

© Лебедь Л.А., 2013

УДК: 616.61/63-022/618.2

**Л.А. ЛЕБЕДЬ**  
**ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ**

**L. LEBID**  
**URINARY TRACT INFECTION IN PREGNANCY**

**ГУ «Институт нефрологии НАМН»**  
**SI“Institute of Nephrology NAMS of Ukraine“**

**Ключевые слова:** *бессимптомная бактериурия, цистит, пиелонефрит, беременность.*

**Key words:** *asymptomatic bacteriuria, cystitis, pyelonephritis, pregnancy.*

**Резюме:** *в данном обзоре приведены современные представления об инфекциях мочевой системы у беременных, рассмотрены принципы лечения и профилактики рецидивов с учетом результатов топической диагностики и степени тератогенности лекарственных средств по критериям FDA.*

**Summary:** *the review contains information about modern conception of the urinary tract infections in pregnant women, the scheme of treatment and prevention of relapse in view of topical diagnosis and category of the teratogenicity of drugs on the criteria of FDA*

В акушерской практике патология почек встречается у 3-10% беременных. Инфекции мочевой системы (ИМС) являются основной причиной экстрагенитальной инфекционной патологии и второй экстрагенитальной патологией, после сердечно-сосудистых заболеваний [2].

По локализации ИМС делятся на инфекции верхних (пиелонефрит, абсцесс и карбункул почек) и нижних (цистит, уретрит, бессимптомная бактериурия) отделов мочевой системы.

Распространенность ИМС в популяции беременных женщин в среднем составляет [20, 22]:

- Бессимптомная бактериурия 2-7%
- Инфекции нижних отделов 1-4%
- Острый пиелонефрит или обострение хронического 1-2,5%

Этиология ИМС определяется их близостью к одной из основных экониш организма человека – желудочно-кишечному тракту. Поэтому наиболее распространенным уропатогеном у беременных остается *E. coli* (до 80%). Гораздо реже определяются другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (5-10%) и грамположительная микрофлора (10–15%).

При осложненных и нозокомиальных ИМП частота выделения *E. coli* несколько снижается и чаще встречаются другие возбудители – псевдомонады, энтеробактер, клебсиелла, протей, дрожжеподобные грибы (преимущественно *C. albicans*) [7, 14, 18, 22].

Беременные женщины - группа повышенного риска ИМС. Начиная с 6 недель и достигая пика на 22 – 24 неделе, примерно у 90 процентов беременных женщин развивается дилатация мочеточников, которая сохраняется до родоразрешения (физиологический гидроуретер, гидронефроз беременности) [17, 22].

В организме беременной происходит ряд изменений, которые способствуют возникновению ИМС: физиологическая гипергидратация; физиологическая анемия; физиологическая иммуносупрессия; физиологическая протеинурия (до 0,3 г/сут); глюкозурия без изменений концентрации глюкозы в крови; бикарбонатурия с появлением стойкой щелочной реакции мочи [5].

Факторы, способствующие ИМС у беременных [3, 5]:

- Гипотония и гипокинезия почечных и мочеточников под действием прогестерона, расширение мочеточников
- Гемодинамические нарушения в почках, чашечно-лоханочной системе и мочеточниках (в поздние сроки)

- Гипотония и увеличение объема мочевого пузыря, увеличение объема остаточной мочи, иногда пузырно-мочеточниковые и/или мочеточниково-лоханочные рефлюксы
- Сдвиг pH мочи в щелочную сторону.
- Механическое сдавление мочеточников увеличенной маткой и расширенными яичниковыми венами (во II половине беременности, больше справа).
- Ослабление сфинктера уретры (в поздние сроки).
- Снижение иммунологической реактивности, вследствие значительного повышения концентрации глюкокортикоидов.

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 одного штамма бактерий в двух последовательных пробах мочи, взятых с промежутком более 24 ч (3-7 дней) при отсутствии клинических проявлений инфекции мочевой системы.

Многочисленные исследования показали нецелесообразность применения быстрых тестов (лейкоцитарной эстеразы, нитриты, анализ мочи и окрашивание осадка мочи по Граму) для диагностики ИМС у беременных [19, 21, 30].

Золотым стандартом для выявления бактериурии является культуральный метод.

Бессимптомная бактериурия наблюдается в 2-7 % беременных, но при этом риск возникновения пиелонефрита гораздо выше, чем у небеременных[29].

Бактериурия ассоциирована с риском ранних родов, низкой массой новорожденного и перинатальной смертностью [10, 23]

Нелеченная бессимптомная бактериурия способствует развитию цистита у 30% ; пиелонефрит развивается у 40%-50 % [15].

**Скрининг:** по рекомендации American College of Obstetricians and Gynecologists

- Рекомендуется делать культуральное исследование мочи при первом посещении беременной, с повтором в третьем триместре;
- Важно получить бакпосев мочи в сроке от 12 до 16 недель беременности ( Gr A). [6]

Бессимптомная бактериурия у беременных подлежит обязательной антибактериальной терапии.

По данным Cochrane Database Syst Rev, 2001г, в котором было проанализировано 14 рандомизированных исследований бессимптомной бактериурии у беременных, сделан вывод, что:

- у беременных, получавших антибактериальную терапию, достоверно чаще достигали эррадикации (OR 0,07 95% CI 0,05-0,1),
- снижалась частота возникновения пиелонефрита (OR 0,24 95% CI 0,19-0,32)
- была ниже частота преждевременных родов и рождение детей с низкой массой тела (OR 0,60 95% CI 0,45-0,8) (Gr II A)

**Лечение** бессимптомной бактериурии

- Пенициллины, цефалоспорины, нитрофурантоин и фосфомицин являются безопасными.
- Фторхинолоны и тетрациклины противопоказаны на протяжении всей беременности, триметоприм противопоказан в 1 триместре. [8, 28]

**Режимы АБ терапии** бессимптомной бактериурии

- Короткие 3-дневные курсы достаточно эффективны [31]
- Длительность лечения 5-7 дней (уровень доказательности III B) [13]
- Допустимо однократное применение фосфомицина – в 3 исследованиях применение фосфомицина было эффективно от 77% до 94%. [25]

**Рекомендуемые режимы**

- Нитрофурантоин 100 мг дважды в день 5-7 дней, или
- Цефалексин 500 мг 2 р в день от 3 до 7 дней, или
- Амоксициллин 500мг дважды 3-7 дней, или
- Амоксициллин/ кислота клавулановая 500/125 мг 2 р в день 3-7 дней, или
- Фосфомицин 3г однократно [1]

Культуральное исследование мочи показано через неделю после лечения и повторяется ежемесячно до окончания беременности.

### **Профилактика рецидива.**

Профилактическая терапия проводится беременным, у которых было 2 и более рецидива:

- Нитрофурантоин 50-100мг на ночь,
- Цефалексин 250-500 мг на ночь.
- Препараты назначаются на весь срок беременности
- При эррадикации возбудителя риск возникновения пиелонефрита снижается на 70-80 % [27].

Rouse и коллеги провели анализ затрат на проведение скрининга бактериурии у беременных женщин в сравнении со стоимостью стационарного лечения пиелонефрита и обнаружили значительное снижение затрат: стоимость обследования на бактериурию, с последующим предотвращением развития пиелонефрита на одну пациентку составила \$1605, тогда как затраты на лечение одного больного с пиелонефритом составила \$ 2485 [26].

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

По данным Cochrane Database Syst Rev, 2000г (для определения наиболее безопасного препарата для лечения цистита при беременности) в результате не было показано преимущества какого-либо препарата перед другими:

- Лечение острого цистита начинается эмпирически, до получения результата культурального анализа мочи
- Должны применяться антибактериальные препараты широкого спектра действия (с учетом региональной резистентности)
- При получении бакпосева мочи терапия может корректироваться в зависимости от эффективности проводимого лечения и индивидуальных данных чувствительности к антибактериальным препаратам

Таблица 1

### Антибиотики выбора при лечении ИМС при беременности

(Antibiotic Choices for Treatment of UTIs During Pregnancy) [11, 16]

Антибиотик	Категория FDA	Доза
Cephalexin (Keflex)	B	250 мг два или четыре раза в день
Erythromycin	B	От 250 до 500 мг четыре раза в день
Nitrofurantoin (Macrochantin)	B	От 50 до 100 мг четыре раза в день
Sulfisoxazole (Gantrisin)	C*	1 г четыре раза в день
Amoxicillin-clavulanic acid (Augmentin)	B	250 мг четыре раза в день
Fosfomycin (Monurol)	B	3г однократно
Trimethoprim-sulfamethoxazole(Bactrim)	C†	160/180 мг два раза в день

- \*--противопоказан для длительного применения длительно
- †--не принимать в I-ом триместре и длительно

В случае отсутствия эффекта от двух последовательных курсов этиотропного антибактериального лечения показана профилактическое лечение вплоть до родоразрешения + 2 нед после родов. При этом должны быть исключены осложненные формы ИМП, прежде всего обструкция мочевой системы.

Для острого пиелонефрита характерна клиническая симптоматика: лихорадка, озноб, тошнота, рвота, боли в поясничной области, дизурия. При лабораторном обследовании в общем анализе мочи пиурия (>10 лейкоцитов в 1 мкл нецентрифугированной мочи); при бактериологическом исследовании – бактериурия >10<sup>4</sup> КОЕ/мл

Распространенность пиелонефрита изучалась в течении 2 лет среди 32 282 беременных [14]: у 440 был выявлен пиелонефрит (14 на 1000) большая часть случаев имела место во втором триместре – 53%; в первом триместре – 21 %; в третьем триместре – 26%.

По данным европейской ассоциации урологов пиелонефрит был выявлен в 2% случаев при обследовании 24000 беременных [13].

Примерно у 1/3 больных, страдающих хроническим пиелонефритом, во время беременности отмечается обострение [12].

**Осложнения пиелонефрита:** анемия 23%; бактериемия 17 %; нарушения функции почек 2%; дыхательная недостаточность 2 % [14].

По данным Cunningham, FG, Lucas, MJ. осложнения пиелонефрита возникали у 20% женщин, включая септический шок и респираторный дисстресс-синдром [9].

**Исходы беременности в группе с ИМС во время беременности и без ИМС [24]**

Исход	Коэффициент соотношения	95% доверительный интервал
Перинатальный		
Низкий вес при рождении (весом менее 2500 г)	1,4	1.2 до 1.6
Недоношенность (менее 37 недель беременности при	1,3	1.1 до 1.4

родах)		
Низкий вес у недоношенных (весом менее 2500 г и менее 37 недель беременности при родах)	1,5	1,2 до 1,7
<b>Материнский</b>		
Менее 37 недель беременности при родах	1,6	1,4 до 1,8
Гипертензия / preeclampsia	1,4	1,2 до 1,7
Анемия (уровень гематокрита менее 30%)	1,6	1.3 до 2.0
Амнионит (chorioamnionitis)	1,4	1,1 до 1,9

### **Лечение острого или обострения хронического пиелонефрита во время беременности**

- Лечение беременных с пиелонефритом может осуществляться амбулаторно, при условии незначительных клинических проявлений и тщательного наблюдения.
- Учитывая высокий риск осложнений, пиелонефрита у беременных, при выраженной симптоматике, лечат стационарно.
- Госпитальное лечение до 20 недель беременности может осуществляться в нефрологическом или терапевтическом стационаре; после 20 недель беременности – в акушерском стационаре.
- При необходимости дополнительного обследования, с целью исключения анатомических или функциональных нарушений у беременных можно использовать УЗИ и/или МРТ (чтобы избежать воздействие радиационных волн на плод).

#### **Рекомендуемые режимы лечения пиелонефрита[1]**

<b>Антибиотик</b>	<b>Режим терапии</b>
<b>Цефтриаксон</b>	1-2 г в/в или в/м 1 раз в день
<b>Азтреонам</b>	1 г в/в 2-3 раза в день

<b>Пиперациллин-тазобактам</b>	3,375-4,5 г в/в 4 р/д
<b>Цефепим</b>	1 г в/в 2 р/д
<b>Имипенем-циластатин</b>	500 мг в/в 4 р/д
<b>Ампициллин +</b>	2 г в/в 4 р/д
<b>Гентамицин</b>	3-5 мг/кг/д в/в на 3 инъекции

Длительность терапии не менее 14 дней (5 дней парентеральное введение препаратов, далее per os).

В случае отсутствия признаков клинического улучшения в течение 48–72 ч от начала терапии требуется уточнение диагноза с целью исключения обструкции мочевых путей (возможна необходимость катетеризации мочеточников или оперативного лечения мочекаменной болезни)

Рецидивы пиелонефрита возникают у 6-8 % беременных женщин [32].

В качестве профилактики рецидива пиелонефрита возможно применение либо профилактической терапии, либо культурального исследования мочи каждые 2 нед, вплоть до родов и при необходимости – проведение этиотропной терапии.

Обзор ЛС, одобренных FDA в период 1980-2000гг., показал, что информация о тератогенном риске в 90 % случаев остается неизвестной.

Абсолютно безвредных лекарственных препаратов для плода нет.

Разделение лекарств по степени тератогенности (FDA, 1980, США)

- Категория **A** – препараты с невыявленным тератогенным действием ни в клинике, ни в эксперименте. Полностью исключить риск тератогенности никакие исследования не позволяют.
- Категория **B** – препараты, у которых отсутствовала тератогенность в эксперименте, однако клинических данных нет.
- Категория **C** – препараты, оказывающие неблагоприятное действие на плод в эксперименте, но адекватного клинического контроля нет.

- Категория Д – препараты, оказывающие тератогенное действие, но необходимость их применения превышает потенциальный риск поражения плода. Эти препараты назначают по жизненным показаниям. Женщина должна быть информирована о возможных последствиях для плода.
- Категория X – препараты с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике, противопоказаны при беременности.

«Терапевтический справочник Вашингтонского университета» – одно из наиболее популярных и авторитетных медицинских руководств для врачей общей практики, которое выдержало более тридцати переизданий, формулирует принципиальный подход к назначению лекарственных препаратов у беременных следующим образом: «В I триместре беременности, если нет абсолютных показаний, от назначения лекарственных средств лучше воздержаться, а на протяжении всей беременности использовать минимум лекарственных препаратов».

По абсолютным показаниям применяют аминогликозиды (гентамицин, амикацин, нетромицин) не ранее 5 месяца беременности, коротким курсом (5-6 дней), помня об опасности ото- и нефротоксического действия. Наиболее опасными с точки зрения поражения органа слуха у плода следует считать III-V месяцы беременности. При тяжелом течении пиелонефрита, угрозе уросепсиса возможно применение карбапенемов (тиенам, меронем), но их действие на плод пока изучено недостаточно.

Во все сроки беременности противопоказаны: тетрациклиновые антибиотики (нарушение развития скелета, замедление роста плода, гипоплазия эмали молочных зубов с изменением их цвета, гепатотоксический эффект), левомицетин (отрицательное влияние на гемопоэз плода, "серый синдром" у новорожденных), фторхинолоны (угнетение развития суставных хрящей, что проявляется различными артропатиями), сульфаниламиды пролонгированного действия (тератогенные эффекты, гипербилирубинемия, гемолиз и ядерная желтуха).

Х. Штамм (1987) писал: "Сто лет тому назад, когда лекарственные препараты не были столь широко распространены, каждая 10-я женщина умирала в результате осложнений во время беременности, или в послеродовом периоде. Если мы не хотим, чтобы умирала каждая 10-я беременная, мы должны применять лекарственную терапию и примириться с риском того, что среди 1 миллиона беременных, получающих такое лечение, 1 женщина и 1 ребенок такой женщины получают серьезное повреждение".

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Адаптована клінічна настанова з діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок. // Київ. – 2011. Електронний документ.
2. Дудка С.В. Заболевания почек и беременность. / С.В. Дудка // Вісн. асоц. акуш.гінекол. Укр. – 1999. – № 2. – С. 87-94.
3. Медведь В. І. Частота та фактори ризику хронізації патології нирок після перенесеного гестаційного пієлонефриту / В. І. Медведь, О. В. Ісламова, І. В. Наконечна, [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – 2001. – № 4. – С. 13-15.
4. Никонов А. П. Инфекции мочевыводящих путей и беременность / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова, В. А. Капильный // Гинекология. – 2007. – Т. 9. – №1. – С. 38-40.
5. Шехтман М. М. Акушерская нефрология. / М. М. Шехтман // М: Триада-Х. – 2000. – 255 с.
6. Antimicrobial therapy for obstetric patients. ACOG educational bulletin no. 245. Washington, D.C.: American College of Obstetricians and Gynecologists, March 1998.
7. Barr J.G. Microaerophilic/anaerobic bacteria as a cause of urinary tract infection in pregnancy / J. G. Barr, J. W. Ritchie, O. Henry [et al.] // Br J Obstet Gynaecol – 1985. – Vol 92. – P. 506-510.

8. Ben David S. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis / S. Ben David, T. Einarson, Y. Ben David, [et al.] // *Fundament Clin Pharmacol.* – 1995. – Vol. 9. – P. 503-507.
9. Cunningham F. G. Urinary tract infections complicating pregnancy / F.G. Cunningham, M.J. Lucas // *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* – 1994. – Vol. 156. – P.797-807.
10. Delzell JE Jr. Urinary tract infections during pregnancy / J.E. Jr. Delzell, M. L. Leferre // *Am Fam Physician.* – 2000. – Vol. 61(3). – P. 713-721.
11. Duff P. Antibiotic selection for infections in obstetric patients / P. Duff // *Semin Perinatol* – 1993. – Vol. 17. – P. 367-378.
12. Gilstrap L. C. Urinary tract infections during pregnancy / L. C. Gilstrap, S. M. Ramin // *Obstet and Gynecol Clin.* – 2001. – Vol. 57. – P. 409-413.
13. Guidelines on The Management of Urinari and Male Genital Tract Infections / V. Grabe, M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Jonassen, [et al.] // *European Association of Urology.* – 2011.
14. Hill J.B. Acute pyelonephritis in pregnancy. / J.B. Hill, J.S. Sheffield, D.D. McIntire [et al.] // *Obstet Gynecol* – 2005. – Vol 105. – P. 18-23.
15. Kass EH. Pregnancy, pyelonephritis and prematurity / E. H. Kass // *Clin Obstet Gynecol.* – 1970. – Vol. 16 (1). – P.134-152.
16. Krieger JN. Complications and treatment of urinary tract infections during pregnancy / J. N. Krieger // *Urol Clin North Am.* – 1986. – Vol. 13. – P. 685-93.
17. Lucas M.J. Urinary infection in pregnancy. / MJ Lucas, FG Cunningham // *Clin Obstet Gynecol.* – 1993. – Vol. 36. – P. 855-868.
18. McDowall D.R. Anaerobic and other fastidious microorganisms in asymptomatic bacteriuria in pregnant women. / D. R. McDowall, J. D. Buchanan, K. F. Fairley [et al.] // *J Infect Dis.* – 1981 – Vol. 144. – P. 114-122
19. McNair R.D. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients

- / R. D. McNair, S. R. MacDonald , S. L. Dooley, [et al.] // Am J Obstet Gynecol – 2000 – Vol. 182. – P. 1076-1082.
20. Mikhail M.S. Lower urinary tract dysfunction in pregnancy: a review. / M.S. Mikhail, A. Anyaegbunam // Obstet Gynecol Surv – 1995. – Vol. 50. – P. 675-683.
  21. Millar L. Rapid enzymatic urine screening test to detect bacteriuria in pregnancy / L.Millar , L.DeBuque , C. Leialoha, [et al.] // Obstet Gynecol – 2000. – Vol.95. – P. 601-608.
  22. Patterson T.F. Bacteriuria in pregnancy. / T. F. Patterson, V. T. Andriole. // Infect Dis Clin North Am. – 1987. – № 1. – P. 807-822.
  23. Patterson T.F. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era / T. F. Patterson, V. T. Andriole // Infect Dis Clin North Am. – 1997. – Vol. 11(3). – P. 593-608.
  24. Pfau A. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy / A. Pfau, T. G. Sacks // Clin Infect Dis – 1992. – Vol. 14. – P. 810-814.
  25. Reeves D. S. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review. / D. S. Reeves // Infection. – 2003. – Vol. 22. – Suppl 2. – P. 85-87.
  26. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis. / D. J. Rouse, W. W. Andrews, R. L. Goldenberg, [et al.] // Obstet Gynecol. – 1995. – Vol. 86. – P. 119-123.
  27. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy./ F. Smaill, J. C. Vazquez // Cochrane Database Syst Rev 2007: CD000490.
  28. Stein G. E. Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomycin tromethamine. / G. E. Stein //Ann Pharmacother. – 1998. – N. 2. – P. 215-219.
  29. Stenqvist K. Virulence factors of Escherichia coli in urinary isolates from pregnant women / K. Stenqvist, T. Sandberg, G. Lidin-Janson, [et al.] // J Infect Dis. – 1987. – Vol. 156. – P. 870-877.

30. Shelton SD. Urinary interleukin-8 with asymptomatic bacteriuria in pregnancy / S. D. Shelton, K. A. Boggess, K. Kirvan, [et al.] // Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 97 – P. 583-585.
31. Vercaigne LM. Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy / L. M Vercaigne., G. G. Zhanel // Ann Pharmacother. – 1994. – Vol. 28(2). – P. 248-251.
32. Wing D. A. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy / D. A. Wing, C. M. Hendershott, L. Debuque, [et al.] // Obstet Gynecol. – 1998. – Vol. 156. – P. 1148-1152.

Лебідь Лариса Олександрівна  
тел.: (0 44) 455 93 77

*Надійшла до редакції 07.05.2013*

*Прийнята до друку 14.05.2013*