

УДК 618.164-002

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.7 EDN: FUJNNZ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

© Степанькова Е.А., Сухорукова А.О.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучить и проанализировать актуальные данные касательно современных подходов к терапии инфекций мочевых путей у беременных.

Методика. Проведение сбора и анализа литературных данных актуальных терапевтических подходов инфекций мочевых путей у беременных женщин.

Результаты. В данной статье собраны современные представления к лечению различных форм инфекций мочевых путей во время беременности, освещены вопросы рациональной антимикробной терапии, рассмотрены альтернативные методы лечения растительными препаратами.

Заключение. Инфекции мочевых путей являются распространенной соматической патологией во время беременности, их наличие может осложнять течение беременности, родов, послеродового периода, а также влиять на состояние плода и новорожденного. Своевременная постановка диагноза и начатое антибактериальное лечение может существенно снизить риск осложнений. Препаратами выбора являются антимикробные средства, которые должны подбираться с учетом антимикробной чувствительности и безопасности в конкретном триместре. Растительные уросептики, аскорбиновая кислота могут применяться для профилактики развития инфекций мочевых путей у беременных и служить дополнением к основной терапии.

Ключевые слова: беременность, бессимптомная бактериурия, лечение, антибактериальная терапия

MODERN VIEWS ON THERAPY OF URINARY TRACT INFECTIONS DURING PREGNANCY

Stepankova E.A., Suhorukova A.O.

*Smolensk State Medical University, Krupskoj St., 28, Smolensk, 214019, Russia**Abstract*

Objective. To study and analyze the current data concerning current approaches to the therapy of urinary tract infections in pregnant women.

Methods. Literature data on the treatment of urinary tract infections during pregnancy were collected and analyzed.

Results. The paper presents current views on the issues of antibiotic therapy of urinary tract infections during pregnancy and reviews alternative therapies.

Conclusion. Thus, urinary tract infections are a pressing problem during pregnancy. The presence of infection can adversely affect the course of pregnancy, delivery, the postpartum period, as well as the condition of the fetus and the newborn baby, and its further development. Timely diagnosis and initial antibiotic treatment can significantly reduce the risk of complications. The drugs of choice are antimicrobials, which should be chosen with consideration for antimicrobial sensitivity, and also take into account safety in a particular trimester. Uroseptics, ascorbic acid can be used to prevent the development of urinary tract infections in pregnant women, as well as in addition to basic therapy.

Keywords: Urinary tract infections, pregnant, diagnostic, treatment, antibacterial therapy

Введение

Инфекции мочевых путей входят в число наиболее частых экстрагенитальных заболеваний у беременных. Симптомные заболевания (цистит, уретрит и пиелонефрит) мочевыделительной системы встречаются в 1-2% случаев. Бессимптомная бактериурия (ББ) у беременных встречается гораздо чаще, в 2-15% случаев [1]. Наличие инфекций мочевых путей во время беременности не проходит бесследно. Есть данные, свидетельствующие о том, что у женщин, имеющих в анамнезе ИМП во время беременности, могут развиться следующие осложнения: преэклампсия, анемия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды, субинволюция матки в послеродовом периоде, послеродовой эндометрит [1]. Существует риск рождения недоношенных детей, детей с задержкой внутриутробного развития и признаками внутриутробной инфекции, детей с нарушениями ментального развития [4, 5]. Доказано, что антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии во время беременности положительным образом сказывается на профилактике развития гестационного пиелонефрита (риск снижается на 70-80%), уменьшается количество преждевременных родов [3, 13]. Согласно данным отечественного многоцентрового эпидемиологического исследования, было выявлено, что основными микроорганизмами, вызывающими инфекции мочевых путей у беременных, являются бактерии порядка *Enterobacterales* (89,3%) [7].

Терапией первой линии инфекций мочевых путей являются антибактериальные препараты. Важно отметить, что выбор антимикробного препарата должен происходить с учетом критериев безопасности и переносимости препаратов во время беременности FDA (Food and Drug Administration), а также с учетом данных антибактериальной чувствительности, так, согласно данным Европейской ассоциации урологов не следует назначать антимикробные препараты, резистентность к которым более 10-20% [9]. Цель антибактериальной терапии - достижение снижения концентрации уропатогена в моче или абактериурия. Однако следует помнить, что использование антибиотиков не только вопрос безопасности конкретной матери и конкретного плода. Использование антибиотиков – вопрос глобальной безопасности человечества. Последние данные (касательно этой проблемы), опубликованные в авторитетном научном журнале Lancet, указывают на то, что во всем мире от резистентных бактерий умирает больше людей, чем от ВИЧ (вируса иммунодефицита человека) или малярии. В 2019 году 1,27 млн. смертей были напрямую связаны с устойчивостью к антибиотикам, и еще 4,95 млн. смертей связаны с антимикробной резистентностью [14]. Эти факты говорят о том, что для профилактики проблемы антибиотикорезистентности современные врачи должны оптимально использовать противомикробные препараты, то есть назначать их, когда это действительно необходимо, а также учитывать данные мониторинга о чувствительности микроорганизмов [8].

По результатам отечественного многоцентрового эпидемиологического исследования, максимальную эффективность из пероральных препаратов против *E.coli* (наиболее частого каузативного агента при ИМП) показали фосфомицин (95,9%) и нитрофурантоин (100%), цефепим (92,7%), цефотаксим (92,7%), цефтазидим (92,7%); из группы парентеральных препаратов – эртапенем (99,5%), меропенем (99,5%), имипенем и амикацин (по 99,1% соответственно). Процент резистентных штаммов *E.coli* составил: для амоксициллина/клавуланата – 32,3%, ампициллина – 42,3%, триметоприма/сульфаметоксазола – 22,7% [7]. Согласно клиническим рекомендациям, чувствительность *E.coli* к амоксициллин/клавуланату составляет 68,2%, а к ампициллину - 49,8%, поэтому не рекомендуется прием данных антимикробных средств в случае неустановленной чувствительности [2].

Препараты группы пенициллинов, цефалоспоринов (фосфомицина трометамол и нитрофурантоин) считаются относительно безвредными для матери и плода и могут применяться для лечения инфекций нижних мочевых путей во время беременности. Максимальную антибактериальную активность на данный момент показали фосфомицин (3 г однократно на ночь) и нитрофурантоин (100 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней), кроме того, эти препараты создают высокую концентрацию в моче. Фосфомицин трометамол является препаратом выбора для лечения бессимптомной бактериурии и неосложненного цистита, он делает невозможной адгезию микробов к эпителию мочевого пузыря, характеризуется бактерицидным действием и отсутствием перекрестной устойчивости с другими антимикробными препаратами. Назначение фосфомицина трометамола возможно со второго триместра беременности [1]. В настоящий момент согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов, активно дискутируется вопрос о продолжительности антимикробной терапии и сравнивается однократный прием по сравнению с коротким курсом лечения. Считается, что однократный курс лечения имеет меньшее число

побочных эффектов, однако короткий курс антибактериальной терапии снижает риск рождения маловесных детей. Однако, стоит отметить, что общее количество научных данных, лежащих в основе этой рекомендации низкое [9]. Для терапии неосложненного уретрита, цистита, пиелонефрита и бессимптомной бактериурии используются пероральные формы препаратов. Парентеральное введение антибактериальных средств рекомендовано при лихорадке, неэффективности предыдущей терапии, наличии лекарственной устойчивости или невозможности приема пероральных форм препаратов; возможно проведение ступенчатой антибактериальной терапии [2]. В случае, если бактериурия сохраняется после нескольких курсов антибактериальной терапии, рекомендуется пролонгированное назначение антибиотиков на протяжении беременности для профилактики осложнений [2].

В последнее время появились данные, свидетельствующие о связи между использованием производных сульфида и нитрофурантоина и врожденными нарушениями (при назначении этих антимикробных препаратов в первом триместре беременности). Доказано, что женщинам с недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы не следует назначать производные сульфида или нитрофурантоин, так как эти препараты могут способствовать гемолизу эритроцитов. Существуют данные, что в конце третьего триместра необходимо избегать триметоприм-сульфаметоксазола из-за потенциального риска развития билирубиновой энцефалопатии у ребенка после родов [11]. Нитрофурантоин также не рекомендован для применения в третьем триместре беременности из-за риска неонатальной гемолитической анемии [1, 4].

Доказано, что если у беременной есть высокий риск преждевременных родов в ближайшие 2 недели, то антибактериальная терапия амоксициллин/клавуланатом не рекомендуется из-за вероятности развития у новорожденного некротизирующего энтероколита [2]. В случае обнаружения в посевах мочи *Streptococcus group B*, пациентки должны получать внутривенную антибактериальную терапию во время родов в дополнение к назначенному лечению инфекций мочевых путей даже при условии пролеченной инфекции и наличия отрицательного посева мочи. Это необходимо для того, чтобы предотвратить развитие раннего сепсиса, который может возникнуть у младенцев женщин, колонизированных *Streptococcus group B* [12].

Следует отметить, что антибактериальная терапия гестационного пиелонефрита должна быть этиотропной, системной и длительной; обязательное условие – стационарное лечение, так как септические осложнения весьма нередки. Стартовое назначение антибактериальных препаратов, как правило, эмпирическое и поэтому должно основываться на региональных данных антибактериальной чувствительности микроорганизмов, критериях безопасности с учетом триместра беременности, а также данных о происхождении пиелонефрита. Препаратами выбора лечения гестационного пиелонефрита являются цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон), амоксициллин/клавуланат – в случае выявленной чувствительности. Важно отметить, что фармакокинетические свойства данных антибиотиков позволяют им создавать высокую концентрацию в моче, паренхиме почек и сыворотке крови [1, 2]. Эффективность терапии оценивается через 48-72 часа и должна быть подвергнута коррекции в случае получения данных бактериологического исследования мочи касательно чувствительности выделенного уропатогена. В случае пиелонефрита у беременной, вызванного госпитальными полирезистентными штаммами, возможно назначение антибиотиков из группы резерва – карбапенемов (меропенем, эртапенем) в качестве монотерапии. При наличии обструкции верхних мочевых путей, гнойного воспаления и гнойного разрушения почки показана установка мочеточникового стента и хирургическое лечение [2].

В качестве противорецидивной терапии или в дополнении к основной антибактериальной терапии в случае инфекций мочевых путей можно применять растительные препараты на основе сока клюквы, препарат на основе травы золототысячника, лекарственного корня любистока и листьев розмарина обыкновенного, витамин С (аскорбиновую кислоту 100 мг) и D-маннозу. Считается, что их прием повышает эффективность антибактериальной терапии, предотвращает рецидивы [5, 6, 10].

Был проведен ряд масштабных исследований, в которых оценивалась эффективность препаратов растительного происхождения, витаминов (клюквенного сока, аскорбиновой кислоты (100 мг), препарата на основе травы золототысячника, лекарственного корня любистока и листьев обыкновенного розмарина) и изомера сахара в лечении и профилактике ИМП. Была отмечена эффективность приема клюквенного во время беременности, подтверждено снижение бактериурии на 57%, а также снижение вероятности возникновения инфекций мочевых путей на

41%. Установлено, что ежедневный прием 100 мг аскорбиновой кислоты позитивным образом влияет на профилактику развития инфицирования мочевых путей у беременных. Изучение эффектов применения препарата на основе травы золототысячника, лекарственного корня любистока и листьев обыкновенного розмарина продемонстрировали снижение частоты развития гестационного пиелонефрита в 1,5 раза при его фармакопрофилактическом применении. Мета-анализ подтвердил, что D-манноза также эффективна в профилактике ИМП, а также оказывает положительное влияние на выздоровление. Важно отметить, что использование уросептиков самостоятельно в качестве первой линии терапии является необоснованным и не рекомендуется [10].

Необходимо отметить, что для успешного лечения и снижения частоты рецидивов, беременным с ИМП показано обильное питье от 2000 до 2500 мл в сутки под контролем диуреза, а также опорожнение мочевого пузыря через каждые 3 часа [2]. Установлено, что высокая сексуальная активность, отсутствие мочеиспускания и гигиены области наружных половых органов после полового акта, а также неправильное направление вытирания области наружных половых органов (сзади наперед) увеличивают частоту развития инфекций мочевых путей у беременных [10].

Заключение

ИМП являются наиболее распространенной соматической патологией во время беременности, их наличие может осложнять течение беременности, родов, послеродового периода, а также влиять на состояние плода и новорожденного. Своевременная постановка диагноза и начатое антибактериальное лечение может существенно снизить риск осложнений. Препаратами выбора являются антимикробные средства, которые должны подбираться с учетом чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и безопасности в конкретном триместре. Возможны различные варианты применения антибиотиков: пероральные и парентеральные формы, ступенчатая терапия. Растительные уросептики, аскорбиновая кислота могут применяться для профилактики развития рецидивов инфекций мочевых путей при беременности и являться дополнением к основной антибактериальной терапии. Гигиеническое поведение, обильное потребление жидкости и контроль диуреза также играют важную роль в профилактике и лечении ИМП.

Литература (references)

1. Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Синякова Л.А. Инфекция мочевыводящих путей при беременности: учебное пособие. Москва, 2016 – 56 С. [Vetchinnikova O.N., Nikol'skaya I.G., Sinyakova L.A. *Infekciya mochevyvodyashchih putej pri beremennosti: uchebnoe posobie*. Urinary tract infections in pregnancy: uchebnoe posobie. Moskva, 2016 – 56 P. (in Russian)]
2. Инфекции мочевых путей при беременности. Клинические рекомендации. Москва, 2021 – 54 с. [*Infektsii mochevykh putej pri beremennosti. Klinicheskie rekomendatsii*. Urinary tract infections in pregnancy. Clinical guidelines Moskva, 2021 – 54 P. (in Russian)]
3. Капительный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности // Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т.2, №4. – С. 10-19. [Kaptil'nyi V.A. *Infektsiya mochevyvodyashchikh putej vo vremya beremennosti*. Urinary tract infections in pregnancy // *Arkhiv akusherstva i ginekologii im V.F. Snegireva*. Archives of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – V2, N4. – P. 10-19. (in Russian)]
4. Козырев Ю.В., Густоварова Т.А. Бессимптомная бактериурия у беременных // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – №4. – С. 36-42. [Kozyrev Yu.V., Gustovarova T.A. *Bessimptomnaya bakteriuriya u beremennykh*. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women // *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. – 2011. – №4. – P. 36-42. (in Russian)]
5. Кононова И.Н., Кузина Т.В., Опарина О.С. Оптимизация терапии беременных с бессимптомной бактериурией // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т.20, №5. – С. 97-102. [Kononova I.N., Kuzina T.V., Oparina O.S. *Optimizatsiya terapii beremennykh s bessimptomnoi bakteriuriei*. Optimization of therapy for pregnant woman with asymptomatic bacteriuria // *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. – 2020. T.20, №5. – P. 97-102. (in Russian)]

6. Локшин К.Л. Сравнительная эффективность стандартной антибиотикотерапии и терапии препаратом Канефрон Н при бессимптомной бактериурии у беременных // Урология. – 2018. – №.3. – С. 62-65. [Lokshin K.L. *Sravnitel'naya effektivnost' standartnoi antibiotikoterapii i terapii preparatom Kanefron N pri bessimptomnoi bakteriurii u beremennykh*. Comparative effectiveness of standard antibiotic therapy and Canephron N asymptomatic bacteriuria in pregnant women // Urologiya. – 2018. – №.3. – P. 62-65. (in Russian)] 2018; 3:00–00.
7. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – V.21, №2. – С. 134-146. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. et al. *Antibiotikorezistentnost' vozbuditelei vnebol'nichnykh infektsii mochevykh putei v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya «DARMIS-2018»*. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinarytract infections in Russia: results of multicenter study "DARMIS-2018". Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. – 2019. – V21, N2. – P. 134-146. (in Russian)]
8. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Москва, 2016 – 144 С. [*Strategiya i taktika ratsional'nogo primeneniya antimikrobnyykh sredstv v ambulatornoi praktike. Evraziiskie klinicheskie rekomendatsii*. Strategy and tactics for the rational use of antimicrobials in outpatient practice. Eurasian Clinical Guidelines. Moskva, 2016 – 144 P. (in Russian)]
9. European Association of Urology. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. 2022 – P.78.
10. Ghouri F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy // BMC Pregnancy Childbirth. – 2018. – V.18, N1. – P. 1-10.
11. Habak PJ, Griggs, Jr RP. Urinary Tract Infection In Pregnancy. 2022 Jul 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30725732.
12. Patras KA, Coady A, Babu P, Shing SR, Ha AD, Rooholfada E, Brandt SL, Geriak M, Gallo RL, Nizet V. Host Cathelicidin Exacerbates Group B *Streptococcus* Urinary Tract Infection // mSphere. – 2020. – V.5, N2.
13. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 7;(8):CD000490. doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2019 Nov 25;2019(11): PMID: 26252501.
14. The Lancet. Antimicrobial resistance: time to repurpose the Global Fund. – 2022. – V.399, N10322. – P. 355.

Информация об авторах

Елена Александровна Степанькова – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ea-stepankova@yandex.ru

Анастасия Олеговна Сухорукова – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anastasiasukhoruckova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.