

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

© Т.А. Хуснутдинова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Хуснутдинова Т.А. Инфекции мочевыводящих путей в акушерстве и гинекологии: актуальные вопросы диагностики и антибиотикотерапии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 6. – С. 19–28. <https://doi.org/10.17816/JOWD68619-28>

Поступила: 09.09.2019

Одобрена: 14.10.2019

Принята: 12.12.2019

■ Инфекции мочевыводящих путей относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям у женщин и нередко осложняют течение беременности. В данной статье представлен анализ современной научной и методической литературы, посвященной инфекциям мочевыводящих путей в акушерстве и гинекологии. Рассмотрены вопросы клинической значимости инфекций мочевыводящих путей во время беременности (эпидемиология, клинические проявления, осложнения), обобщены современные рекомендации по диагностике и лечению. Особое внимание уделено проблеме антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей.

■ **Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей; беременность; бессимптомная бактериурия; цистит; пиелонефрит; антибиотикорезистентность.

URINARY TRACT INFECTIONS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY: CURRENT ISSUES OF DIAGNOSIS AND ANTIBIOTIC THERAPY

© Т.А. Khusnutdinova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Khusnutdinova TA. Urinary tract infections in obstetrics and gynecology: Current issues of diagnosis and antibiotic therapy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(6):19-28. <https://doi.org/10.17816/JOWD68619-28>

Received: September 9, 2019

Revised: October 14, 2019

Accepted: December 12, 2019

■ Urinary tract infections are among the most common infectious diseases in women and often complicate the course of pregnancy. This article reviews current scientific and methodical literature on the management of pregnant women with urinary tract infection. Aspects of clinical importance of urinary tract infections during pregnancy (epidemiology, clinical manifestations, and complications) are discussed, with current recommendations for diagnosis and management of urinary tract infections summarized. Special attention is paid to the problem of antibiotic resistance of urinary tract infection pathogens.

■ **Keywords:** urinary tract infections; pregnancy; asymptomatic bacteriuria; cystitis; pyelonephritis; antibiotic resistance.

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям. Риск развития ИМП зависит от возраста, пола, наличия сопутствующих заболеваний и патологии мочевыво-

дящих путей. Женщины значительно чаще, чем мужчины, страдают от ИМП. Особую группу составляют беременные. Инфекции мочевыводящих путей относятся к самым частым инфекционным заболеваниям во время беременности (до 20 % всех беременностей осложнены ИМП)

и являются причиной 10 % всех случаев антенатальной госпитализации [1]. Инфекции мочевыводящих путей во время беременности могут приводить к развитию серьезных осложнений со стороны матери и плода, таких как анемия, артериальная гипертензия, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела [2, 3].

В большинстве случаев лечение ИМП начинают эмпирически, основываясь на локальных данных антибиотикорезистентности (АБР) основного возбудителя *Escherichia coli*. Динамическое изучение распространенности и устойчивости к антибиотикам, наиболее часто используемым для лечения ИМП, имеет большое значение для успешного лечения и снижения риска развития резистентности.

Целью данной работы был анализ последних данных литературы, посвященной ИМП в акушерстве и гинекологии и проблеме АБР возбудителей ИМП.

Клинические проявления инфекций мочевыводящих путей в акушерско-гинекологической популяции

Инфекции мочевыводящих путей в зависимости от уровня поражения разделяют на инфекции нижних мочевых путей (цистит,

уретрит) и инфекции верхних мочевых путей (пиелонефрит). По состоянию мочевыводящих путей ИМП принято разделять на неосложненные и осложненные [4, 5]. Инфекции мочевыводящих путей при беременности принято считать осложненными, так как в организме женщины в этот период происходят структурные и функциональные изменения, которые предрасполагают к развитию ИМП с клиническими проявлениями. Кроме того, к факторам риска развития симптоматической ИМП во время беременности относят ИМП до беременности и наличие бессимптомной бактериурии во время текущей беременности [6].

У женщин большинство случаев ИМП можно отнести к одной из следующих форм: бессимптомной бактериурии, острому циститу, острому пиелонефриту (см. таблицу).

Бессимптомная бактериурия (ББ) — это микробиологический диагноз. Бессимптомную бактериурию определяют при выявлении уропатогена в значимом количестве при культуральном исследовании мочи в отсутствие клинических проявлений ИМП. Бессимптомная бактериурия встречается у 2–15 % беременных [7]. Женщины с сахарным диабетом, рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, поликистозом почек, другими врожден-

Таблица 1 / Table 1

Инфекции мочевыводящих путей у беременных: частота, клинические и лабораторные признаки, тактика ведения
Urinary tract infections in pregnancy: incidence, clinical and laboratory signs, management

Форма инфекции мочевыводящих путей	Частота, %	Клинические признаки	Лабораторные признаки	Тактика ведения
Бессимптомная бактериурия	2–15	Симптомы со стороны мочевыводящих путей отсутствуют	$\geq 10^5$ КОЕ/мл* в двух последовательных пробах мочи, полученных с интервалом ≥ 24 ч, или $\geq 10^2$ КОЕ/мл в одной пробе мочи, полученной с помощью катетера ≥ 10 лейкоцитов/мкл**	<ul style="list-style-type: none"> • Скрининг на сроке 12–16 нед. или при первичном обращении. • Антибактериальная терапия. • Повторное исследование мочи через 1–2 нед. после терапии. • Периодический скрининг в течение всей беременности
Острый цистит	1–4	Дизурия, императивные и частые позывы к мочеиспусканию, боль в надлобковой области, резкое появление симптомов	$\geq 10^3$ КОЕ/мл* ≥ 10 лейкоцитов/мкл**	<ul style="list-style-type: none"> • Антибактериальная терапия. • Повторное исследование мочи через 1–2 нед. после терапии или при рецидивирующем течении
Острый пиелонефрит	0,5–2	Лихорадка, озноб, боль в поясничной области; другие диагнозы исключены; отсутствие в анамнезе клинических признаков урологических нарушений (по данным ультразвукового исследования, рентгенографии)	$\geq 10^4$ КОЕ/мл* ≥ 10 лейкоцитов/мкл**	<ul style="list-style-type: none"> • Госпитализация. • Антибактериальная терапия. • Культуральное исследование мочи для определения чувствительности к антибиотикам. • Повторное исследование мочи через 1–2 нед. после терапии

П р и м е ч а н и е. КОЕ — колониеобразующие единицы; * уропатогены, выделенные при культуральном исследовании средней порции мочи; ** определяют путем подсчета лейкоцитов в нецентрифугированной моче.

ными аномалиями почек и серповидноклеточной анемией имеют более высокий риск развития ББ и связанных с ней осложнений во время беременности [7]. Бессимптомная бактериурия при беременности является фактором риска развития пиелонефрита, в этом случае необходимо провести своевременную диагностику и назначить терапию. Так, у 20–40 % беременных с ББ возможно развитие острого пиелонефрита во II и в III триместрах беременности, тогда как после успешной терапии ББ вероятность развития пиелонефрита снижается до 2 % [8].

Можно выделить бактериурию, обусловленную стрептококком группы В (*Streptococcus agalactiae*), который относительно часто выявляют в моче (2–10 %) во время беременности [9]. Колонизация этим возбудителем связана с высоким риском развития осложнений и с неблагоприятными акушерскими исходами. Всем беременным, даже с однократным выделением *S. agalactiae* из мочи в любом количестве и отрицательными результатами скрининга в 35–37 недель беременности, рекомендована антибиотикопрофилактика в родах [9, 10].

Бессимптомную бактериурию при беременности на протяжении многих лет рассматривают как фактор риска преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, однако в последние годы возникла дискуссия о необходимости переоценки этого положения, так как большинство исследований были выполнены более 30 лет назад. Проведенные недавно Кокрановский метаанализ [8] и систематический обзор [11] данных об эффективности скрининга и лечения ББ для предотвращения осложнений беременности показали, что лечение антибиотиками эффективно для снижения риска развития пиелонефрита во время беременности и рождения детей с низкой массой тела, однако степень эффекта определить трудно из-за низкого уровня доказательной базы. В данных обзорах также указано, что в некоторых анализируемых исследованиях представлены сведения об эффективности лечения ББ для профилактики низкой массы тела ребенка и преждевременных родов, но эту связь следует интерпретировать с осторожностью, учитывая очень низкое качество включенных исследований. Таким образом, необходимо проведение высококачественных рандомизированных клинических испытаний скрининговых программ на ББ при беременности.

Тем не менее в настоящее время скрининг и лечение ББ при беременности во всем мире

входят в стандарты акушерской помощи. В нашей стране необходимость скрининга беременных на ББ (однократно после 14 нед.) регламентирована Приказом Минздрава России № 572 от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Согласно большинству международных рекомендаций скрининг следует проводить на 12–16-й неделях беременности однократно или при первичном визите, если женщина обратилась позже. Однако некоторые авторы рекомендуют для повышения выявляемости ББ выполнять культуральное исследование мочи в каждом триместре беременности [12]. В то же время в некоторых странах (Польша, Голландия и др.) скрининг на ББ не включен в национальные рекомендации. Так, в многоцентровом проспективном когортном исследовании, проведенном в Голландии в 2011–2013 гг., связь между ББ и преждевременными родами не была подтверждена, но была установлена взаимосвязь между ББ и развитием пиелонефрита, при этом абсолютный риск развития пиелонефрита при отсутствии лечения ББ был очень низким. В связи с этим в этой стране необходимость рутинного скрининга ББ ставят под сомнение [13].

Острый цистит — воспаление слизистой мочевого пузыря, характеризуется наличием болезненности внизу живота, дизурией, императивными и частыми позывами к мочеиспусканию, пиурией, гематурией. Частота цистита при беременности составляет 1–4 % [6].

Острый пиелонефрит — это наиболее тяжелая форма ИМП, характеризующаяся поражением почечной паренхимы и чашечно-лоханочного аппарата. Симптомами острого пиелонефрита являются боли в поясничной области, обычно с одной стороны (у беременных в 75–80 % случаев — с правой), повышение температуры тела (>38 °С), слабость, озноб, тошнота, рвота, учащенное мочеиспускание. Распространенность острого пиелонефрита у беременных колеблется от 0,5 до 2 % [20, 21]. Чаще всего острый пиелонефрит (80–90 %) встречается во II и в III триместрах беременности, когда изменения мочевыводящих путей, связанные с беременностью, достигают максимума, и только в 10–20 % случаев пиелонефрит развивается в I триместре. Кроме того, у каждой четвертой беременной возможен рецидив в течение данной беремен-

ности [14]. Пиелонефрит представляет серьезную угрозу здоровью матери, так как может способствовать развитию анемии, гипертонии, преэклампсии, сепсиса и септического шока, тромбоцитопении, острого респираторного дистресс-синдрома, особенно если лечение начато слишком поздно [2, 3]. Кроме того, в целом ряде исследований продемонстрирована связь между наличием пиелонефрита у матери и неблагоприятными исходами беременности, такими как преждевременные роды и низкая масса тела ребенка при рождении. Так, в ретроспективном исследовании, охватившем 18-летний период, было показано, что частота преждевременных родов у женщин с острым пиелонефритом значительно выше, чем у женщин без пиелонефрита [14]. Данные о взаимосвязи острого пиелонефрита и преждевременных родов были также получены в исследовании, проведенном в Израиле [15].

Рецидивирующие ИМП (РИМП) представляют серьезную проблему у женщин в целом, а у беременных в особенности. Определение РИМП различно, особенно у беременных. Диагноз РИМП у небеременных устанавливают при наличии трех (и более) эпизодов ИМП, подтвержденных бактериологическими исследованиями, за последние 12 мес., или двух эпизодов за последние 6 мес. [4, 5]. В Кокрановском обзоре данных об эффективности профилактики РИМП использованы другие критерии — один или несколько эпизодов ИМП до или во время беременности, так как, по мнению авторов, даже один эпизод ИМП во время беременности может стать поводом для начала профилактики [16]. Большинство РИМП развиваются в первые три месяца после первичной ИМП [16]. Полагают, что причиной большинства (примерно двух третей) РИМП служит реинфекция и одна треть РИМП является результатом персистенции одного и того же штамма микроорганизма [17].

Диагностика инфекций мочевыводящих путей у беременных

Диагностика ББ основана на культуральном исследовании средней порции мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки. При ББ в моче обнаруживают один и тот же микроорганизм в количестве 10^5 КОЕ и более в одном миллилитре мочи в двух пробах, взятых с интервалом более 24 ч. Если образец мочи получен с помощью катете-

ра, диагностически значимой считают концентрацию микроорганизмов $\geq 10^2$ КОЕ/мл. Только в 80 % случаев обнаружения уропатогена в первой пробе мочи можно говорить об истинной бактериурии, поэтому во избежание получения ложноположительного результата рекомендуют повторное исследование мочи [18, 19].

В случае отрицательного результата посева мочи международные рекомендации не делают особого акцента на необходимости повторного скрининга на ББ, так как отсутствует четкая доказательная база о сроках проведения первичного скрининга и выявления ББ на более поздних сроках беременности (после 20-й недели). Только у 1–2 % женщин с первоначальным отрицательным результатом посева мочи может развиться пиелонефрит, и на сегодняшний день нет убедительных данных о том, что дополнительный скрининг может снизить этот риск [20]. На данный момент повторный анализ мочи на ББ рекомендован только женщинам с высоким риском развития ИМП (диабет, серповидноклеточная анемия, иммуносупрессия, аномалии мочевыводящих путей или рецидивирующие ИМП в анамнезе до беременности) [15].

Совокупность симптомов и наличие лейкоцитов при общем анализе мочи является достаточным основанием для установления диагноза цистита и начала терапии. У беременных следует проводить культуральное исследование мочи, особенно в случае рецидивирующего течения заболевания. Присутствие в моче микроорганизмов в количестве более 10^3 КОЕ/мл при наличии симптомов острого цистита расценивают как клинически значимую бактериурию.

При подозрении на острый пиелонефрит всегда необходимо выполнять культуральное исследование мочи с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам. Выделение из мочи микроорганизмов в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл при наличии симптомов пиелонефрита клинически значимо.

Всем беременным с ИМП рекомендовано повторное исследование мочи через 1–2 нед. после окончания терапии, а также периодические исследования в течение всей беременности до родов [20].

Таким образом, в настоящее время культуральное исследование мочи является основным методом диагностики ИМП. Этот метод относительно недорогой и, что особенно важно, по-

зволяет получить данные о чувствительности выделенного уропатогена к антимикробным препаратам. К недостаткам относят длительность и трудоёмкость.

Методы молекулярной диагностики активно внедряют в диагностику инфекционных заболеваний, включая диагностику ИМП. Так, в недавнем исследовании с использованием полуколичественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения ДНК основных уропатогенов (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* и *P. aeruginosa*) чувствительность и специфичность метода для выявления бактериурии составили 81 и 90 % соответственно [21]. В другом исследовании, также с применением полуколичественной ПЦР, в пробах мочи оценивали содержание общей бактериальной ДНК и одновременно определяли ДНК семи основных уропатогенов (*E. coli*, *Pseudomonas* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. и *Streptococcus* spp.), при этом в качестве мишени использовали фрагмент гена 16S рРНК. Чувствительность и специфичность определения общей бактериальной ДНК в данном исследовании составили 97 и 80 % соответственно, а результаты ПЦР и бактериологического посева при идентификации основных уропатогенов совпали в 75–100 % случаев [22]. В недавнем исследовании, проведенном с помощью отечественной методики оценки содержания в пробах мочи общей бактериальной ДНК, ДНК *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae/oxytoca*, *Proteus* spp., *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Enterococcus* spp., показатели чувствительности и специфичности для большинства видов/групп бактерий составили от 99 до 100 %, а чувствительности и специфичности по отношению к бактериологическому методу — 96 и 98 % соответственно [23].

Микробный спектр и принципы антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей при беременности

Спектр возбудителей ИМП при беременности сходен с уропатогенами, выделяемыми у небеременных. В подавляющем большинстве случаев (70–80 %) заболевание вызывает уропатогенная *E. coli*. Другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) также являются важными уропатогенами. До 10 % инфекций может быть

обусловлено грамположительными бактериями, такими как *Staphylococcus* spp. (главным образом, *S. saprophyticus*), *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. [24].

Основной метод лечения ИМП — антибактериальная терапия. Как правило, выбор препарата для лечения ИМП основан на данных о преобладающем возбудителе, региональных показателях резистентности возбудителей ИМП к основным антибактериальным препаратам, применяемым для терапии и тяжести заболевания. При выборе препаратов для лечения беременных не только ориентируются на их активность, но и учитывают безопасность для плода. Таким требованиям соответствуют фосфомицина трометамол, цефалоспорины II–III поколений, ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавулановая кислота), нитрофурантоин, которые можно с высокой степенью безопасности назначать в течение всего срока беременности [4, 5].

Для лечения ББ и острого цистита у беременных применяют одни и те же препараты. При лечении ББ не существует четких рекомендаций как в выборе того или иного антибиотика, так и в продолжительности лечения, которое может варьировать от однократного назначения до приема в течение 3–7 дней [8, 25, 26]. Рекомендации однократного приема фосфомицина трометамола основаны на его уникальных фармакокинетических свойствах, которые способствуют накоплению препарата в моче в высоких концентрациях в течение трех дней при приеме 3 г перорально. Кроме того, препаратами выбора являются 7-дневные курсы нитрофуранов или бета-лактамов антибиотиков начиная со II триместра беременности. По данным Кокрановского систематического обзора, однократный прием антибиотика может быть менее эффективным, чем длительные курсы (7 дней) [27].

У беременных с незначительными клиническими признаками острого пиелонефрита возможно амбулаторное лечение с назначением соответствующих антибиотиков при тщательном наблюдении. В более тяжелых случаях показана госпитализация. После клинического улучшения возможна смена парентеральной терапии на пероральную, общая продолжительность лечения должна составить 7–14 дней [4, 5]. Лечение пиелонефрита начинают с эмпирической терапии с последующей корректировкой после получения результатов культурального исследования мочи. Препаратами выбора для

лечения острого пиелонефрита у беременных являются ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавулановая кислота) и цефалоспорины II–III поколений. Стартовая терапия карбапенемами оправдана при тяжелом течении пиелонефрита, особенно при клинических признаках уросепсиса, в связи с их активностью против микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) [4, 5]. Согласно последним рекомендациям Европейского общества урологов карбапенемы следует использовать только в случаях множественной резистентности возбудителя (как антибиотик резерва) [4].

Лечение РИМП аналогично лечению острых эпизодов. В настоящее время перспективным подходом к профилактике РИМП считают иммунопрофилактику и использование пробиотиков. Принцип терапии пробиотиками заключается в снижении колонизации влагалища и периуретральной области уропатогенами путем интравагинального введения препаратов, содержащих лактобациллы [28, 29]. Иммунопрофилактика основана на формировании иммунитета к уропатогенным *E. coli* после введения (пероральном, внутримышечном или интравагинальном) иммуноактивных фракций микроорганизма [30, 31].

Проблема антибиотикорезистентности уропатогенных бактерий

Открытие антибиотиков в 1920-х гг. стало одним из величайших прорывов в истории медицины, их применение позволило заметно снизить заболеваемость и смертность, связанные с бактериальными инфекциями. Однако их интенсивное и нерациональное использование в течение многих лет привело к появлению и распространению устойчивых к антибиотикам бактериальных штаммов. Всемирная организация здравоохранения определила устойчивость к противомикробным препаратам, включая антибиотики, в качестве основной угрозы глобальному здравоохранению [32].

Антибиотикорезистентность — устойчивость возбудителя инфекции к действию одного или нескольких антибиотиков, при этом стандартные методы лечения становятся неэффективными. Антибиотикорезистентность бывает естественной (природной) или приобретенной.

Природная или истинная резистентность присуща всем или большинству изолятов данного вида бактерий и связана с отсутствием

у микроорганизмов мишени действия антибиотиков или недоступностью мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. Природная резистентность означает, что данный препарат или препараты недостаточно активны в отношении представителей вида и легко прогнозируется. Например, *Klebsiella* spp. обладает природной устойчивостью к ампициллину; *Staphylococcus saprophyticus* — к цефтазидиму, фосфомицину; *Proteus* spp. — к нитрофурантоину; *Pseudomonas aeruginosa* — к амоксициллин/клавулановой кислоте, цефотаксиму, цефтриаксону, хлорамфениколу, триметоприму [33].

Основную клиническую проблему представляет приобретенная резистентность, которая характеризуется способностью отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Приобретенная резистентность возникает в процессе естественного отбора, ее появление и распространение невозможно прогнозировать. Появление устойчивых к антибиотикам штаммов (мутантов) может быть связано с мутациями в собственном геноме или передачей генетического материала, кодирующего устойчивость к одному или нескольким антибиотикам, между бактериальными клетками. Любое генетическое изменение может привести к одному из основных биохимических механизмов устойчивости: модификации мишени действия, ферментативной инактивации антибиотика, активному выведению (эффлюкс) антибиотика из бактериальной клетки, нарушению проницаемости внешних структур микробной клетки и формированию метаболического «шунта» [34]. Особую озабоченность вызывает относительно высокая частота продукции БЛРС — ферментов, которые вырабатываются грамотрицательными бактериями и обуславливают резистентность почти ко всем бета-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, азтреонаму), кроме карбапенемов. В настоящее время известно более 500 структурно и функционально различных ферментов, способных гидролизовать бета-лактамы антибиотиков, и количество вновь открываемых бета-лактамаз продолжает постоянно увеличиваться [35].

В последние годы наблюдается устойчивая тенденция к снижению чувствительности возбудителей ИМП к различным антибиотикам, что ограничивает возможности эмпирической

терапии. Общепринято, что антибиотики не следует применять в качестве эмпирической терапии, если уровень резистентности к ним превышает 10–20 % [4, 5], поэтому очень важно регулярно отслеживать профиль АБР возбудителей ИМП в связи с необходимостью адекватного выбора антибиотиков.

С учетом наибольшей этиологической значимости *E. coli* в структуре ИМП важно знать АБР именно этого возбудителя. Такие исследования проводят во многих странах, включая Российскую Федерацию.

В конце 2018 г. были опубликованы данные международного многоцентрового исследования, в котором принимали участие женщины 18–65 лет с неосложненными ИМП из Финляндии, Германии, Латвии, Польши, России и Швеции. В течение полутора лет (2015–2017) было собрано 775 изолятов *E. coli*, которые были протестированы на чувствительность к антибиотикам. Самые высокие показатели резистентности определены для ампициллина (39,6 %), триметоприма (23,8 %), триметоприма/сульфаметоксазола (22,4 %), амоксициллина/клавулановой кислоты (16,7 %), при этом наблюдалась значительная вариабельность в этих показателях между странами. Низкие показатели резистентности отмечены у нитрофурантоина, фосфомицина и составили 1,2 и 1,3 % соответственно. Чувствительность к меропенему среди всех изолятов *E. coli* достигала 100 %. Уровень продукции БЛРС составил 8,7 %. При этом в 13,9 % случаев были выделены мультирезистентные штаммы *E. coli*. В России, согласно данному исследованию, резистентность более 20 % была зарегистрирована для ампициллина, триметоприма, триметоприма/сульфаметоксазола. Высокие показатели резистентности отмечены к амоксициллину/клавулановой кислоте (18,8 %), цефотаксиму (15,7 %), цефуроксиму (17,8 %). Было выявлено 15,7 % БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli*. Наибольшую активность в отношении уропатогенных *E. coli* проявляли нитрофурантоин, фосфомицин и меропенем (99, 99 и 100 % штаммов соответственно были чувствительны) [36].

Национальный скрининг АБР уропатогенов, обнаруживаемых в различных популяциях пациентов, в России осуществляют на регулярной основе с 1998 г. (исследования УТИАР, АРМИД, АРИМБ, ARESC, ДАРМИС [38]). По результатам последнего опубликованного исследования ДАРМИС (2011), высокий уровень резистент-

ности в субпопуляции беременных наблюдался к ампициллину (48 %), амоксициллину/клавулановой кислоте (43 %), ампициллину/сульбактаму (38 %); относительно высокий уровень резистентности — к триметоприму/сульфаметоксазолу (19 %). Доля штаммов, продуцирующих БЛРС, среди штаммов *E. coli* составила 16 %. Наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали фосфомицин, нитрофурантоин и цефтибутен — 97,0, 99,0 и 91,0 % соответственно [37]. Данные исследования ДАРМИС за 2018 г. в настоящее время готовятся к публикации.

С целью определения профиля АБР основных грамтрицательных бактерий, вызывающих ИМП, в 2017 г. на территории Российской Федерации было проведено многоцентровое исследование RESOURCE. В подавляющем большинстве случаев возбудителем ИМП являлась *E. coli* (49,1 %). *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и *P. aeruginosa* обнаруживали значительно реже, их доля составила 9,5, 2,9 и 1,7 % соответственно. Был отмечен высокий уровень резистентности *E. coli* к ампициллину (50,0 %) и котримоксазолу (30,3 %). Относительно высокие показатели устойчивости были зарегистрированы для амоксициллина/клавулановой кислоты (12,1 %) и цефалоспоринов II и III поколений: цефуроксима (21 %), цефотаксима (17,2 %) и цефиксима (16,6 %). Низкие показатели резистентности к *E. coli* наблюдались в отношении меропенема (0,4 %), фосфомицина (1,2 %) и нитрофурантоина (4,5 %) [38].

Представляют интерес и региональные исследования уровня АБР. Так, в Московском регионе было проведено ретроспективное исследование профиля АБР возбудителей ИМП, выделенных от 104 беременных. Уровень резистентности штаммов *E. coli* более 20 % был выявлен к ампициллину (63,6 %), амоксициллину/клавулановой кислоте (23,2 %), триметоприму/сульфаметоксазолу (27,4 %), цефалоспорином II и III поколений (25,7 и 24,3 % соответственно). Самые низкие показатели резистентности были отмечены только по отношению к карбапенемам (0 %) и фосфомицину (1,5 %) [39].

Таким образом, в последние годы наблюдается рост резистентности *E. coli* к аминопенициллинам, ингибиторозащищенным пенициллинам, цефалоспорином II–III поколений; увеличивается доля штаммов, продуцирующих БЛРС. Рост резистентности обуславливает снижение эффективности антибиотикотерапии, особенно эмпирической.

Заключение

Инфекции мочевыводящих путей относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии. Инфекции мочевыводящих путей во время беременности могут приводить к развитию серьезных осложнений со стороны матери и плода. Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии у беременных является стандартом акушерской помощи в течение длительного времени, но, ввиду того что доказательная база была сформирована очень давно, необходима переоценка данной стратегии. Рост АБР уропатогенных бактерий принимает угрожающий характер, в связи с чем национальный и локальный ее мониторинг и поиск альтернативных стратегий лечения и профилактики ИМП представляют исключительно актуальную задачу.

Литература

1. Bacak SJ, Callaghan WM, Dietz PM, Crouse C. Pregnancy-associated hospitalizations in the United States, 1999-2000. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):592-597. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.10.638>.
2. Yan L, Jin Y, Hang H, Yan B. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(36):e12192. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012192>.
3. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):547-560. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.004>.
4. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. Guidelines Associates: Cai T, Köves B, Pilatz A, Pradere B, Veeratterapillay R. EAU guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; 2017.
5. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2017 [Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA. Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsiy pochek, mочevyvodyashchikh putey i muzhskikh polovykh organov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2017. (In Russ.)]
6. Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):67-77. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.39202>.
7. Ipe DS, Sundac L, Benjamin WH, Jr., et al. Asymptomatic bacteriuria: prevalence rates of causal microorganisms, etiology of infection in different patient populations, and recent advances in molecular detection. *FEMS Microbiol Lett.* 2013;346(1):1-10. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12204>.
8. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(8):CD000490. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000490.pub3>.
9. Perez-Moreno MO, Pico-Plana E, Grande-Armas J, et al. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *J Med Microbiol.* 2017;66(4):454-460. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000465>.
10. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-10):1-36.
11. Wingert A, Pillay J, Sebastianski M, et al. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. *BMJ Open.* 2019;9(3):e021347. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021347>.
12. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest.* 2008;38 Suppl 2:50-57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02009.x>.
13. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1324-1333. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00070-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00070-5).
14. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):219;e211-216. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.006>.
15. Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R, et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162(1):24-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.01.024>.
16. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(7):CD009279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009279.pub3>.
17. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Principles and Practice of Infectious Disease. Ed. by J.E. Bennett, R. Dolin, M.J. Blaser. Vol. 1. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2014. P. 886-914.
18. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(2):95-99. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e3283374adf>.
19. Lin K, Fajardo K, Force USPST. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommenda-

- tion statement. *Ann Intern Med.* 2008;149(1):W20-24. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-1-200807010-00009-w1>.
20. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):547-560. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.004>.
 21. van der Zee A, Roorda L, Bosman G, Ossewaarde JM. Molecular diagnosis of urinary tract infections by semi-quantitative detection of uropathogens in a routine clinical hospital setting. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150755>.
 22. Tse H, Hansen WLJ, van der Donk CFM, et al. A real-time PCR-based semi-quantitative breakpoint to aid in molecular identification of urinary tract infections. *PLoS One.* 2013;8(4):e61439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061439>.
 23. Хуснутдинова Т.А., Шипицына Е.В., Савочкина Ю.А., и др. Определение значимой бактериурии у беременных женщин методом количественной ПЦР в реальном времени // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 4. – С. 50–56. [Khusnutdinova TA, Shiptsyna EV, Savochkina YA, et al. Evaluation of significant bacteriuria in pregnant women using quantitative real-time PCR. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2016;65(4):50-56. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/JOWD65450-56>.
 24. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-284. <https://doi.org/10.1038/nrmi-cro3432>.
 25. Widmer M, Lopez I, Gulmezoglu AM, et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(11):CD000491. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000491.pub3>.
 26. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(1):CD002256. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002256.pub2>.
 27. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(9):CD007855. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007855.pub2>.
 28. Gupta V, Nag D, Garg P. Recurrent urinary tract infections in women: How promising is the use of probiotics? *Indian J Med Microbiol.* 2017;35(3):347. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_16_292.
 29. Chisholm AH. Probiotics in preventing recurrent urinary tract infections in women: A literature review. *Urol Nurs.* 2015;35(1):18-21.
 30. Magistro G, Stief CG. Vaccine development for urinary tract infections: Where do we stand? *Eur Urol Focus.* 2019;5(1):39-41. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.07.034>.
 31. Asadi Karam MR, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol Immunol.* 2019;108:56-67. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.007>.
 32. www.who.int [Internet]. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016-2017 [cited 24 Oct 2019]. Available from: <https://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report-supplementary-materials/en/>.
 33. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. – М., 2015. [Mezhregional'naya assotsiatsiya po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoy khimioterapii. Klinicheskie rekomendatsii. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam. Moscow; 2015 (In Russ.)]
 34. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск, 2007 [Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii. Ed. by L.S. Strachunskiy, Y.B. Belousov, S.N. Kozlov. Smolensk; 2017. (In Russ.)]
 35. Bush K, Fisher JF. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new beta-lactamases from gram-negative bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2011;65:455-478. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090110-102911>.
 36. Ny S, Edquist P, Dumpis U, et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;17:25-34. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.004>.
 37. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14. – № 4. – С. 280–302. [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: DARMIS Study (2010–2011). *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2012;14(4):280-302. (In Russ.)]
 38. Rafalskiy V, Pushkar D, Yakovlev S, et al. Distribution and antibiotic resistance profile of key gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.008>.
 39. Локшин К.Л., Ширшов В.Н., Попко А.С., и др. Современное состояние антибиотикорезистентности и со-

став возбудителей инфекций мочевыводящих путей у беременных // Вестник урологии. – 2018. – Т. 6. – № 2. – С. 13–20. [Lokshin KL, Shirshov VN, Popko AS, et al. The current state of antibiotic resistance and the

composition of pathogens of urinary tract infections in pregnant women. *Urology Herald*. 2018;6(2):13-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-13-20>.

■ **Информация об авторах** (*Information about the authors*)

Татьяна Алексеевна Хуснутдинова — научный сотрудник лаборатории микробиологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** husnutdinovat@yandex.ru.

Tatyana A. Khusnutdinova — Researcher. The Laboratory of Microbiology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Assistant. The Department of Clinical Laboratory Diagnostics, the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** husnutdinovat@yandex.ru.