3 раза в сутки.

Более наглядно рекомендуемые препараты и режимы дозирования представлены ниже.

#### Бессимптомная бактериурия:

##### 1. Терапия выбора:

- *фосфомицина трометамол внутрь 3 г однократно*
- *нитрофурантоин (только во II триместре) внутрь 100 мг 2 раза в сутки 5-7 дней*

##### 2. Альтернативная терапия:

- *цефиксим внутрь 400 мг 1 раз в сутки 5-7 дней*

##### 3. Терапия при известной чувствительности возбудителя:

- *Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 раза в сутки 3-7 дней*

#### Острый цистит:

##### 1. Терапия выбора:

- *фосфомицина трометамол внутрь 3 г однократно*
- *нитрофурантоин (только во II триместре) внутрь 100 мг 2 раза в сутки 5-7 дней*

##### 2. Альтернативная терапия:

- *Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 раза в сутки 3-7 дней*
- *цефуроксим внутрь 250-500 мг 2 раза в сутки 7 дней*
- *цефиксим внутрь 400 мг 1 раз в сутки 5-7 дней*

#### Острый пиелонефрит:

##### 1. Терапия выбора:

- *цефтриаксон 2 г в/в или в/м 1 раз в день*
- *цефепим 1-2 г в/в 2 раза в день*

2. Альтернативная терапия:
  - *меропенем в/в 1-2 г 3 раза в день*
  - *типерациллин/тазобактам 4 г 4 раза в день*
3. Терапия при известной чувствительности возбудителя:
  - *амоксциллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 раза в день*

### **ДАЛЬНЕЙШЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

После проведенного лечения необходимо провести контрольные анализы. Рекомендуется проводить посев 1 раз в месяц после пролеченной инфекции мочевыводящих путей, так как примерно у 30% пролеченных беременных женщин могут возникнуть в последующем симптомы рецидивирующей инфекции мочевых путей, особенно после применения коротких трехдневных схем антибиотикотерапии. Возможно проведение профилактики у женщин с иммунодефицитом и рецидивирующей инфекцией мочевых путей (нитрофурантоин 50-100 мг 1 раз в день). Необходимо обязательно выполнять контрольный посев в III триместре всем беременным, ранее перенесших инфекцию мочевых путей.

### **ОСЛОЖНЕНИЯ**

Точный механизм развития осложнений беременности и родов у женщин с инфекцией мочевых путей до конца не выяснен. Считается, что наличие постоянного воспаления в рядом расположенных с маткой мочевых путях приводит к увеличению продукции цитокинов, простагландинов и ферментов. Эти биологически активные вещества способствуют сокращению матки, расширению шейки матки, преждевременному разрыву оболочек и проникновению патогенных организмов в полость матки.

В пользу данной теории говорит исследование, которое провели F. Bilir и соавторы в 2013 году. В исследовании изучался уровень прокальцитонина у беременных женщин с ББУ и беременных женщин без признаков инфекции. Было установлено, что уровень прокальцитонина значительно выше в группе беременных женщин с ББУ.

Установлено, что случаи тяжелой пре-эклампсии (повышение артериального давления с протеинурией) значительно чаще встречаются у беременных с ИМВП по сравнению со здоровыми беременными.

Так же наличие инфекции мочевых путей связано с увеличением частоты преждевременных родов до 37 недели, преждевременного излития околоплодных вод, рождения плода с низкой массой тела.

Другие осложнения, с которыми установлена связь: анемия, хориоамнионит, умственная отсталость и перинатальная смертность, эпилепсия, синдром дефицита внимания и гиперактивность у детей. Точный механизм не известен, однако можно предполагать, что воспаление в матке может негативно сказываться на растущем мозге плода.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Smaill, F.M. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. / F.M.Smaill, J.C. Vazquez // *Cochrane Database of Systematic Reviews.*, 2015. – Issue 8. – Art. No. : CD000490.
2. Alexander, P. Glaser. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy P. Glaser Alexander // *Urol. Clin. N. Am.*, 2015. – 42. P. 547–560.
3. Matuszkiewicz-Rowińska, J. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems / J. Matuszkiewicz-Rowińska // *Arch. Med. Sc.*, 2015. – P.67–77.
4. Maternal urological problems in pregnancy / P. Fiadjoe [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2010. – P.13–17.
5. Локшин, К.Л. Актуальные вопросы диагностики и лечения бессимптомной бактериурии и острых циститов у беременных. Эффективная фармакотерапия / К.Л.Локшин, 2014. – 32 – С. 32–34.
6. Бут-Гусаим, Л.С. Беременность и бессимптомная бактериурия / Л.С. Бут-Гусаим // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*, 2012. – №5. – С. 246–248.
7. Козырев, Ю.В. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов на фоне бессимптомной бактериурии / Ю.В.Козырев // *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2012. – №5. – С. 39–43.

Учебное издание

**Любецкий** Сергей Александрович  
**Тарендь** Дмитрий Тадеушевич  
**Гресь** Аркадий Александрович  
**Гапоненко** Анатолий Дмитриевич

## ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 20.12.2019. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,19. Уч.- изд. л. 1,42. Тираж 80 экз. Заказ 25.

Издатель и полиграфическое исполнение –

государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

