

УДК 618.3-06:[616.6-022]-085.281

## Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных (Пособие для врачей)\*

В пособии представлена тактика выбора антимикробных препаратов при инфекциях мочевыводящих путей у беременных с учетом данных о резистентности уропатогенов в России. Пособие предназначено для акушеров, гинекологов,

урологов, клинических фармакологов, бактериологов.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, инфекции мочевыводящих путей, беременность.

## Antimicrobial Therapy of Urinary Tract Infections in Pregnant Women (Guidelines for clinicians)

The regimens of antimicrobial therapy of urinary tract infections in pregnant women based on data on antimicrobial susceptibility patterns of urinary pathogens in Russia are suggested. For obstetricians, gynecologists,

urologists, clinical pharmacologists and clinical microbiologists.

**Key words:** antimicrobial therapy, urinary tract infections, pregnancy.

### Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) нередко осложняют течение беременности, их частота может достигать 8% [1, 2]. Риск развития ИМП у беременных существенно выше, чем у неберемен-

ных женщин, что связано с физиологическими изменениями во время беременности. Начиная с 6-й недели беременности у 90% женщин развивается растяжение мочеточника, которое может сохраняться вплоть до момента родов [1]. Увеличенный

\* печатается в сокращенном виде

Авторский коллектив:

Кулаков В. И., Анкирская А.С. – Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Страчунский Л.С., Шевелев А.Н., Рафальский В.В. – НИИ антимикробной химиотерапии, Научно-методический центр Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности, Смоленск

Никонов А.П., Белокрысенко С.С. – Клиника акушерства и гинекологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Краснопольский В.И., Двойникова Е.Б. – Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва

Айламазян Э.К., Савичева А.М. – НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

Ершов Г.В., Чернавин А.В. – Отделенческая клиническая больница ст. Волгоград-1, Волгоград

Никифоровский Н.К., Никифоровская Е.Н. – Кафедра акушерства и гинекологии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

Пособие разработано в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва), НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Научно-методическом центре Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности (Смоленск).

**Утверждено председателем Секции по эпидемиологии, инфекционным болезням и вирусологии Ученого совета Минздрава России – акад. РАМН, проф. В.И. Покровским 23.12.2003 г. (протокол № 4).**

размер мочевого пузыря, снижение его тонуса обуславливают задержку мочи и развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса [3]. У 70% беременных отмечается глюкозурия, способствующая размножению бактерий в моче. Повышение в моче уровня прогестина и эстрогена ведет к снижению устойчивости уроэпителия к инвазии бактерий [1].

Наличие бактериурии у матери значительно повышает риск преждевременных родов, преэклампсии, гипертензии, анемии и послеродового эндометрита [4].

Установлено, что спектр микроорганизмов, вызывающих ИМП у беременных, практически не отличается от возбудителей, вызывающих ИМП у небеременных. В целом, *Escherichia coli* обуславливает 80-90% всех инфекций, реже ИМП могут вызывать другие грамотрицательные бактерии, такие как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*. Грамположительные бактерии (стрептококки группы В и *Staphylococcus saprophyticus*) встречаются значительно реже [1].

Выделяют три основные нозологические формы ИМП у беременных: **бессимптомная бактериурия, острый цистит и пиелонефрит**.

Бессимптомная бактериурия - это персистирующая бактериальная колонизация мочевыводящих путей у пациенток без клинических проявлений. Частота встречаемости - около 7% [5]. Несмотря на отсутствие клинической картины, бессимптомная бактериурия является фактором риска развития цистита и пиелонефрита, которые развиваются у 30% беременных с нелеченной бактериурией [6].

Острый цистит отличается от бессимптомной бактериурии наличием соответствующей клинической картины (дизурия, учащенное мочеиспускание).

Острый пиелонефрит и обострение хронического пиелонефрита являются очень серьезными заболеваниями и могут прогрессировать вплоть до уросепсиса и обуславливать преждевременные роды. Острый пиелонефрит развивается в среднем у 2% беременных [7].

ИМП также могут приводить к задержке внутриутробного развития плода, рождению недоношенного ребенка, врожденным аномалиям и, как следствие, увеличению показателя перинатальной смертности [4, 8].

Адекватная антимикробная терапия бессимптомной бактериурии у беременных позволяет в 75% случаев предупредить развитие острого пиелонефрита и снизить риск перинатальной смертности [9].

Выбор антибиотика при ИМП у беременных проводится в подавляющем большинстве случаев эмпирически и основывается на локальных данных

по чувствительности уропатогенов. Одним из факторов, значительно осложняющих выбор антибиотика у беременных, является ограниченный спектр препаратов, безопасных для матери и плода, и в то же время обладающих высокой эффективностью. Перечисленные особенности определили актуальность проведения многоцентрового проспективного исследования структуры возбудителей острого цистита и бессимптомной бактериурии у беременных и их резистентности к антибиотикам.

### **Изучение чувствительности к антибиотикам возбудителей ИМП у беременных**

С марта по октябрь 2002 г. в 6 лечебно-профилактических учреждениях 4 городов России (Москва, Санкт-Петербург, Волгоград, Смоленск) было обследовано 190 беременных, среди них с бессимптомной бактериурией - 132 (69,5%) и острым циститом - 58 (30,5%), у которых при бактериологическом исследовании мочи был выделен возбудитель в диагностическом титре.

Среди включенных в исследование пациенток 8,4% составили женщины в I триместре беременности, 35,8 и 55,8% - соответственно во II и III триместрах, из них 33 (17,4%) наблюдались в женских консультациях и 157 (82,6%) - в акушерских стационарах. Средний возраст пациенток составил  $26,5 \pm 5,1$  лет.

### **Материал и методы исследования**

Материалом для исследования была средняя порция утренней свободно выпущенной мочи, полученная после туалета наружных половых органов. Исследование проводилось количественным методом. С помощью калиброванной петли (10 мкл) материал наносился на кровяной агар и при клинически значимой степени бактериурии выделенный патоген включался в исследование. Идентификацию микроорганизмов до рода и вида проводили с помощью рутинных биохимических тестов, принятых в данной лаборатории.

Все собранные микроорганизмы проходили реидентификацию в центральной лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск). До тестирования штаммы хранили в триптиказо-соевом бульоне (bioMerieux, Франция) с добавлением 30% глицерина при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Определение чувствительности выделенных микроорганизмов проводилось к следующим антимикробным препаратам: ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму, цефотаксиму, гентамицину, нитрофурантоину, ко-тримоксазолу и фосфомицину. *Минимальные подавляющие концентрации* (МПК) определяли методом разведения в агаре Мюллера - Хинтона (BBL, США) согласно рекомендациям Национального комитета по кли-

ническим лабораторным стандартам (NCCLS, США, 2002) [10].

Суточные культуры микроорганизмов разводили в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия до стандарта мутности 0,5 по МакФарланду и наносили на чашки с антибиотиками автоматическим инокулятором Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics Ltd., Великобритания).

Контроль качества определения чувствительности проводился параллельно с тестированием исследуемых возбудителей с использованием штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

**Возбудители ИМП у беременных**

Результаты исследования показали, что ИМП у беременных в подавляющем большинстве случаев вызываются одним видом микроорганизма. Основным возбудителем острого цистита и бессимптомной бактериурии у беременных является *E. coli*, которая встречалась у 62,8% пациенток (с колебаниями от 61,0 до 66,7% между центрами) (рис. 1). Вторым по частоте микроорганизмом была *Klebsiella pneumoniae* (7,5%). Другие уропатогены встречались значительно реже. Грамположительные микроорганизмы (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) выделяли в 11,6% случаев.

Частота выделения других возбудителей не превышала 8,1%. Таким образом, наибольшее значение в структуре возбудителей ИМП имеют два микроорганизма – *E. coli* и *K. pneumoniae*, которые в сумме обуславливают более 70% случаев ИМП, поэтому мониторинг резистентности проводили в первую очередь по этим возбудителям.

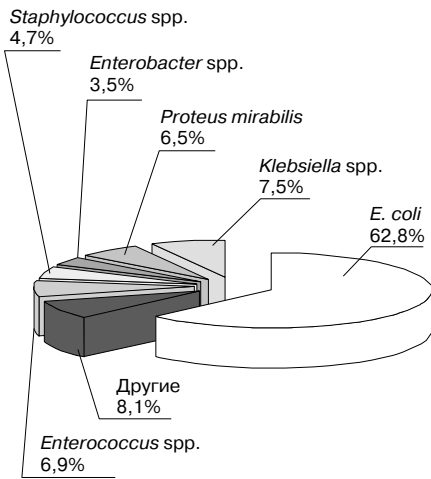


Рис. 1. Состав возбудителей бессимптомной бактериурии и острого цистита у беременных

**Резистентность основных возбудителей ИМП к антибиотикам**

Полученные данные по резистентности *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных у беременных с ИМП, представлены на рис. 2 и 3 соответственно.

**Аминопенициллины.** Несмотря на высокую безопасность применения аминопенициллинов у беременных и длительный опыт их использования, в настоящее время они не могут рассматриваться как препараты выбора в силу высокой частоты резистентности у *E. coli* (31,6%) и наличия природной устойчивости к ним у подавляющего большинства (70,6%) штаммов *Klebsiella* spp.

**Амоксициллин/клавуланат.** Амоксициллин/клавуланат обладает высокой активностью как в отношении *E. coli* (частота резистентности – 3,4%), так и в отношении *K. pneumoniae* (5,9% устойчивых штаммов). В моче и в паренхиме почек создаются его высокие концентрации, что важно для эффективной терапии пиелонефрита. Препарат существу-

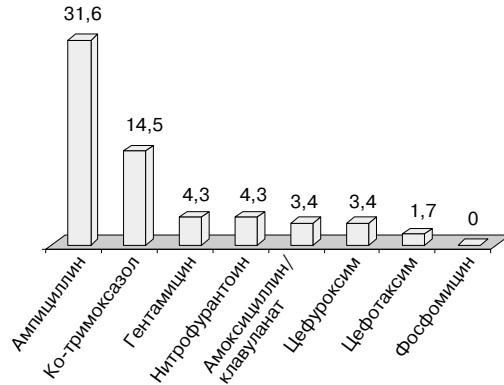


Рис. 2. Резистентность *E. coli* (n=117) к антибиотикам (в %)

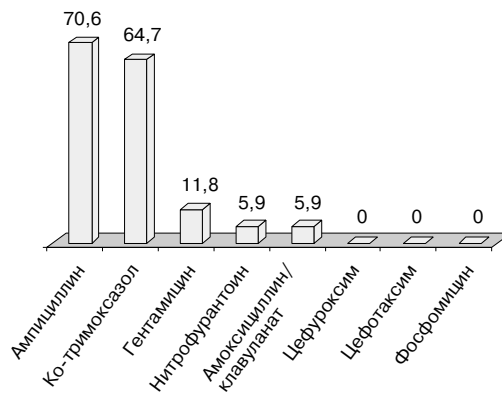


Рис. 3. Резистентность *K. pneumoniae* (n=17) к антибиотикам (в %)

Таблица 1. Безопасность антибиотиков, применяемых для терапии ИМП у беременных

Антибиотик	Класс безопасности <sup>1</sup>
Цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон)	B
Амоксициллин	B
Амоксициллин/клавуланат	B
Нитрофурантоин	B
Фосфомицин	B
Ко-тримоксазол <sup>2</sup>	C
Гентамицин	C

**Примечание.**

<sup>1</sup> – Выделяют 5 классов безопасности лекарственных средств у беременных: А, В, С, D, Х. Наиболее безопасный класс А, наиболее опасный – класс Х. К классу В относят препараты, если исследования на животных не выявили риск неблагоприятного действия на плод, а адекватных исследований у беременных женщин не проводили; к классу С – если исследования на животных выявили неблагоприятное действие на плод, но адекватных исследований у беременных женщин не проводили.

<sup>2</sup> – Ко-тримоксазол противопоказан в третьем триместре беременности.

ет в виде двух лекарственных форм – для приема внутрь и для внутривенного введения, что позволяет эффективно использовать его для ступенчатой терапии.

**Цефалоспорины.** Цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефотаксим) обладают высокой активностью в отношении *E. coli* (частота резистентности 3,4 и 1,7% соответственно) и *K. pneumoniae* (устойчивых штаммов не обнаружено). Препараты создают высокие концентрации не только в моче, но и в почечной паренхиме, поэтому могут применяться для терапии пиелонефрита. Цефуроксим можно использовать для ступенчатой терапии.

**Фосфомицин.** Все штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae* были чувствительны к фосфомицину. С учетом фармакокинетических особенностей этот препарат целесообразно применять при остром цистите и бессимптомной бактериурии. Это единственный препарат, который применяют у беременных всего в одной дозе, так как его высокая концентрация в моче сохраняется в течение трех суток. В то же время фосфомицин не назначают длительными курсами, что ограничивает его использование для терапии пиелонефрита.

**Аминогликозиды.** Несмотря на относительно высокую активность в отношении *E. coli* (частота резистентности 4,3%) и *K. pneumoniae* (5,9%) и быстрое бактерицидное действие, данная группа антибиотиков с точки зрения безопасности не может быть рекомендована в качестве препаратов выбора для лечения ИМП у беременных (табл. 1). Их ис-

пользуют только при отсутствии возможности для назначения других, более безопасных препаратов.

**Ко-тримоксазол.** Выявлена высокая частота резистентности *E. coli* к ко-тримоксазолу (14,5%). Кроме недостаточной активности в отношении основных возбудителей ИМП, ко-тримоксазол небезопасен (класс безопасности С) для применения у беременных (см. табл. 1). Нарушая метаболизм фолиевой кислоты, он может увеличивать частоту развития дефектов не только нервной трубки, но и сердечно-сосудистой и мочевой систем у плода [11]. Еще одним существенным ограничением широкого использования ко-тримоксазола являются тяжелые аллергические реакции, характерные для этого препарата. Установлено, что синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз развиваются в 12–20 раз чаще, чем при применении других классов антибиотиков [12].

**Нитрофурантоин.** Несмотря на высокую активность против *E. coli* (частота резистентных штаммов 4,3%), этот антибиотик обладает рядом свойств, ограничивающих его применение. Во-первых, нитрофурантоин не активен в отношении подавляющего большинства штаммов *K. pneumoniae* и *P. mirabilis*. Во-вторых, нитрофурантоин необходимо принимать не реже 4 раз в сутки. В-третьих, нитрофурантоин часто вызывает развитие нежелательных реакций [13]. Наиболее часто при его применении наблюдаются тошнота и рвота, также описаны поражения печени, периферической нервной системы, лекарственная лихорадка, аллергические реакции (кожная сыпь, аллергический пневмонит), гематологические расстройства [14, 15].

## Выбор антибактериальных препаратов

### I. Бессимптомная бактериурия, острый цистит

*Препараты выбора:* фосфомицин.

*Альтернативные препараты:* амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил, нитрофурантоин.

*Путь введения:* внутрь.

*Длительность терапии:* 7 дней, фосфомицин назначается однократно.

### II. Острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита

*Препараты выбора:* амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон).

*Альтернативные препараты:* гентамицин (назначается при тяжелых пиелонефритах госпитализированным пациенткам при отсутствии других альтернатив лечения).

Таблица 2. Дозы и пути введения антимикробных препаратов для лечения ИМП у беременных

Антибиотик	Путь введения	
	внутрь	парентерально
Амоксициллин*	0,25–0,5 г 3 раза в день независимо от приема пищи	–
Амоксициллин/клавуланат**	0,625 г 3 раза в день или 1,0 г 2 раза в день во время еды	1,2 г 3 раза в день
Цефуроксим натрий	–	0,75–1,5 г 3 раза в день
Цефуроксим аксетил	0,25–0,5 г 2 раза в день во время еды	–
Цефтриаксон	–	1–2 г 1 раз в день
Цефотаксим	–	1–2 г в 2–3 раза в день
Фосфомицина трометамол	3,0 г однократно натощак	–
Гентамицин	–	3–5 мг/кг в день за 1 введение
Нитрофурантоин	0,1 г 4 раза в день после еды	–

Примечание. \* – можно назначать только при наличии данных по чувствительности возбудителя;

\*\* – таблетка по 0,625 или 1,0 г содержит 0,5 или 0,875 г амоксициллина соответственно и 0,125 г клавуланата.

*Путь введения:* ступенчатая терапия (до нормализации температуры тела парентерально, затем переходят на прием внутрь).

*Длительность терапии:* не менее 14 дней (решается индивидуально).

### Дозы и пути введения

При остром цистите, бессимптомной бактериурии, а также нетяжелом пиелонефрите предпочтительным является прием внутрь. Необходимо использовать препараты, позволяющие обеспечить высокие концентрации в моче при приеме внутрь 1–2 раза в сутки, тем самым повышая комплаентность пациентов. Парентеральное введение антибиотиков используется при тяжелом течении острого пиелонефрита (обострении хронического пиелонефрита) и невозможности приема препаратов внутрь.

Дозы антибиотиков для терапии ИМП у беременных приведены в табл. 2.

### Длительность терапии

Продолжительность антибиотикотерапии зависит от формы ИМП. При бессимптомной бактериурии и остром цистите антибиотики необходимо принимать 7 дней, за исключением фосфомицина, который применяется однократно. Удлинение курса не приводит к существенному повышению эффективности, но может повысить риск развития нежелательных реакций.

При остром пиелонефрите (обострении хронического пиелонефрита) антибиотики назначаются более длительно, чем при остром цистите. При легком и среднетяжелом течении, без выраженных симптомов интоксикации, антибиотики назначаются перорально в течение 10–14 дней. При неэффек-

тивности 14-дневного курса используют более длительное назначение антибиотиков – в течение 4–6 нед.

При тяжелом остром пиелонефрите (обострении хронического пиелонефрита), наличии выраженных симптомов интоксикации необходимо внутривенное введение антибиотиков до исчезновения лихорадки, затем возможен переход на пероральный прием антибиотика в течение как минимум 10–14 дней.

Пациенты с острым циститом и легким/среднетяжелым острым пиелонефритом обычно лечатся в амбулаторных условиях и не требуют госпитализации. При тяжелом пиелонефрите и наличии выраженных симптомов интоксикации необходима госпитализация пациента.

### Безопасность антибиотиков

Применение антибиотиков во время беременности предполагает выполнение следующих условий: использование только препаратов с установленной безопасностью (см. табл. 1), особенно тщательный подход к назначению антибиотиков в первые 20 нед беременности, проведение контроля за состоянием матери и плода в процессе лечения [16]. Эти требования значительно сужают перечень препаратов, которые можно применять у беременных. Поэтому особенно важно знать, какие препараты, разрешенные для применения у беременных, обладают достаточной антимикробной активностью и могут применяться в настоящее время. Этим требованиям соответствуют амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, цефотаксим и фосфомицин, которые могут с высокой степенью безопасности назначаться в течение всего срока беременности. Только при отсутствии возможности лечения другими, более безо-

пасными препаратами у беременных допустимо назначение ко-тримоксазола, нитрофурантоина и гентамицина (см. табл. 1).

### Заключение

Основными возбудителями ИМП у беременных являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli* и *K. pneumoniae*). При выборе антибиотиков для эмпирической терапии следует опираться на локальные данные по резистентности возбудителей, учитывать тяжесть состояния пациентки и безопасность препаратов. Наиболее активными

препаратами в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* в настоящее время являются фосфомицин, цефалоспорины II–III поколения, амоксициллин/клавуланат и нитрофурантоин.

В связи с этим для эмпирической терапии острого цистита и бессимптомной бактериурии у беременных целесообразно использовать фосфомицин, амоксициллин/клавуланат и цефуроксим, а для лечения пиелонефрита – амоксициллин/клавуланат и цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон).

### Литература

1. Delzell J.E., Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61:713-21.
2. Mikhail M.S., Anyaegbunam A. Lower urinary tract dysfunction in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50:675-83.
3. Patterson T.F., Andriole V.T. Bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1:807-22.
4. Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy? *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:283-5.
5. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97:723-38.
6. Kass E.H. Pregnancy, pyelonephritis and prematurity. *Clin Obstet Gynecol* 1970; 13:239-54.
7. Gilstrap L.C. 3rd, Cunningham F.G., Whalley P.J. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol* 1981; 57:409-13.
8. Chambers S.T. Cystitis and urethral syndromes. In: Armstrong D., Cohen J., editors. *Infectious Diseases*. Vol. 1. London: W.B. Saunders; 1999. p. 1.57.1-57.8.
9. Stamm W.E., Stapleton A.E. Approach to the Patient with Urinary Tract Infections. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., editors. *Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p. 943-54.
10. NCCLS Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard. 6th ed. 2002; 20:1-45.
11. Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M., et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343:1608-14.
12. Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L., et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333:1600-7.
13. Bottiger L.E., Westerholm B. Adverse drug reactions during treatment of urinary tract infections. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11:439-42.
14. Hallas J., Gram L.F., Grodum E., et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:61-8.
15. Jick S.S., Jick H., Walker A.M., Hunter J.R. Hospitalizations for pulmonary reactions following nitrofurantoin use. *Chest* 1989; 96:512-5.
16. Карпов О.И., Зайцев А.А., Ушкалова Е.А. Применение антиинфекционных химиопрепаратов при беременности и кормлении грудью. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес; 2002. С. 340-54.