

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Капительный В.А.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Капительный Виталий Александрович — канд. мед. наук, вед. научн. сотр. Научно-исследовательского отдела женского здоровья НИЦ, ассистент каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 1mgmu@mail.ru

В обзоре литературы рассматриваются современные данные о диагностике и лечении инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Освещены вопросы эпидемиологии, классификации, этиологии и патогенеза ИМП. Приводятся основные и альтернативные схемы лечения наиболее часто встречаемых форм ИМП с позиции доказательной медицины. Сформулированы принципы рациональной антибиотикотерапии в акушерской практике. Приводятся данные о необходимости скрининга беременных на ИМП.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей; беременность; бессимптомная бактериурия; цистит; уретрит; пиелонефрит.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (4): 10—19.

URINARY TRACT INFECTION IN PREGNANCY

Kaptilnyy V.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

Address for correspondence: Kaptilnyy V.A. 1mgmu@mail.ru

This review of literature discusses modern data on the diagnosis and treatment of the urinary tract infections (UTI), the epidemiology, classification, etiology, and pathogenesis thereof. The basic and alternative treatment protocols for the most incident UTI are presented from the documented medicine viewpoint. Fundamentals of rational antibiotic therapy in practical obstetrics are formulated. The author emphasizes the need in screening pregnant patients for UTI.

Key words: urinary tract infection; pregnancy; asymptomatic bacteriuria; cystitis; urethritis; pyelonephritis.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (4): 10—19. (in Russ.)

Received 19.11.15

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) при беременности остается одной из важнейших проблем акушерства, урологии и нефрологии. Это обусловлено изменением клинических признаков ИМП в период беременности, подходов к диагностике и лечению, а также риском развития урологических, акушерских и неонатальных осложнений [1]. ИМП остаются одними из наиболее распространенных заболеваний во время беременности и не имеют тенденции к снижению [2]. За последние 20 лет количество беременных с заболеваниями почек возросло в 4 раза [3]. К сожалению, врачи-нефрологи, урологи и акушеры недостаточно осведомлены о современных принципах и возможностях диагностики и тактике лечения ИМП в период беременности, что нередко определяет пролонгирование сроков установления диагноза и неадекватный выбор лечебных программ. До сегодняшнего дня окончательно не выработаны лечебно-диагностические алгоритмы, не определены единая концепция терапии ИМП и тактика ведения беременных в амбулаторных и стационарных условиях.

Беременность у пациенток с ИМП протекает с различными осложнениями. Наиболее частыми среди них

являются преэклампсия, достигающая 80% и характеризующаяся ранним началом и тяжелым течением, и анемия, встречающаяся в 35—42% случаев и плохо поддающаяся медикаментозной коррекции. Кроме того, в 15—20% случаев отмечаются преждевременные роды, в 12—15% случаев наблюдается гипотрофия плода, в 25—30% — хроническая внутриутробная гипоксия плода. У большинства женщин осложняется также течение родов: происходит несвоевременное излитие околоплодных вод (10% случаев), отмечаются аномалии сократительной деятельности матки (15%), кровотечения (8%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (5%). В послеродовом периоде наблюдается субинволюция матки — 13%, эндометрит — 8%, послеродовой пиелонефрит — 25—30% [4, 5].

Помимо этого, процент рождения детей с проявлениями внутриутробной инфекции у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями составляет, по данным различных источников, от 10 до 58 [6]. Процент рождения недоношенных детей с массой тела ниже 2500 г у беременных с бессимптомной бактериурией также возрастает в 1,5—2 раза, достигая 24 [7].

Лечение бактериурии снижает риск преждевременных родов до 10%, который приближается к среднепопуляционному — 9,5% [8].

В связи с этим профилактике ИМП с ранних сроков беременности в современном акушерстве должна отводиться особая роль. Данный обзор литературы посвящен современному состоянию проблемы ИМП при беременности.

Классификация

Традиционно в медицине в зависимости от уровня поражения мочевых путей ИМП разделяют на *инфекцию нижних мочевых путей* (цистит, бессимптомная бактериурия, уретрит) и *инфекцию верхних мочевых путей* (пиелонефрит, карбункул почки, абсцесс почки) [2, 6, 9].

Разграничить ИМП нижнего (уретра, мочевого пузыря) и верхнего (почка) мочевого тракта крайне важно, поскольку инфицирование почки связано с более тяжелыми осложнениями.

По состоянию мочевыводящих путей ИМП подразделяются на *неосложненную* и *осложненную*.

Неосложненные ИМП развиваются при отсутствии обструктивных уropатий и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях (разные формы мочекаменной болезни, поликистоз почек, аномалии развития и расположения почек, стриктуры мочеточника, стриктуры уретры, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и т.д.), а также у пациенток без серьезных сопутствующих заболеваний [10].

Осложненные ИМП предполагают инфицирование мочевого тракта, который анатомически или функционально изменен. Осложненные ИМП возникают у пациентов с различными обструктивными уropатиями на фоне инструментальных (инвазивных) методов обследования и лечения, у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, почечная недостаточность, иммуносупрессия) и нейrogenными нарушениями. Осложненные ИМП могут приводить к развитию тяжелых гнойно-септических осложнений, бактериемии, сепсиса [9—11].

Эпидемиология

По данным литературы, острый цистит встречается у 1—2% беременных, составляя от 20 до 40% случаев в структуре инфекций нижних отделов мочевыводящих путей [9].

Бессимптомная бактериурия встречается примерно у 6% беременных (от 2 до 13% в зависимости от социально-экономических условий) [3, 12]. При отсутствии лечения у 20—40% из них развивается пиелонефрит [2, 7, 9].

Частота пиелонефрита среди беременных составляет, по данным различных авторов, от 1—2,5 до 10%, у 10—30% беременных отмечаются рецидивы [2, 9]. У каждой 3-й беременной пиелонефрит возникает впервые во время беременности или в послеродовом периоде [9].

В настоящее время среди экстрагенитальных заболеваний у беременных пиелонефрит занимает 2-е место [13].

Этиология

Наиболее частыми возбудителями ИМП являются:

- представители семейства *Enterobacteriaceae* (около 90% всех случаев ИМП): *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., доминирующий возбудитель — *Escherichia coli* (около 86%);
- *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* — примерно в равных долях (10—15%);
- β-гемолитический стрептококк группы В (1—5%);
- реже обнаруживаются другие микроорганизмы: *Candida* spp., *Chlamydia trachomatis*, микоплазмы [2, 9].

При проведении многоцентрового проспективного когортного микробиологического исследования было показано, что наиболее частыми возбудителями неосложненных ИМП в России являются грамотрицательные энтеробактерии, главным образом *E. coli* (85,9%). На 2-м месте по частоте выделения — *K. pneumoniae* (6%), значительно реже неосложненные ИМП вызывают другие грамотрицательные бактерии (протей, энтеробактер). Доля грамположительных микроорганизмов (стафилококки, энтерококки) не превышает 3% [10].

Уретрит обычно обусловлен *N. gonorrhoeae*. Основным возбудителем негонококкового уретрита является *C. trachomatis* (30—40% случаев). Также его могут вызывать *U. urealyticum*, *vaginalis*, *M. hominis*, вирус простого герпеса. У части больных установить этиологию негонококкового уретрита не удается [2].

Патогенез

Установлено, что большинство уropатогенных микроорганизмов, таких как, например, *E. coli*, обитает в кишечнике, перианальной области, а у женщин еще и в преддверии влагалища и периуретральной области. Развитие ИМП определяется взаимоотношением уropатогенной флоры и макроорганизма. Наиболее часто возникает восходящая инфекция. Даже в момент опорожнения мочевого пузыря в уретре женщины возникает турбулентный ток, способствующий забросу микроорганизмов в мочевой пузырь.

Значительная частота инфицирования мочевых путей у женщин в период гестации объясняется различными факторами [14, 15]:

- особенностями анатомического строения и топографии мочевых путей у женщин: короткая уретра, близкое расположение уретры к влагалищу и прямой кишке, которые в высокой степени колонизированы микроорганизмами;
- нарушением уродинамики мочевых путей вследствие:
- функциональных причин, обусловленных гормональными изменениями на фоне беременности, где ведущая роль отводится релаксирующему действию прогестерона;

- механических факторов (сдавление мочеточников беременной маткой, расширение верхних отделов мочевого тракта — гидроуретер беременности, аномалий расположения почек и их развития и др.), приводящих к застою инфицированной мочи и массивной колонизации бактерий;
- инфекционными поражениями гениталий;
- увеличением pH мочи, глюкозурией;
- снижением иммунитета, обусловленным гестационным процессом и наличием очагов хронической инфекции в организме [9].

Среди факторов, характеризующих вирулентность бактерий, поражающих мочевые органы, наиболее существенным признается способность бактерий к адгезии с уроэпителиальными клетками и с возможной их последующей инвазией.

В оригинальном исследовании G.G. Anderson и соавт. [16] описан инвазивный механизм адаптации уропатогенной кишечной палочки к клеткам эпителия мочевого пузыря, имеющий принципиальное значение в понимании ряда причин рецидивирующего течения инфекции нижних отделов мочевыводящих путей и неэффективности проводимой терапии. *E. coli*, попадая в мочевой пузырь, сталкивается с такими естественными факторами защиты, как воздействие нейтрофилов и десквамация эпителия слизистой мочевого пузыря. Элиминация бактерий под воздействием этих факторов приводит к «вынужденной» адаптации — инвазии бактерий в поверхностные клетки слизистой оболочки мочевого пузыря.

Уропатогенные штаммы *E. coli* имеют ряд особенностей, которые повышают их адаптацию к условиям мочевыводящего тракта и наделяют инвазивной агрессивностью. Уропатогенные штаммы кишечной палочки лучше приспособлены к размножению в мочевом пузыре, оперативно экспрессируя ряд генов, индуцируемых мочой. Прикрепление к уроэпителию связано с адгезинами, оформленными в виде фимбрий/пилей 1-го типа [17].

Подобная инвазивная способность объясняется взаимодействием уропатогенной *E. coli* с маннозными радикалами уроплакинов (мукозальных гликопротеинов мочевого пузыря), когда фимбрии типа I инициируют внутриэпителиальную инвазию бактерий. Однако в отличие от Р-фимбрий, которые являются важным атрибутом пиелонефритогенности *E. coli*, фимбрии типа I чаще обнаруживаются у штаммов, вызывающих цистит. Это согласуется с особенностями рецепторного аппарата эпителиоцитов почек и мочевого пузыря, которые оказывают влияние на взаимодействие с бактериальными адгезинами [16].

Установлено, что уропатогенная *E. coli*, проникнув в эпителиальные клетки, формирует внутри них биопленку. Растущие таким образом колонии бактерий, окруженные матриксом биопленки, образуют в стенке мочевого пузыря скопления в виде коконов, выступающие в его просвет. Оформленные подобным способом скопления бактерий находятся в плотном полисахарид-

ном матриксе, который защищен от действия факторов естественной защиты пленкой из уроплакина [16].

Обнаружение внутриклеточных коконов матрикса во многом объясняет причину частых рекуррентных инфекций мочевого пузыря вопреки множественным факторам естественной защиты и проводимой антибактериальной терапии [16]. Периодически коконы разрываются, и бактерии попадают в мочу — это может содействовать персистенции уропатогенных эшерихий, предрасполагая к рецидивам.

Подобный механизм развития рецидивирующего течения инфекций нижних отделов мочевыводящих путей объясняет несоответствие микробиологической эффективности антибактериального препарата *in vitro* и клинической картины рекуррентной инфекции, часто наблюдаемой при назначении противомикробных препаратов: β-лактамов, нитрофурантоина, фосфомицина трометамола, действующих преимущественно в жидких средах организма на изолированные внеклеточные бактериальные ассоциации, планктон или биопленку бактерий.

Принимая во внимание, что восходящий путь инфицирования является преимущественным, периуретральную зону слизистой оболочки преддверия влагалища (истритус) можно считать исходной для инфицирования [14].

Тесная анатомо-физиологическая связь мочевого тракта, частое выделение идентичной микрофлоры из мочи и половых органов (до 60%) косвенно подтверждают этиопатогенетическую связь пиелонефрита, цистита и вульвовагинитов. Выявлена роль уретровлагинального рефлюкса в развитии сочетанной мочевого тракта патологии. Установлено, что воспаление мочевого тракта и половых трактов изолированно протекает редко, чаще в инфекционный процесс вовлекаются обе системы [14]. Опираясь на данные вышеописанных исследований, напрашивается вывод о тесной связи микрофлоры влагалища и нижних отделов мочевого тракта [18]. По аналогии с принципами сообщающихся сосудов при выявлении инфицирования одной из этих систем необходимо проводить перекрестный скрининг-контроль состояния мочевого или полового тракта [6].

Диагностика

Цистит беременных. Острый цистит может быть диагностирован на основании клинических данных [19]. Симптомы острого цистита включают рези при мочеиспускании, частое мочеиспускание, императивные позывы и боли над лобком. При лабораторной диагностике определяется пиурия (≥ 10 лейкоцитов в 1 мкл нецентрифугированной мочи) и бактериурия ($\geq 10^2$ КОЕ/мл для колиформных микроорганизмов и $\geq 10^5$ КОЕ/мл для других уропатогенов). Если при описанной клинической картине острого цистита нет бактериологического подтверждения, то речь идет об остром *уретральном синдроме*. И в большинстве случаев это будет хламидийный уретрит [6].

Большинство женщин с циститом имеют до обследования стерильные пробы мочи. По этой причине развитие симптомов острого цистита можно ожидать у пациенток без предшествующей бактериологически подтвержденной бактериурии, причем риск развития пиелонефрита ниже у пациенток с циститом, чем у женщин с бессимптомной бактериурией [19].

Бессимптомная бактериурия. Традиционно выраженность бактериурии в диагностике ИМП основана на представлении о том, что количественный подсчет бактерий в моче составляет $\geq 10^5$ колоний-образующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл) [7, 9]. При инфекциях, вызванных *S. saprophyticus* и разновидностями *Candida*, нижней границей признается $\geq 10^4$ КОЕ/мл по причине их более медленного роста на питательных средах [14].

Культуральное исследование образцов мочи в силу самой высокой чувствительности и специфичности остается самым точным и достоверным методом диагностики бессимптомной бактериурии. Данное исследование принято считать «золотым» стандартом диагностики бессимптомной бактериурии [20].

Ряд авторов [7, 9] рекомендуют исследовать не менее 2 последовательных образцов мочи, взятых с интервалом ≥ 24 ч (3—7 дней), и при выявлении бактерий в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл выставлять диагноз бактериурии. Также для постановки диагноза необходимы принадлежность микроорганизмов к одному виду, отсутствие клинических признаков инфекции. Наличие пиурии не обязательно [9].

«Малая» бактериурия. Исследователи обнаружили, что только половина женщин с симптомами острой инфекции нижних мочевых путей отвечает критерию $\geq 10^5$ КОЕ/мл. В работах С.М. Kunin и соавт. [21] и В. Arav-Boger и соавт. [22] высказано предположение, что незначительная бактериурия может иметь место на ранней стадии ИМП. У большинства больных при бактериурии от 10^2 до 10^4 КОЕ/мл микрофлора типична для ИМП (*E. coli*, *S. saprophyticus*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter spp.*).

Симптомы могут возникнуть во время переходной фазы, когда уретра является источником инфекции и воспаления. В соответствии с этой концепцией бактерии могут попасть в мочевой пузырь случайно, но вследствие уродинамики и других защитных механизмов они не в состоянии значительно размножиться, как это наблюдается при очевидной ИМП. Было предложено несколько теорий, объясняющих феномен «малой» бактериурии. Во-первых, вероятно, симптоматическая бактериурия менее 10^5 КОЕ/мл отражает начальный этап ИМП, и поэтому у больных с клиническими проявлениями ИМП микробиологический критерий следует понизить до $\leq 10^2$ КОЕ/мл. Во-вторых, вследствие большого приема жидкости и большого диуреза может наблюдаться низкая бактериурия (бактериурия разведения). Сюда же можно отнести бактериурию, диагностируемую не из утренней порции мочи. Полагается, что мочевой пузырь является местом размножения

бактерий, которые в достаточном объеме мочи за относительно длительный промежуток времени (ночное время) достигнут необходимого диагностического порога. В-третьих, низкая бактериурия может быть вызвана медленным ростом некоторых уропатогенных штаммов, таких как *S. saprophyticus*.

Таким образом, одна из наиболее частых ошибок в диагностике ИМП — это недооценка «малой» бактериурии [21].

Контаминация. О контаминации следует думать в случае, если имеется небольшой рост бактерий или из мочи высевается несколько видов бактерий. Контаминация иногда неизбежно возникает и является трудным моментом в диагностике ИМП. Признано, что ряд микроорганизмов, таких как молочнокислые бактерии, коринобактерии, гарднерелла, β -гемолитические стрептококки могут попасть в мочу из уретры или влагалища [18, 23, 24]. Истинная полимикробная инфекция наблюдается редко [23].

Выделение более чем одного микроорганизма из мочи всегда следует интерпретировать с осторожностью и учитывать:

- доминирует ли какой-либо один микроорганизм;
- исследовали порцию мочи при длительно стоящем мочевом катетере или при естественном мочеиспускании;
- правильно ли был собран анализ — необходима средняя порция мочи (в нижней трети уретры контаминация превышает 64%) [23, 24];
- имеются ли признаки, на основании которых можно предположить инфицирование (наличие лейкоцитов) или загрязнение (присутствие вагинальных эпителиальных клеток);
- имеются ли клинические симптомы, свойственные ИМП.

Уретрит беременных. У женщин с воспалительными заболеваниями половых органов нередко отмечается вовлечение мочеиспускательного канала в воспалительный процесс, что обусловлено как особенностями анатомического строения, так и наличием тесных функциональных связей между уретрой и половой сферой. Для уретрита характерно болезненное мочеиспускание и выделение гноя из уретры. Уретрит может сочетаться с цервицитом или бартолинитом [2].

Ряд исследователей сообщают о нахождении одних и тех же возбудителей, передающихся преимущественно половым путем, в мочеиспускательном канале и во влагалище. Более того, подобному способу инфицирования урогенитальной зоны способствуют изменения иммунной и гормональной систем, характерные для гестационного периода. У беременных женщин часто имеет место моноинфекция. Ведущая этиологическая роль в возникновении уретритов у беременных и небеременных женщин принадлежит уреоплазмам, микоплазмам, хламидиям, энтеробактериям, дрожжеподобным грибам рода *Candida*, стрептококкам группы В [25].

Беременные с данной патологией рассматриваются как группа риска осложненного течения беременности,

их подвергают бактериологическому обследованию и, при необходимости, адекватному лечению.

Носительство стрептококка группы В и ИМП. Стрептококк группы В как инфицирующий агент обнаруживается в мочевыводящих путях примерно у 5% пациентов [26]. Не вызывает сомнения, что бактериурия, обусловленная присутствием в моче стрептококка группы В, повышает риск преждевременного разрыва плодного пузыря и преждевременных родов [27]. В контролируемом рандомизированном исследовании [28] проводился сравнительный анализ лечения пенициллином бактериурии, обусловленной присутствием в моче стрептококка группы В, с плацебо. Результаты показали значительное снижение доли преждевременного разрыва плодного пузыря и преждевременных родов у женщин, получавших антибактериальную терапию. Однако остается неясным вопрос, должна ли женщина с β -стрептококковой бактериурией быть пролечена как носитель стрептококка группы В во влагалище и должна ли получить профилактический антибактериальный препарат в родах [29].

Пиелонефрит беременных. Пиелонефрит — неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системы. Пиелонефрит является наиболее часто встречаемой клинической формой среди патологических процессов в почках, наблюдаемых у беременных и родильниц [2]. Гестационный процесс, протекающий на фоне пиелонефрита, характеризуется высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности [3, 11], способствует акушерской патологии [30]. В результате своевременного лечения пиелонефрита частота преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела достоверно снижается [31].

Острый пиелонефрит характеризуется внезапным началом, высокой температурой тела, ознобами, выраженной интоксикацией с наличием характерных локальных симптомов: боли в поясничной области, соответствующие стороне поражения, иррадиирующие в верхнюю часть живота, паховую область, половые губы, бедро. Также для острого пиелонефрита характерна пиурия (≥ 10 лейкоцитов в 1 мкл нецентрифугированной мочи), бактериурия $\geq 10^4$ КОЕ/мл, протеинурия менее 1 г/л (если более 1 г/л, надо исключить присоединившийся гестоз), микрогематурия, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом нейтрофилов, анемия, гипопроteinемия, диспротеинемия, возможно незначительное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови [2]. В 75% поражается правая почка, в 10—15% — левая почка, в 10—15% — процесс носит двусторонний характер [9].

Карбункул и абсцесс почки — представляют собой ограниченное гнойное воспаление с расплавлением ткани почки и образованием полости, заполненной гноем. Развивается вследствие инфекционного процесса, чаще локального — пиелонефрита. Клинически отмечается высокая температура тела, озноб, боли в боку

в проекции почки, симптомы интоксикации. При УЗИ отмечается при карбункуле почки гипоехогенный участок без четких контуров, иногда с выбуханием внешнего контура почки в этом месте; при формировании абсцесса — гипоехогенный участок с четкими контурами (капсула абсцесса) иногда с неоднородными анэхогенными участками в центре (жидкий гной).

Скрининг беременных на ИМП

Культуральное исследование мочи должно быть использовано как скрининговый тест при беременности [7] для подтверждения бактериурии, определения чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам, подбора соответствующей антимикробной терапии и контроля эффективности лечения [32].

Последствия лечения ложно-положительного случая бактериурии не так велики, как пропущенная действительно позитивная инфекция, что становится очевидным, учитывая факт осложненного течения и исхода беременности и родов [3, 12]. Также указывается на однозначную экономическую выгоду проведения скрининга и лечения бактериурии у беременных по сравнению с лечением одного случая острого пиелонефрита [7].

Бактериурия у беременных имеет тенденцию к упорному течению, уровень спонтанного излечения низкий, и в половине всех случаев в процесс вовлекаются верхние отделы мочевого тракта, когда вследствие дилатации мочевых путей и гестационной иммунодепрессии происходит восходящее инфицирование. Если по статистике острый пиелонефрит развивается у 3—10% беременных [3, 15], то у $\frac{2}{3}$ из этих женщин ему предшествует бессимптомная бактериурия, существовавшая еще на ранних сроках беременности [3, 15, 33]. Проведенные исследования подтверждают, что риск развития острого пиелонефрита снижается до 2—6% при соответствующем устранении бактериурии в ранние сроки беременности. После начала скрининга на бессимптомную бактериурию ежегодная частота возникновения пиелонефрита у беременных снизилась с 1,85 до 0,48% [13].

Фактически, как советует ряд авторов, обследование на бессимптомную бактериурию следует проводить при первом визите к врачу [8, 9, 15, 20]. По рекомендации Американской специальной комиссии по превентивной диагностике (U.S. Preventative Services Task Force) оптимальным сроком для получения культурального исследования мочи является гестационный интервал между 12 и 16-й неделями [34]. При получении отрицательного результата дальнейших исследований мочи на бактериурию не требуется, если только у пациентки нет предрасполагающих факторов к развитию ИМП и не наблюдалось инфекций мочевого тракта в анамнезе или во время беременности.

Однако по рекомендациям American College of Obstetrics and Gynecology после получения отрицательного культурального исследования мочи при первом пренатальном визите к врачу повторное исследование должно быть проведено в конце III триместра

беременности, потому что стерильность мочи может не сохраняться на протяжении всей беременности [35]. Также можно считать рациональным подходом к своевременной диагностики бессимптомной бактериурии у беременных трехкратное культуральное исследование, проводимое в I, II и III триместрах беременности, что нашло клиническое подтверждение в работе отечественных авторов [36].

Лечение

При обсуждении терапии мочевой инфекции во время беременности необходимо остановиться на вопросе безопасности применения антибактериальных препаратов для здоровья беременной женщины и плода. Ряд препаратов, такие как пенициллины и цефалоспорины, принято считать довольно безвредными при использовании во время беременности [37]. Хлорамфеникол, фторхинолоны, тетрациклины и триметоприм являются противопоказанными к применению во время беременности, в то время как сульфонамиды, аминогликозиды, нитрофурантоин и клиндамицин следует применять с большой осторожностью [38].

Сульфонамиды повышают риск ядерной желтухи у новорожденных, тетрациклины вызывают дисплазию зубов и костей и окрашивание зубов. Триметоприм является антагонистом фолиевой кислоты и может отрицательно повлиять на развитие нервной трубки. Нитрофурантоин увеличивает риск гемолиза и дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у новорожденных. Аминогликозиды обладают нефротоксическим действием, также могут привести к повреждению 8-го черепно-мозгового нерва у плода, а фторхинолоны могут вызвать повреждение хрящевой ткани суставов новорожденных. Нитроксолин вызывает периферические полиневриты, атрофию зрительного нерва [9, 13].

Основные требования, предъявляемые к современным антибактериальным препаратам для терапии ИМП:

1. Доказанная в клинических исследованиях клиническая и микробиологическая эффективность.
2. Высокая активность антибиотика в отношении основных уропатогенов, низкий уровень резистентности в регионе.
3. Способность создавать высокие концентрации в моче при приеме внутрь.
4. Высокий профиль безопасности.
5. Удобство приема, высокая комплаентность.

Немаловажное значение имеет длительность сохранения концентрации антибиотика в моче, превышающей минимальную подавляющую концентрацию для уропатогенов. Поэтому антибиотики, которые быстро выводятся, могут оказывать меньшее терапевтическое действие, чем те, которые создают высокий уровень в моче длительно. Например, короткий период полувыведения β -лактамных антибиотиков является одной из причин их низкой эффективности при терапии короткими курсами. Кроме того, антибактериальные препараты, высокие концентрации которых длительно со-

храняются в моче, целесообразно назначать 1—2 раза в сутки, тем самым повышая комплаентность к лечению у пациентов [39].

Современная антибактериальная терапия ИМП у беременных должна проводиться с учетом локальных данных об антибиотикорезистентности [10, 39]. Необходимо подчеркнуть, что прямое использование зарубежных рекомендаций по лечению ИМП в России не всегда целесообразно. В первую очередь, это связано с региональными особенностями резистентности возбудителей [40].

В рамках проспективного клинико-лабораторного исследования 122 больных Г.В. Ершовым и соавт. [41] показаны высокие показатели резистентности семейства энтеробактерий к аминопенициллинам (46,55%) при сохранении чувствительности выделенных штаммов к ингибиторзащищенным аминопенициллинам и цефалоспорином II—IV поколений (по 74,14%), аминогликозидам (87,93%), фторхинолонам (96,55%), карбапенемам (100%).

Отдельного внимания заслуживают данные, полученные в рамках многоцентрового проспективного исследования антибиотикорезистентности при неосложненных инфекций мочевыводящих путей внебольничного происхождения в разных регионах России. Данные исследования показывают, что распространенность уропатогенных штаммов *E. coli*, устойчивых к ампициллину, хлорамфениколу и ко-тримоксазолу, является весьма высокой и составляет 37,1, 25,8 и 21% соответственно. Поэтому данные препараты не могут рассматриваться как антибиотики выбора [10].

Резистентность *K. pneumoniae*, второго по частоте выделения возбудителя неосложненных ИМП, отличается от таковой для *E. coli* — имеет место более высокая частота выделения штаммов, резистентных к ампициллину (93,3%), хлорамфениколу (37,9%), ко-тримоксазолу (30%), налидиксовой кислоте (26,7%), пипемидовой кислоте (23,3%), нитрофурантоину (46,7%). Устойчивость *K. pneumoniae* к гентамицину (6,7%) и амоксициллину/клавуланату (3,4%) практически не отличалась от устойчивости *E. coli*. В то же время не выделено ни одного штамма *K. pneumoniae*, устойчивого к фторхинолонам (левофлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин) и фосфомицину [10].

Выбор препарата в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически — на основе данных о преобладающих возбудителях (преимущественно *E. coli*), их резистентности в регионе и тяжести состояния пациента. Выбор антибактериальных препаратов для лечения беременных зависит не только от их активности, но и от их безопасности, этим требованиям соответствуют ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулановая кислота), цефалоспорины II—III поколения, фосфомицина трометамол, которые можно с высокой степенью безопасности применять в течение всего срока беременности. Эмпирическое назначение ингибиторзащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат) в качестве терапии перво-

го выбора при инфекциях мочевыводящих путей у беременных обеспечило высокую клиническую и микробиологическую эффективность [41].

Пероральные цефалоспорины II—III поколения — достаточно дорогостоящий вариант терапии ИМП, его стоимость в 2—3 раза превышает стоимость терапии фторхинолонами. Однако в течение беременности β -лактамы остаются препаратами первой линии ввиду противопоказаний к фторхинолонам при беременности.

Нитроксалин (5-НОК) — устаревший уроантисептик, который уже более 20 лет не производится в большинстве стран мира. В литературе практически отсутствуют описания фармакокинетических параметров этого препарата, и до сих пор остается неясным, насколько высокие концентрации создает нитроксалин в моче, а также насколько активны его метаболиты, выводимые через почки. Наиболее существенным аргументом в пользу отказа от использования нитроксалина является отсутствие убедительных исследований его клинической или микробиологической эффективности при ИМП. По данным исследований, более 92% штаммов *E. coli* нечувствительны к нитроксалину, а данный уропатоген является ведущим фактором возникновения ИМП, что дает повод полагать, что не стоит использовать этот препарат в терапии ИМП.

При неосложненных ИМП предпочтителен пероральный путь введения антибиотика. Необходимо учитывать фармакокинетику антибактериального препарата и использовать препараты, позволяющие обеспечить высокие концентрации (выше минимальной подавляющей концентрации возбудителя) в моче при приеме 1—2 раза в сутки. Антибиотики с длительным периодом полувыведения можно назначать 1—2 раза в сутки, способствуя повышению комплаентности пациентов. Парентеральное введение антибиотиков используется при тяжелом течении острого пиелонефрита и невозможности приема препаратов внутрь [10].

Острый цистит. При обсуждении терапии пациента с острым циститом стоит указать, что в подавляющем большинстве случаев острый неосложненный цистит обусловлен *E. coli* и хорошо поддается в амбулаторных условиях коротким курсам антимикробной терапии *per os*. Соответственно в таких случаях микробиологическая диагностика не требуется [6, 42, 43].

Рекомендуемые схемы

1. Фосфомицина трометамол 3 г однократно.
2. Цефалоспорины II—III поколения:
цефуросима аксетил 250—500 мг 2—3 раза в сутки в течение 7 дней
или
цефтибутен 400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней;
3. Амоксициллин/клавуланат 375 мг 3 раза в сутки или 625 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Альтернативная схема

1. Нитрофурантоин 100 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней.

В случае отсутствия эффекта от двух последова-

тельных курсов этиотропного антибактериального лечения показана супрессивная терапия вплоть до родов и 2 нед в послеродовом периоде. При этом должны быть исключены осложненные формы ИМП, прежде всего обструктивные уropатии.

Супрессивная терапия

Фосфомицина трометамол 3 г однократно каждые 10 дней

или

нитрофурантоин 50—100 мг 1 раз в сутки.

Преимущества коротких курсов (фосфомицина трометамол) включают высокую эффективность, простоту, низкую стоимость, меньший риск развития нежелательных явлений, 100-процентную приверженность терапии [6, 10, 43, 44].

Бессимптомная бактериурия. Учитывая последние данные отечественных авторов относительно микробиологической картины бессимптомной бактериурии и спектра антибиотикорезистентности, препаратом выбора для терапии бессимптомной бактериурии и острого цистита у беременных является фосфомицин [12, 39], альтернативные препараты — амоксициллин/клавуланат, цефуросим и нитрофурантоин [39]. Схемы лечения аналогичны таковым при терапии острого цистита (см. выше).

К сожалению, несмотря на большое количество опубликованных зарубежными авторами работ, связанных с проблемой бессимптомной бактериурии во время беременности, окончательная роль антибактериальной терапии одной дозой в лечении данной патологии не полностью ясна. Анализ имеющихся зарубежных публикаций (Cochrane Review) свидетельствует об отсутствии однозначных данных относительно одинаковой эффективности однократного приема антибактериального препарата и 3—7-дневном курсе. Также недостаточно информации для рекомендации для какого-либо одного специфического антибактериального курса терапии. Также не было диагностически значимого различия в возникновении рецидива бактериурии при лечении одной дозой и стандартными схемами лечения [4].

Движущей силой к дальнейшему изучению терапии бессимптомной бактериурии беременных «одной дозой» является желание подвергать развивающийся плод как можно более короткому воздействию препаратов.

Несмотря на все разногласия относительно тактики антимикробной терапии, как отечественные, так и зарубежные авторы единогласно приходят к выводу, что лечение ИМП следует начинать с применения именно антибактериальных средств. Выжидательная тактика может приводить к преждевременным родам и увеличивает риск рождения ребенка с низкой массой тела (по данным метаанализа 17 когортных исследований) [45]. В свою очередь естественная бактериурия значительно повышает риск развития инфекций мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрита, особенно на поздних сроках беременности (до 30—60%) [3, 15, 33].

Острый пиелонефрит. При остром пиелонефрите антибиотики назначают более длительно, чем при

остром цистите. При легком течении (без выраженных симптомов интоксикации) антибиотики назначают перорально в течение 10—14 дней [7]. При среднетяжелом течении длительность антимикробной терапии составляет не менее 14 дней (5 дней парентерально, далее — *per os*) [9]. При неэффективности 14-дневного курса назначают более длительный прием антибиотиков — в течение 4—6 нед. При тяжелом течении острого пиелонефрита, наличии выраженных симптомов интоксикации необходимо внутривенное введение антибиотиков до исчезновения лихорадки, затем возможен переход на пероральный прием антибиотика в течение 10—14 дней. При развитии рецидивов применяют профилактическое лечение в течение 6—12 мес [10].

Рекомендуемые схемы

1. Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в 3—4 раза в сутки.

2. Цефалоспорины II—III поколения:

цефуроксим 0,75—1,5 г в/в 3 раза в сутки, или

цефтриаксон 1—2 г в/в 1 раз в сутки, или

цефотаксим 1—2 г в/в 3—4 раза в сутки.

В случае отсутствия признаков клинического улучшения в течение 48—72 ч после начала терапии требуется уточнение диагноза с целью исключения обструкции мочевых путей (возможна необходимость катетеризации мочевых путей или оперативного лечения МКБ). Рецидивы острого пиелонефрита у беременных встречаются достаточно часто — 10—30%. Поэтому в качестве профилактики возможно применение либо супрессивной терапии (см. выше), либо культурального исследования мочи каждые 2 нед вплоть до родов [6].

Карбункул и абсцесс почки. Лечение оперативное. Вопрос о тактике и объеме оперативного вмешательства решается совместно с урологами: возможна пункция абсцесса, при невозможности проведения пункции объем операции может быть расширен до декапсуляции почки, вскрытия гнояника, дренирования полости и паранефрия, нефрэктомии. Обязательно проведение антибактериальной и дезинтоксикационной терапии.

Рецидивы и профилактика

Даже при подборе соответствующей терапии мочевой тракт может быть повторно инфицирован микрофлорой из резервуара прямой кишки.

Проведенные исследования показывают, что, несмотря на локализацию очага инфекции и длительность проводимой терапии, у 1/3 беременных наблюдается повторный эпизод бессимптомной бактериурии или персистенция возбудителя в мочевых путях [46]. По данным L.C. Gilstrap и соавт. [47], персистенция ИМП у беременных составляет около 4—5%. Соответственно, риск развития пиелонефрита в этой группе соотносится с таковым при первичной ИМП].

Послеродовое урологическое обследование необходимо пациенткам с рекуррентными ИМП, так как у этого контингента наиболее вероятны структурные

аномалии мочевыводящей системы [47—49]. Женщины с мочекаменной болезнью, имевшие более одного эпизода ИМП или рекуррентную ИМП во время курса супрессивной антимикробной терапии, должны быть обследованы в послеродовом периоде [47, 48].

До настоящего момента нет единого мнения о необходимой частоте культурального исследования мочи у беременных. Можно согласиться с мнением исследователей относительно рациональности многократного исследования культуры мочи — ежемесячно в течение беременности у женщин, получавших лечение по поводу бессимптомной бактериурии. Помимо проведения культурального исследования мочи после лечения бессимптомной бактериурии часто требуется профилактическая низкая доза антибактериального препарата для предотвращения повторного эпизода бессимптомной бактериурии у женщин, имеющих соответствующий риск персистенции (рост идентичного микроорганизма в течение двух недель после однократно прекращенного лечения) или рецидива (реинфекция через 2 нед после однократно прекращенного лечения) [50, 51].

Ряд авторов ставят под вопрос необходимость дополнять супрессивной терапией многократное культуральное исследование мочи в течение всей беременности после единичного эпизода бактериурии [52].

Разумным подходом к персистенции бессимптомной бактериурии должен быть повторный курс лечения другим антибактериальным препаратом. В случае, если контрольная культура мочи стерильна, супрессивная терапия не требуется. Однако, если произошел более чем один эпизод рецидива, супрессивная антибактериальная терапия необходима до родов [50, 51].

Пациенткам, имевшим более 2 эпизодов персистенции микроорганизмов в мочевых путях, должна быть произведена внутривенная пиелография через 6 нед после родов для оценки состояния почек и нижних мочевых путей [48]. Показателями урологической патологии в течение беременности служат вторичная персистенция бессимптомной бактериурии или невозможность добиться стерильной культуры мочи соответствующей антибактериальной терапией. Каждый из этих случаев является маркером наличия урологической аномалии, обструкции или абсцесса. Подобные состояния в течение беременности должны быть отнесены к предвестникам ряда осложнений со стороны матери и плода [20].

ЛИТЕРАТУРА

1. Delzell J.E.Jr., Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy. *Amer. Fam. Physician.* 2000; 61 (3): 713-21.
2. Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И., Пустотина О.А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц. *Трудный пациент.* 2005; 9: 20-3.
3. Шехтман М.Н. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Трида. 2005; 816 с.
4. Jepson R.G., Mihaljevic L., Craig J. Cranberries for treating urinary tract infections. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library.* 2001; 3.
5. Wing D.A., Park A.S., Debuque L., Millar L.K., Limited clinical utility of blood and urine cultures in the treatment of acute pyelonephritis during pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2000; 182 (6): 1437-40.
6. Никонов А.П., Асатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антими-

- кробной химиотерапии. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2004; 6 (3): 176-8.
7. Kass E.H. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch. Intern. Med.* 1960; 205: 194-8.
 8. Beard R.W., Roberts A.P. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Brit. Med. Bull.* 1969; 24: 44-9.
 9. Никонов А.П. Инфекции мочевыводящих путей у беременных. *Гинекология*. 2003; 5 (1): 35-6.
 10. Лопаткин Н.А., Страчунский Л.С., Рафальский В.В. и др. Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей внебольничного происхождения. Пособие для врачей. М., 2002; 145 с.
 11. Чижова Г.В., Владимиров Н.Ю., Бессмертная Н.Г. и др. Течение беременности и исходы родов у женщин с пиелонефритом. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 2000; 2: 41—4.
 12. Reeves D.S. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single-dose fosfomycin trometamol. An overview. Bristol, Great Britain; 1998.
 13. Krcmery S., Hromec J., Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2001; 17: 279—82.
 14. Левин Е.И. Цистит у женщин: диагностика и лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1991.
 15. Zinner S.H. Management of Urinary tract infection in pregnancy: a review with comments on single dose therapy. *Infection*. 1992; 20 (4): 280-5.
 16. Anderson G.G., Palermo J.J., Schilling J.D. et al. Hultgren intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003; 301 (4): 105-7.
 17. Маянский А.Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы. *Цитокины и воспаление*. 2003; 4: 23-8.
 18. Stapleton A., Hooton T.M., Fennell C. et al. Effect of secretor status on vaginal and rectal colonization with fimbriated *Escherichia coli* in women with and without recurrent urinary tract infection. *J. Infect. Dis.* 1995; 171: 717-20.
 19. Harris R.E., Thomas V.L., Shelokov A. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: antibody-coated bacteria, renal function, and intrauterine growth retardation. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 126: 20-5.
 20. Krieger J. Complications and treatment of urinary tract infections during pregnancy. *Urol. Clin. North Am.* 1986; 13 (4): 685-6.
 21. Kunin C.M., White L.V., Tong H.H. A reassessment of the importance of «low-count» bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 454-60.
 22. Arav-Boger B., Leibovici L., Danon Y.L. Urinary tract infections with low and high colony counts in young women. Spontaneous remission and single-dose vs multiple-day treatment. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 300-4.
 23. Stamey T.A., Sexton C.C. The role of vaginal colonization with *Enterobacteriaceae* in recurrent urinary tract infection. *J. Urol.* 1975; 113: 214-7.
 24. Schaeffer A.J., Jones J.M., Dunn J.K. Association of vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 1062-6.
 25. Савичева А.М., Селимян Н.К. Этиология уретритов у беременных и небеременных женщин. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2000; 49 (4): 18-22.
 26. Mead P.J., Harris R.E. The incidence of group B beta hemolytic streptococcus in antepartum urinary tract infections. *Obstet. and Gynec.* 1978; 51: 412-4.
 27. McKenzie H., Donnet M.L., Howie P.W. et al. Risk of preterm delivery in pregnant women with group B streptococcal urinary infections or urinary antibodies to group B streptococcal and E. coli antigens. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 1994; 101: 107-13.
 28. Thomsen A.C., Morup L., Hansen K.B. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet*. 1987; 1 (8533): 591-3.
 29. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1996; 45 (31): 679.
 30. Bukowski T.P., Betrus G.G. Urinary tract infections and pregnancy. *J. Urol.* 1998; 159 (4): 1286-9.
 31. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 2: CD000490.
 32. Wandland W., Plante D. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *J. Fam. Pract.* 1989; 29 (4): 372-6.
 33. Локшин К.Л. Современные представления о диагностике и лечении неосложненного острого цистита. *Русский медицинский журнал*. 2006; 14 (12): 26-8.
 34. Harris R.E., Gilstrap L.C. Cystitis in pregnancy: A distinct clinical entity. *Obstet. and Gynec.* 1981; 57: 578-80.
 35. Antimicrobial therapy for obstetric patients. ACOG educational bulletin no. 245. Washington, D.C. American College of Obstetricians and Gynecologists. 1998; 245: 8-10.
 36. Латышева Е.В., Никонов А.П., Петухова О.К., Асцатурова О.Р. Влияние бактериурии на течение и возможный исход беременности. В кн.: *Материалы Российского форума «Мать и дитя»*. М.; 2001: 225-7.
 37. Chow A.W., Jewesson P.J. Use and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *West. J. Med.* 1987; 146 (6): 761-4.
 38. Kreft B., Bohnet S., Carstensen O.J. et al. Differential expression of interleukin-6, intracellular adhesion molecule 1, and major histocompatibility complex class II molecules in renal carcinoma cells stimulated with s fimbriae or uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 1993; 61: 3060-3.
 39. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Кулаков В.И. и др. Антибактериальная терапия уроинфекций у беременных: компромисс между активностью, эффективностью и безопасностью антибиотика. *Акушерство и гинекология*. 2005; 2: 16.
 40. Страчунский Л.С., Рафальский В.В. Клиническое значение антибактериальной терапии острых циститов. *Русский медицинский журнал*. 1999; 1 (3): 23-7.
 41. Ершов Г.В., Чернавин А.В., Бочкарев Д.Н. и др. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у женщин в периоде беременности. *Гинекология*. 2002; 4 (5): 15-7.
 42. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия острого цистита и пиелонефрита у взрослых. *Антибиотики и химиотерапия*. 2000; 4: 30-4.
 43. Рафальский В.В., Рохликов И.М., Малев И.В. Антибиотикотерапия острого неосложненного цистита. *Репродуктивное здоровье*. 2004; 3 (6): 76-9.
 44. Neu H., Williams J. *New trends in urinary tract infection: single dose therapy*. Karger, Basle, 1988.
 45. Romero R, Oyarzun E, Mazor M et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/ low birth weight. *Obstet. and Gynecol.* 1989; 73 (4): 576—82.
 46. Leveno K.J., Harris R.E., Gilstrap L.C. et al. Bladder versus renal bacteriuria during pregnancy: recurrence after treatment. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1981; 139: 403-6.
 47. Gilstrap L.C., Cunningham F.G., Whalley P.J. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet. and Gynec.* 1981; 57: 409-13.
 48. Diokno A.C., Compton A., Seski J., Vinson R. Urologic evaluation of urinary tract infection in pregnancy. *J. Reprod. Med.* 1986; 31: 23-6.
 49. Loughlin K.R. Management of urologic problems during pregnancy. *J. Urology*. 1994; 44: 159-69.
 50. Pedler S.J., Bint A.J. Management of bacteriuria in pregnancy. *Drugs*. 1987; 33: 397-417.
 51. Sweet R.L., Gibbs R.S. *Infections diseases of the female genital tract*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilks, 1990: 267-89.
 52. Lenke R.R., Vandorsten J.P., Schiffrin B.S. Pyelonephritis in pregnancy: a prospective randomized trial to prevent recurrent disease evaluating suppressive therapy with nitrofurantoin and close surveillance. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1983; 146: 953-4.

REFERENCES

1. Delzell J.E.Jr., Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy. *Amer. Fam. Physician*. 2000; 61 (3): 713-21.
2. Gurtovoy B.L., Emelyanova A.I., Pustotina O.A. Urinary tract infection in pregnant and postpartum women. *Trudnyy patsient*. 2005; 9: 20-3. (in Russian)
3. Shekhtman M.N. *Guide extragenital pathology in pregnant women*. Moscow: Triada. 2005; 816 p. (in Russian)
4. Jepson R.G., Mihaljevic L., Craig J. Cranberries for treating urinary tract infections. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. 2001; 3.
5. Wing D.A., Park A.S., Debuque L., Millar L.K., Limited clinical utility of blood and urine cultures in the treatment of acute pyelonephritis during pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2000; 182 (6): 1437-40.
6. Nikonov A.P., Astsaturova O.R. Infection in obstetrics and gynecology. A practical guide to diagnosis and antimicrobial for therapy. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya*. 2004; 6 (3): 176-8. (in Russian)
7. Kass E.H. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch. Intern. Med.* 1960; 205: 194-8.
8. Beard R.W., Roberts A.P. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Brit. Med. Bull.* 1969; 24: 44-9.
9. Nikonov A.P. Urinary tract infections in pregnancy. *Ginekologiya*. 2003; 5 (1): 35-6. (in Russian)

10. Lopatkin N.A., Strachunskiy L.S., Rafal'skiy V.V. et al. *Antibiotic treatment of community-acquired uncomplicated urinary tract infection*. Manual for physicians. Moscow, 2002; 145 p (in Russian)
11. Chizhova G.V., Vladimirova N.Yu., Bessmertnaya N.G. et al. Pregnancy and birth outcomes among women with pyelonephritis. *Vestnik Rossiyskoy assotsitsii akusherov-ginekologov*. 2000; 2: 41–4. (in Russian)
12. Reeves D.S. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single-dose fosfomycin trometamol. An overview. Bristol, Great Britain; 1998.
13. Krcmery S., Hromec J., Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2001; 17: 279–82.
14. Levin E.I. *Cystitis in women: diagnosis and treatment*: diss. Moscow, 1991. (in Russian)
15. Zinner S.H. Management of Urinary tract infection in pregnancy: a review with comments on single dose therapy. *Infection*. 1992; 20 (4): 280-5.
16. Anderson G.G., Palermo J.J., Schilling J.D. et al. Hultgren intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003; 301 (4): 105-7.
17. Mayanskiy A.N. Cytokines and mediator functions the epithelium in inflammatory reactions of urinary system. *Tsitokiny i vospalenie*. 2003; 4: 23-8. (in Russian)
18. Stapleton A., Hooton T.M., Fennell C. et al. Effect of secretor status on vaginal and rectal colonization with fimbriated *Escherichia coli* in women with and without recurrent urinary tract infection. *J. Infect. Dis.* 1995; 171: 717-20.
19. Harris R.E., Thomas V.L., Shelokov A. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: antibody-coated bacteria, renal function, and intrauterine growth retardation. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 126: 20-5.
20. Krieger J. Complications and treatment of urinary tract infections during pregnancy. *Urol. Clin. North Am.* 1986; 13 (4): 685-6.
21. Kunin C.M., White L.V., Tong H.H. A reassessment of the importance of «low-count» bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 454-60.
22. Arav-Boger B., Leibovici L., Danon Y.L. Urinary tract infections with low and high colony counts in young women. Spontaneous remission and single-dose vs multiple-day treatment. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 300-304.
23. Stamey T.A., Sexton C.C. The role of vaginal colonization with Enterobacteriaceae in recurrent urinary tract infection. *J. Urol.* 1975; 113: 214-7.
24. Schaeffer A.J., Jones J.M., Dunn J.K. Association of vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 1062-6.
25. Savicheva A.M., Selimyan N.K. The etiology of urethritis in pregnant and non-pregnant women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2000; 49 (4): 18-22. (in Russian)
26. Mead P.J., Harris R.E. The incidence of group B beta hemolytic streptococcus in antepartum urinary tract infections. *Obstet. and Gynec.* 1978; 51: 412-4.
27. McKenzie H., Donnet M.L., Howie P.W. et al. Risk of preterm delivery in pregnant women with group B streptococcal urinary infections or urinary antibodies to group B streptococcal and E. coli antigens. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 1994; 101: 107-13.
28. Thomsen A.C., Morup L., Hansen K.B. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet*. 1987; 1 (8533): 591-3.
29. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1996; 45 (31): 679.
30. Bukowski T.P., Betrus G.G. Urinary tract infections and pregnancy. *J. Urol.* 1998; 159 (4): 1286-9.
31. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 2: CD000490.
32. Wadland W., Plante D. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *J. Fam. Pract.* 1989; 29 (4): 372-6.
33. Lokshin K.L. Cytokines and mediator functions uro epithelium in inflammatory reactions of urinary system. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 14 (12): 26-8. (in Russian)
34. Harris R.E., Gilstrap L.C. Cystitis in pregnancy: A distinct clinical entity. *Obstet. and Gynec.* 1981; 57: 578-80.
35. Antimicrobial therapy for obstetric patients. ACOG educational bulletin no. 245. Washington, D.C. American College of Obstetricians and Gynecologists. 1998; 245: 8-10.
36. Latysheva E.V., Nikonov A.P., Petukhova O.K., Astasurova O.R. Effect of bacteriuria for pregnancy and possible outcomes. In: Materials Russian Forum «Mother and Child». Moscow, 2001: 225-7. (in Russian)
37. Chow A.W., Jewesson P.J. Use and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *West. J. Med.* 1987; 146 (6): 761-4.
38. Kreft B., Bohnet S., Carstensen O.J. et al. Differential expression of interleukin-6, intracellular adhesion molecule 1, and major histocompatibility complex class II molecules in renal carcinoma cells stimulated with s fimbriae or uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 1993; 61: 3060-3.
39. Strachunskiy L.S., Rafal'skiy V.V., Kulakov V.I. et al. Antibiotic therapy of urinary tract infection during pregnancy: a compromise between the activity, efficacy and safety of the antibiotic. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2005; 2: 16. (in Russian)
40. Strachunskiy L.S., Rafal'skiy V.V. The clinical significance of antibiotic therapy of acute cystitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 1999; 1 (3): 23-7. (in Russian)
41. Ershov G.V., Chernavin A.V., Bochkarev D.N. et al. Antibiotic therapy of urinary tract infections in women during pregnancy. *Ginekologiya*. 2002; 4 (5): 15-7. (in Russian)
42. Lopatkin N.A., Derevyanko I.I., Strachunskiy L.S. et al. Antibiotic therapy of acute cystitis and pyelonephritis in adults. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2000; 4: 30-4. (in Russian)
43. Rafal'skiy V.V., Rokhlikov I.M., Malev I.V. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis. *Reproduktivnoe zdorov'e*. 2004; 3 (6): 76-9. (in Russian)
44. Neu H., Williams J. *New trends in urinary tract infection: single dose therapy*. Karger, Basle, 1988.
45. Romero R, Oyarzun E, Mazor M et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet. and Gynecol.* 1989; 73 (4): 576–82.
46. Leveno K.J., Harris R.E., Gilstrap L.C. et al. Bladder versus renal bacteriuria during pregnancy: recurrence after treatment. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1981; 139: 403-6.
47. Gilstrap L.C., Cunningham F.G., Whalley P.J. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet. and Gynec.* 1981; 57: 409-13.
48. Diokno A.C., Compton A., Seski J., Vinson R. Urologic evaluation of urinary tract infection in pregnancy. *J. Reprod. Med.* 1986; 31: 23-6.
49. Loughlin K.R. Management of urologic problems during pregnancy. *J. Urology*. 1994; 44: 159-69.
50. Pedler S.J., Bint A.J. Management of bacteriuria in pregnancy. *Drugs*. 1987; 33: 397-417.
51. Sweet R.L., Gibbs R.S. *Infections diseases of the female genital tract*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkns; 1990: 267-89.
52. Lenke R.R., Vandorsten J.P., Schiffrin B.S. Pyelonephritis in pregnancy: a prospective randomized trial to prevent recurrent disease evaluating suppressive therapy with nitrofurantoin and close surveillance. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1983; 146: 953-4.

Поступила 19.11.15